

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 98

7
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №/ICP-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семеновна О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семеновна О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 98
7
2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, 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. 98

7
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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 Phthiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthiology, Minsk, Belarus

Sergey V. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
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 98, № 6, 2020

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 3 июля 2020 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

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

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

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

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

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

Volume 98, no. 6, 2020

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: July 3, 2020

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

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

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

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

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

ОБЗОР

- Коронавирусы – возбудители тяжелых респираторных заболеваний
*Панова А. Е., Нуликова И. Б., Лагуткин Д. А., Винокуров А. С., Шульгина М. В.,
 Васильева И. А. 6*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Сопоставление клинических данных и компьютерно-томографической
 семиотики легких при COVID-19
*Петриков С. С., Попугаев Н. А., Бармина Т. Г., Забавская О. А., Шарифуллин Ф. А.,
 Конов Л. С. 14*
- Влияние инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С, на характеристики
 гепатотоксических реакций у больных туберкулезом
*Данцев В. В., Мучаидзе Р. Д., Левина Л. Р., Спицын М. Г., Токмаков В. С.,
 Баласанянц Г. С. 26*
- Опыт применения комбинированного мукоактивного препарата на фоне
 химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом
Мышкова Е. П., Склюев С. В., Жукова Е. М., Краснов Д. В., Петренко Т. И. 31
- Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой
 заболеваемостью
Нульчавеня Е. В., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р. 37
- Медикаментозная коррекция нарушений вегетативной нервной системы
 у подростков, больных туберкулезом
*Шовкун Л. А., Клименко Н. Ю., Аксенова В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю.,
 Нампос Е. Д. 44*
- Особенности гепатотоксических реакций, вызванных комплексом
 противотуберкулезных препаратов первого ряда, у крыс с разным фенотипом
 ацетилирования
Можокина Г. Н., Казаков А. В., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю. 51
- Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии
 МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких
*Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П.,
 Кудлай Д. А. 56*
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- Случай саркомы Капоши у больного туберкулезом и ВИЧ-инфекцией
Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. 63

REVIEW

Coronaviruses as causative agents of severe respiratory diseases

Panova A.E., Kulikova I.B., Lagutkin D.A., Vinokurov A.S., Shulgina M.V., Vasilyeva I.A. 6**ORIGINAL ARTICLES**

Comparison of clinical data and computed tomography semiotics of the lungs in COVID-19

Petrikov S.S., Popugaev K.A., Barmina T.G., Zabavskaya O.A., Sharifullin F.A., Kokov L.S. 14

The impact of the infection caused by hepatitis B and C on the characteristics of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients

Dantsev V.V., Muchaidze R.D., Levina L.R., Spitsyn M.G., Tokmakov V.S., Balasanyants G.S. 26

Experience of using a combination mucoactive drug during chemotherapy in patients with MDR/XDR tuberculosis

Myshkova E.P., Sklyuev S.V., Zhukova E.M., Krasnov D.V., Petrenko T.I. 31

Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in high-burden regions

Kulchavenya E.V., Merganov M.M., Sharipov F.R. 37

Medication management of autonomic nervous system disorders in adolescents with tuberculosis

Shovkun L.A., Klimenko N.Yu., Aksenova V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kamos E.D. 44

Parameters of hepatotoxic reactions caused by the combination of first line anti-tuberculosis drugs in rats with different acetylation phenotypes

Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Zyuzya Yu.R., Petrova L.Yu. 51

The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis

Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. 56**CLINICAL CASE**

A clinical case of Kaposi sarcoma in a patient with TB/HIV co-infection

Kuzmina N.V., Nelidova N.V. 63



Коронавирусы – возбудители тяжелых респираторных заболеваний

А. Е. ПАНОВА¹, И. Б. КУЛИКОВА², Д. А. ЛАГУТКИН¹, А. С. ВИНОКУРОВ¹, М. В. ШУЛЬГИНА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА¹

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

²Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведен 61 источник литературы, посвященный молекулярным механизмам патогенности, особенностям инфекционного процесса и возможностям лабораторной диагностики коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2 – возбудителя COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, инфекционный процесс, лабораторная диагностика

Для цитирования: Панова А. Е., Куликова И. Б., Лагуткин Д. А., Винокуров А. С., Шульгина М. В., Васильева И. А. Коронавирусы – возбудители тяжелых респираторных заболеваний // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 6-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-6-13>

Coronaviruses as causative agents of severe respiratory diseases

A. E. PANOVA¹, I. B. KULIKOVA², D. A. LAGUTKIN¹, A. S. VINOKUROV¹, M. V. SHULGINA¹, I. A. VASILYEVA¹

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

²Department of Emergency Care Organisation and Health Risk Management

ABSTRACT

The review presents 61 publications on the molecular mechanisms of pathogenicity, specific parameters of the infectious process and possibilities of laboratory diagnosis of coronaviruses, including SARS-CoV-2 - of the causative agent of COVID-19.

Key words: coronaviruses, COVID-19, infection, laboratory diagnostics

For citations: Panova A.E., Kulikova I.B., Lagutkin D.A., Vinokurov A.S., Shulgina M.V., Vasilyeva I.A. Coronaviruses as causative agents of severe respiratory diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 6-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-6-13>

Для корреспонденции:

Панова Анна Евгеньевна
E-mail: PanovaAE@nmrc.ru

Correspondence:

Anna E. Panova
Email: PanovaAE@nmrc.ru

Первые два десятилетия XXI в. ознаменовались возникновением трех вспышек новых инфекционных вирусных заболеваний, приводящих с высокой частотой к тяжелым внебольничным пневмониям.

Третья вспышка респираторного вирусного заболевания, получившего название COVID-19 (COroNa Virus Infectious Disease 2019), переросла в пандемию, охватившую все материки и большинство стран мира, включая Россию [2, 4, 5, 51, 54]. Возбудитель этого заболевания – вирус SARS-CoV-2 – является близким родственником вируса SARS-CoV – возбудителя заболевания SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, тяжелый острый респираторный синдром), вызвавшего 01.11.2002 г. – 31.07.2003 г. первую вспышку коронавирусной инфекции. Оба вируса относятся к роду *Betacoronavirus*, имеют геномы, идентичные по меньшей мере на 79% [45]. Еще один представитель этого рода MERS-CoV является возбудителем заболевания MERS (Middle East Respiratory Syndrome, ближневосточный респираторный синдром), вспышка которого зарегистрирована в 2012-2013 гг. и не завершилась до настоящего времени [53].

Симптоматически тяжелое течение заболевания, вызванное коронавирусами, мало отличается от внебольничных пневмоний, вызванных другими

вирусами или бактериями [2, 4, 36, 58, 62]. При этом COVID-19 имеет некоторые особенности патогенеза. Так, тяжелое течение может сопровождаться избыточным образованием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и IL-1 β , IL-2, IL-7) – гиперцитокинемией («цитокиневым штормом»), при этом вероятно возникновение повышенной проницаемости сосудов и полиорганной недостаточности, приводящих к летальным исходам [6, 24, 36, 57]. Также при COVID-19 часто встречается коагулопатия, предполагается, что это связано с нарушением регуляции иммунных реакций [1, 15, 32].

Также SARS-CoV-2 (но не SARS-CoV) способен эффективно размножаться в нейрональных клетках, что объясняет присутствие различной неврологической симптоматики [8, 12].

Молекулярные механизмы патогенности коронавирусов

Молекулярные механизмы патогенности SARS-CoV и его жизненный цикл исследованы в последние десятилетия в ряде лабораторий, аналогичные данные по SARS-CoV-2 пока немногочисленны.

Коронавирусы относятся к одноцепочечным (+) содержащим РНК вирусам. Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза сгРНК⁻ RdRp способна обра-

зовывать копии вирусного генома, минуя стадию образования ДНК (обратная транскрипция – ОТ). Это отличает коронавирусы от РНК-содержащих ВИЧ. РНК вируса маскируется под мРНК-клетки хозяина и служит матрицей для синтеза вирусных белков. Образованные сгРНК⁺ RdRp копии генома вируса и вирусные белки образуют новые вирусные частицы [16, 33].

Свое название коронавирусы получили из-за формы вируса, выявленной при электронной микроскопии: на негативно-контрастных электронных фотографиях обнаружены булавовидные отростки – пепломеры, состоящие из тримера гликопептида, обозначенного как spike glycoprotein S, и выглядящие, как корона. Связываясь с трансмембранными рецепторами клетки хозяина, гликопептиды S (шип-белки) обеспечивают проникновение вирусного нуклеоида в клетку.

Восприимчивость тканей и клеток организма хозяина к коронавирусам зависит от наличия в них рецепторов, расположенных в цитоплазматической мембране и способных связываться с гликопептидами-рецепторами вируса. Одним из таких рецепторов клетки, используемых SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 для проникновения в нее, является ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) [29].

АПФ2 является металлопротеиназой, состоящей из 805 аминокислот с молекулярной массой 92,5 кДа и содержащей несколько гликозилированных участков полипептидной цепи. АПФ2 участвует в превращении ангиотензина II в ангиотензин 1-7, индуцирующего в организме человека такие процессы, как вазодилатация, усиление диуреза, уменьшение оксидативного стресса, пролиферации и фиброза [39].

АПФ2 обнаруживается во многих тканях и органах человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, в слизистых рта, носа и носоглотки, желудка, в коже, лимфатических узлах, тимусе, костном мозге, селезенке, печени, почках, мозге, делая эти органы восприимчивыми к коронавирусам [8, 19, 24, 61]. Поскольку АПФ2 является необходимым участником инвазии коронавирусов в клетку человека и «входными воротами» инфекции, присутствие этого рецептора в альвеолярных клетках легких и энтероцитах тонкого кишечника позволяет предполагать аэрозольный и фекально-оральный пути заражения коронавирусами [19, 56].

Эксперименты на культурах клеток легочной ткани человека установили, что уровень инфицирования клеток вирусом SARS-CoV пропорционален уровню экспрессии АПФ2. Изучение тканей органов дыхания, полученных от больных с SARS, также подтвердило, что количество молекул АПФ2 коррелировало с уровнем инфицирования SARS-CoV [23].

Совпадение аминокислотных последовательностей гликопептидов S вирусов SARS-CoV и

SARS-CoV-2 составляет 76% [21]. Молекулы гликопептида S обоих вирусов состоят из двух субъединиц S1 и S2, которые соединяются между собой аминокислотным мостиком при сборке провирусных частиц в зараженной клетке (посттрансляционный процессинг). Для адгезии вируса на следующую, еще не зараженную клетку необходимо «раскрытие» рецептор-связывающего домена, расположенного на S2-субъединице [53]. Для этого гликопептид S подвергается двум превращениям под действием клеточных протеаз: гидролиз с образованием двух отдельных субъединиц S1 и S2; раскрытие рецептор-связывающего сайта на S2 [10, 18, 21, 44]. Гликопептид S вируса SARS-CoV подвергается расщеплению на субъединицы S1 и S2 лишь в момент контакта со здоровой клеткой, которая подвергается инфицированию. В гене же, кодирующем S-белок SARS-CoV-2, обнаружена инсерция, благодаря которой в области пептидного мостика, соединяющего две субъединицы белка, появилась вставка из четырех аминокислот, представляющая собой сайт для клеточной протеазы фурина, что позволяет вирусу SARS-CoV-2 проходить расщепление на S1 и S2 уже на стадии их сборки и упаковки. Предполагалось, что эти изменения могут существенно повысить аффинность S-белка SARS-CoV-2 к рецептору по сравнению с SARS-CoV [44, 53], но это предположение не подтвердилось, поскольку константы диссоциации KD для S-белков обоих вирусов с рецептором оказались очень близки, а сайты связывания в целом достаточно консервативны: в геномах 144 изолятов SARS-CoV-2 со всего мира не обнаружено ни одной замены в этом участке [48]. Интерфейсы взаимодействия S-белков SARS-CoV и SARS-CoV-2 с АПФ2 несколько различаются, но основные точки образования межатомных связей совпадают [9, 14].

Изменчивость коронавирусов

Вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза сгРНК⁺ RdRp при синтезе копий РНК вируса часто обрывает строящуюся цепь до окончания репликации. Образовавшийся обрывок переносится к 3'-концу матричной РНК. В результате разрывов цепи образуется семейство (гнездо) сгРНК⁺ с одинаковыми 3'- и 5'-концами и разной длиной. Эта особенность образования РНК обеспечивает его представителям высокую изменчивость, в том числе в результате рекомбинации при образовании РНК⁺ цепей при коинфекции вирусов (включая различные таксономические группы). Следы обмена генетическим материалом наблюдаются и у бета-коронавирусов, в частности в геноме SARS-CoV-2 обнаружены участки РНК, принадлежащие другим вирусам [3, 16, 27, 30].

Особенности инфекционного процесса COVID-19

В исследовании 94 пациентов с COVID-19 [20] продемонстрировано, что наибольшая вирусная нагрузка в мазках из ротоглотки наблюдается за

некоторое время до появления симптомов болезни. Согласно этому, не менее чем в 44% случаев передача инфекции происходит от людей, которые еще не имеют никаких симптомов заболевания. Также, по всей видимости, нет четкой связи между вирусной нагрузкой и тяжестью течения заболевания, высокие нагрузки наблюдаются как при легком, так и при тяжелом течении [35, 40, 50].

О скорости распространения заболевания свидетельствует такой параметр, как серийный интервал – количество дней между проявлением симптомов у «инфектора» (источника инфекции) и «инфицируемого» [20]. Например, для заболевания SARS характерен довольно большой серийный интервал, а вирусовыделение начиналось после появления первых симптомов. Это позволило сдержать эпидемию, отправляя на карантин лишь лиц с клиническими признаками болезни. Для сезонного гриппа характерна иная картина – быстрое распространение за счет начала вирусовыделения в досимптомный период с коротким серийным интервалом и столь же быстрое угасание вирусовыделения [20].

Индекс репродукции R_0 – безразмерная величина, означающая усредненное число людей, которых инфицирует один зараженный человек [26]. При COVID-19 R_0 составляет порядка 2,5, это при привычном образе жизни без каких-либо изоляционных мер [37]. По некоторым данным, R_0 может быть выше в зависимости от особенностей жизненного уклада и плотности населения [30]. Индекс репродукции 2,5 – невысокое значение; например, при кори он составляет 12-18 [26]. Экспоненциальное распространение инфекции при $R_0 = 2,5$, так же как и при других инфекциях, будет продолжаться до тех пор, пока не выработается групповой иммунитет (должны переболеть больше 50% населения или должна быть проведена массовая вакцинация) или пока жесткими карантинными мерами не удастся снизить индекс репродукции до значения ниже 1, что приведет к затуханию эпидемии [26]. Введение жесткого карантина при COVID-19 уже было реализовано в провинции Хубэй Китая, а также в Испании и на севере Италии [35, 37].

Учитывая, что доля случаев заболевания COVID-19 с бессимптомным течением может составлять от 17,9 до 50-75% от общего числа инфицированных [14, 35, 37], более точной оценке числа переболевших могут способствовать массовые тестирования населения на антитела к SARS-CoV-2.

Специфическая лабораторная диагностика

Этиологическая диагностика коронавирусных инфекций в настоящее время основывается на подтверждении наличия соответствующего РНК вируса в биологических образцах.

Наиболее распространенным методом является полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая обеспечивает при участии термоустойчивой ДНК-полимеразы амплификацию (увеличение) целевых специфичных фрагментов ДНК возбудителя в био-

логическом образце. Образовавшиеся в результате реакции фрагменты ДНК оказываются комплементарно связаны с праймерами (искусственно созданными нуклеотидными последовательностями) в двуцепочечный фрагмент, и для каждого нового цикла реакции необходима их денатурация при высокой температуре. Чередуя циклы амплификации и денатурации происходит в программируемых термостатирующих устройствах и приводит к увеличению числа целевых фрагментов в тысячи раз [34].

Другая технология амплификации нуклеиновых кислот, применяемая для этиологической диагностики инфекционных заболеваний, в том числе вызванных коронавирусами, – петлевая изотермальная амплификация (SmartAmp технология). Метод предложен в начале 2000-х годов для выявления целевых последовательностей ДНК и назван LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification). В процессе амплификации методом LAMP на первом этапе образуются гантелеобразные структуры (петли) цепи ДНК, на втором – происходит циклическая амплификации, на третьем – элонгация и повторение циклов. Инициация новых актов амплификации возникает в процессе реакции LAMP. В отличие от ПЦР, термическая денатурация двойных цепей при LAMP не требуется, синтез ДНК происходит непрерывно при одной температуре, что значительно удешевляет исследование [17].

Для вирусных частиц, геном которых состоит из РНК, для проведения реакции амплификации ДНК необходим еще один этап – реакция ОТ, образующей ДНК последовательность, комплементарную вирусной РНК (кДНК). Осуществляется ОТ при участии РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы или ревертазы). Дальнейшее умножение кДНК производится методами ПЦР (ОТ-ПЦР) или LAMP (ОТ-LAMP). В разработанных в последнее время тест-системах используются ДНК-полимеразы, обладающие ревертазной активностью [13, 28, 46].

Методы амплификации ДНК, включающие этапы обратной транскрипции, разработаны для диагностики инфекций, вызванных коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) (например, <https://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch>) [11, 13].

Специфичность тестов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, зависит от точности выбора специфических фрагментов ДНК, подлежащих амплификации. Эти же специфические фрагменты должны обеспечивать и достаточную чувствительность тестов. В ПЦР тест-системах/наборах реагентов для диагностики заболеваний, вызываемых коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), такими специфическими фрагментами стали последовательности, кодирующие РНК-зависимую ДНК-полимеразу (*RdRp*), – фрагмент *ORF1ab*, гены, кодирующие внешние белки, –

S-белок у относящихся к подроду *Sarbecovirus* SARS-CoV и SARS-CoV-2, *upE*-белок (оболочечный белок E) у относящихся к подроду *Merbecovirus* – MERS-CoV, а также гены белка нуклеокапсида N. Включение в тест-систему/набор реагентов праймеров *Orf1ab* (*RdRp*-ген) повышает аналитическую чувствительность теста [22, 49, 52]. Включение дополнительных праймеров (генов S, E и N) должно повышать чувствительность тестов. Однако, по некоторым данным, увеличение числа праймеров к различным генам может и снижать чувствительность тестов из-за возможной конкуренции за сайт ДНК-полимеразы [49].

Близкое родство бета-коронавирусов, и особенно относящихся к подроду *Sarbecovirus* SARS-CoV и SARS-CoV-2, определяет сходство их геномов [25, 60], совпадают в значительной степени и их специфические фрагменты [49, 60]. Поэтому в описаниях многих тест-систем/наборов реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 указаны в качестве специфических фрагментов фрагменты генома SARS-CoV и коронавирусов, подобных SARS-CoV, или фрагменты ДНК MERS-CoV. Это означает, что такие тест-системы могут выявлять РНК всех этих вирусов (<https://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch>).

Эффективность выявления РНК коронавирусов в биологических материалах методами амплификации нуклеиновых кислот во многом зависит от чувствительности (предел обнаружения) применяемых тест-систем/наборов реагентов и от содержания вируса в образцах. Вирусная нагрузка при COVID-19 значительно варьирует в зависимости от вида биологического материала и стадии развития инфекционного процесса [7, 36, 57]. В среднем в назофарингеальных мазках содержится 8×10^4 вирусных частиц, в мокроте – $7,5 \times 10^5$ в мл [36, 62]. У больных COVID-19 в Ухане (Китай) РНК SARS-CoV-2 выявляли в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) в 100% случаев, в мокроте – только в 49%, в назофарингеальных мазках – в 38% случаев [31].

Анализ опубликованных результатов нескольких исследований позволил [42] рассчитать сроки, на которых при COVID-19 можно обнаружить РНК вируса в различных биологических материалах: в назофарингеальных мазках и жБАЛ – за несколько дней до появления симптомов заболевания (количество РНК растет в течение первой недели болезни и начинает быстро снижаться в назофарингеальных мазках и медленнее в жБАЛ на 3-й нед.); в кале – перед проявлением симптомов (РНК медленно нарастает до пика на 1-2-й нед. болезни, затем медленно снижается до 6-й нед. и позже).

При этом следует учитывать, что выявление РНК методом ОТ-ПЦР не означает наличия живого вируса в организме больного [42].

На содержание вирусных частиц в образце влияют качество взятия материала, его количество и

условия хранения: РНК может разрушиться при длительном нахождении образцов при повышенных температурах [49].

Достоверность результатов исследования в большой степени зависит от правильности выполнения всех лабораторных процедур, сохранности применяемых реагентов. Внедрение системы управления качеством, выполнение регламентов проведения внутрилабораторного контроля качества и участие во внешнем контроле качества позволяют минимизировать вероятность ошибок на внутрилабораторном этапе исследования [28, 38].

Учитывая все факторы, негативно влияющие на определение РНК в биологических образцах методом ОТ-ПЦР, его диагностическая чувствительность может варьировать от 30 до 60% [49].

Иммунологические исследования по определению иммуноглобулинов к коронавирусам могут дополнить исследования по выявлению РНК вируса. При развитии заболевания, вызванного SARS-CoV-2, в среднем на 5-7-й день появляются антитела IgM против рецептор-связывающего домена S-белка. При тяжелом течении болезни наблюдается также ранняя продукция антител IgM против вирусного внутреннего ядерного белка NP (internal nucleoprotein), что не зарегистрировано при легком течении заболевания. Содержание IgM достигает максимума на 3-й нед. после появления симптомов, после чего начинает убывать, достигая низкого уровня к 5-й нед. и исчезая на 7-й нед. Антитела IgG появляются в период выздоровления – через 10 дней после появления симптомов (часто одновременно с IgM и одновременно достигают максимума). Они остаются на высоком уровне и после 7-й нед. с момента обнаружения симптомов [42, 47, 55]. Высокоинформативными являются тесты на суммарные антитела (IgM + IgG) [49].

Для исследования на антитела используют образцы сыворотки или плазмы крови, цельную кровь. Исследования могут быть проведены несколькими методами.

Быстрые диагностические тесты основаны на методе иммунохроматографии и рассматриваются как тесты «у постели больного» (время получения результата – 10-30 мин). Иммунохроматографические тесты являются качественными тестами и позволяют определить наличие антител к SARS-CoV-2 (IgM, IgG, IgM + IgG) [41, 43].

Для диагностики COVID-19 разработаны также количественные тесты иммуноферментного анализа и иммунохемилюминесцентные, имеющие «время получения результата» 2-5 и 1-2 ч соответственно.

Для определения титра антител в сыворотке крови переболевшего пациента разработан тест нейтритализации антител, который проводится *ex vivo*. Время получения результата – 3-5 дней [41].

Иммунологические тесты незаменимы для оценки в популяции распространенности инфекции и иммунитета к ней. Однако задержка появления ан-

тител при развитии болезни делает невозможным применение этих тестов для ранней диагностики. Кроме того, по данным некоторых исследователей, тесты на антитела не позволяют выявить всех забо-

левших COVID-19, так как их чувствительность не превышает 70%. Результаты этих тестов могут быть отрицательны у пациентов со сниженным иммунитетом [49].

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В. Е., Бояринцев В. В. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Кремлевская медицина // Клинический вестник*. – 2020. – № 2. – С. 22-27. DOI: 10.26269/ayxs-2p77.
2. Веселова Е. И., Русских А. Е., Каминский Г. Д., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Новая коронавирусная инфекция // *Туб. и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
3. Львов Д. К., Колобухина Л. В., Дерябин П. Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2015. – № 4. – С. 35-42.
4. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архив внутренней медицины*. – 2020. – Т. 10, № 2 (52). – С. 87-93.
5. Пшеничная Н. Ю., Веселова Е. И., Семенова Д. А., Иванова С. С., Журавлев А. С. Covid-19 – Новая глобальная угроза человечеству // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 6-13. DOI: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13.
6. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгалюк И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // *Вопросы современной педиатрии*. – 2020 – Т. 19, № 2. – С. 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
7. Ai T., Zhenlu Yang Z., Hongyan Hou H. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases // *Radiology RSNA*. – 2020-- <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> (обращение 24.06.2020).
8. Baig A. M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. – 2020. – № 5 (26). – P. 499-501.
9. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – № 20 (3099). – P. 30195.
10. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S. TMPRSS2 activates the human Coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium // *J. Virology*. – 2013. – № 11 (87). – P. 6150-6160.
11. Chan J. F.-W., Yip C. Ch.-Y., To K. K.-W. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – № 58 (5). – P. e00310-20. DOI: 10.1128/JCM.00310-20.
12. Chu H., Chan J. F.-W., Yuen T. T.-T., Shuai H., Yuan S., Wang Y. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study // *Lancet Microbe*. – 2020. – № 20 (5247).
13. Corman V. M., Landt O., Kaiser M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR // *EuroSurveill.* – 2020. – № 25 (3). – pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
14. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2020. – № 3 (368). – P. 1165.
15. Iba T., Levy J. H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Jun. 18;10.1111/jth.14975. doi: 10.1111/jth.14975.

REFERENCES

1. Barinov V.E., Boyarintsev V.V. Venous thrombotic complications as a concurrent condition of the new coronavirus infection of COVID-19. *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskiy Vestnik*, 2020, no. 2, pp. 22-27. (In Russ.) doi: 10.26269/ayxs-2p77.
2. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
3. Lvov D.K., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G. Coronaviral infection. Severe acute respiratory distress syndrome. *Infektsionnyye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2015, no. 4, pp. 35-42. (In Russ.)
4. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2020, vol. 10, no. 2 (52), pp. 87-93. (In Russ.)
5. Pshenichnaya N.Yu., Veselova E.I., Semenova D.A., Ivanova S.S., Zhuravlev A.S. COVID-19 - a new global threat to humanity. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 6-13. (In Russ.) doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13.
6. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronaviral infection: features of clinical course, capabilities of diagnostics, treatment and prevention in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123–131 (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
7. Ai T., Zhenlu Yang Z., Hongyan Hou H. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology RSNA*, 2020, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> (Accessed 24.06.2020).
8. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2020, no. 5 (26), pp. 499-501.
9. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, no. 20 (3099), pp. 30195.
10. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S. TMPRSS2 activates the human Coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virology*, 2013, no. 11 (87), pp. 6150-6160.
11. Chan J.F.W., Yip C.Ch.-Y., To K.K.-W. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, no. 58 (5), pp. e00310-20. doi: 10.1128/JCM.00310-20.
12. Chu H., Chan J.F.-W., Yuen T.T.-T., Shuai H., Yuan S., Wang Y. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*, 2020, no. 20 (5247).
13. Corman V.M., Landt O., Kaiser M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *EuroSurveill.*, 2020, no. 25 (3), pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
14. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2020, no. 3 (368), pp. 1165.
15. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Jun. 18;10.1111/jth.14975. doi: 10.1111/jth.14975.

16. Fehr A. R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis // *Coronaviruses: Methods and Protocols*. - 2015. - № 1 (1282). - P. 1-23.
17. Fu S., Qu G., Guo S. et al. Applications of loop-mediated isothermal DNA amplification // *Appl. Biochem. Biotechnol.* - 2011. - № 163 (7). - P. 845-850. doi:10.1007/s12010-010-9088-8.
18. Gierer S., Bertram S., Kaup F. The spike protein of the emerging betacoronavirus emc uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by tmprss2, and is targeted by neutralizing antibodies // *J. Virology*. - 2013. - № 10 (87). - P. 5502-5511.
19. Hamming I. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus // *J. Pathol.* - 2004. - № 2 (203). - P. 631-637.
20. He X., Lau E. H. Y., Wu P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 // *Nature Medicine*. - 2020. - № 26. - P. 672-675/. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krueger N. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells // *bioRxiv*. - 2020. - P. 2020.01.31.929042.
22. Huh H. J., Kim J. Y., Kwon H. J. et al. Performance evaluation of the PowerChek MERS (upE & ORF1a) Real-Time PCR Kit for the detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus RNA // *Ann. Lab. Med.* - 2017. - № 37 (6). - P. 494-498. doi:10.3343/alm.2017.37.6.494.
23. Jia H. P., Look D. C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia // *J. Virology*. - 2005. - № 23 (79). - P. 14614-14621.
24. Kabbani N., Olds J. L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk // *Molecular Pharmacology*. - 2020. - № 5 (97). - P. 351-353.
25. Kandeel M., Ibrahim A., Fayed M., Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes // *J. Med. Virol.* - 2020. - № 92 (6). - P. 660-666. doi:10.1002/jmv.25754.
26. Keeling M. J., Grenfell B. T. Individual-based perspectives on R0 // *J. Theoretical Biology*. - 2000. - № 1 (203). - P. 51-61.
27. Laporte M., Naesens L. Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections // *Current Opinion in Virology*. - 2017. - № 24. - P. 16-24.
28. Lee M. S., Lin Y. C., Lai G. H., Lai S. Y., Chen H. J., Wang M. Y. One-step reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for detection of infectious bursal disease virus // *Can. J. Vet. Res.* - 2011. - № 75 (2). - P. 122-127.
29. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses // *Nature Microbiology*. - 2020. - № 4 (5). - P. 562-569.
30. Liu Y., Gayle A. A., Wilder-Smith A. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus // *J. Travel Med.* - 2020. - № 2 (27). - P. 1-4.
31. Liu R., Han H., Liu F. et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China // *Clinica Chimica Acta*. - 2020. - № 505. 10.1016/j.cca.2020.03.009.
32. Magro C., Mulvey J. J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl Res.* - 2020. - № 220. - P. 1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
33. Masters P. S. The molecular biology of coronaviruses // *Advances in Virus Research*. - 2006. - № 6 (65). - P. 193-292.
34. Menon P. K., Kapila K., Ohri V. C. Polymerase chain reaction and advances in infectious disease diagnosis // *Med. J. Armed. Forces India*. - 1999. - № 55 (3). - P. 229-231. doi:10.1016/S0377-1237(17)30450-1.
35. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 // *Eurosurveillance*. - 2020. - № 10 (25). - P. 1-5.
36. Pan Y., Zhang D., Yang P. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples // *Lancet Infectious Diseases*. - 2020. - № 4 (20). - P. 411-412.
37. Ramanathan K., Antognini D., Combes A. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? // *Lancet*. - 2020. - № 3 (395). - P. 931-934.
38. Reusken C. B. E. M., Broberg E. K., Haagmans B. et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries // *EuroSurveill.* - 2020. - 25(6):pii=2000082. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082>.
16. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: Methods and Protocols*, 2015, no. 1 (1282), pp. 1-23.
17. Fu S., Qu G., Guo S. et al. Applications of loop-mediated isothermal DNA amplification. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2011, no. 163 (7), pp. 845-850. doi:10.1007/s12010-010-9088-8.
18. Gierer S., Bertram S., Kaup F. The spike protein of the emerging betacoronavirus emc uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by tmprss2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J. Virology*, 2013, no. 10 (87), pp. 5502-5511.
19. Hamming I. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. *J. Pathol.*, 2004, no. 2 (203), pp. 631-637.
20. He X., Lau E.H.Y., Wu P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 2020, no. 26, pp. 672-675/. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krueger N. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020, pp. 2020.01.31.929042.
22. Huh H.J., Kim J.Y., Kwon H.J. et al. Performance evaluation of the PowerChek MERS (upE & ORF1a) Real-Time PCR Kit for the detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus RNA. *Ann. Lab. Med.*, 2017, no. 37 (6), pp. 494-498. doi:10.3343/alm.2017.37.6.494.
23. Jia H.P., Look D.C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virology*, 2005, no. 23 (79), pp. 14614-14621.
24. Kabbani N., Olds J. L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology*, 2020, no. 5 (97), pp. 351-353.
25. Kandeel M., Ibrahim A., Fayed M., Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *J. Med. Virol.*, 2020, no. 92 (6), pp. 660-666. doi:10.1002/jmv.25754.
26. Keeling M.J., Grenfell B.T. Individual-based perspectives on R0. *J. Theoretical Biology*, 2000, no. 1 (203), pp. 51-61.
27. Laporte M., Naesens L. Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. *Current Opinion in Virology*, 2017, no. 24, pp. 16-24.
28. Lee M.S., Lin Y.C., Lai G.H., Lai S.Y., Chen H.J., Wang M.Y. One-step reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for detection of infectious bursal disease virus. *Can. J. Vet. Res.*, 2011, no. 75 (2), pp. 122-127.
29. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 2020, no. 4 (5), pp. 562-569.
30. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J. Travel Med.*, 2020, no. 2 (27), pp. 1-4.
31. Liu R., Han H., Liu F. et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China. *Clinica Chimica Acta*, 2020, no. 505, 10.1016/j.cca.2020.03.009.
32. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.*, 2020, no. 220, pp. 1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
33. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 2006, no. 6 (65), pp. 193-292.
34. Menon P.K., Kapila K., Ohri V.C. Polymerase chain reaction and advances in infectious disease diagnosis. *Med. J. Armed. Forces India*, 1999, no. 55 (3), pp. 229-231. doi:10.1016/S0377-1237(17)30450-1.
35. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 2020, no. 10 (25), pp. 1-5.
36. Pan Y., Zhang D., Yang P. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infectious Diseases*, 2020, no. 4 (20), pp. 411-412.
37. Ramanathan K., Antognini D., Combes A. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*, 2020, no. 3 (395), pp. 931-934.
38. Reusken C.B.E.M., Broberg E.K., Haagmans B. et al. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries. *EuroSurveill.*, 2020, 25(6):pii=2000082. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082>.

39. Rice G. I., Thomas D. A., Grant P. J. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism // *Biochemical J.* - 2004. - № 1 (383). - P. 45-51.
40. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intens. Care Med.* - 2020.
41. Serology-based tests for COVID-19 // John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Centre for health security [электронный ресурс] // <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> (обращение 18.05.2020).
42. Sethuraman N., Jeremiah S. S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 // *JAMA.* - 2020. - № 323 (22). - P. 2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
43. Shen B., Zheng Y., Zhang X. et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG // *Am. J. Transl. Res.* - 2020. - № 12 (4). - P. 1348-1354.
44. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Mediated by the Transmembrane Serine Protease TMPRSS2 // *J. Virology.* - 2013. - № 23 (87). - P. 12552-12561.
45. Tang X., Wu Ch., Li X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 National Science Review, nwa036, 26 p. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
46. Tichopad A., Kitchen R., Riedmaier I., Becker C., Ståhlberg A., Kubista M. Design and optimization of reverse-transcription quantitative PCR experiments // *Clin. Chem.* - 2009. - № 55 (10). - P. 1816-1823. doi:10.1373/clinchem.2009.126201.
47. To K. K. W., Tsang O. T. Y., Leung W. S. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* - 2020. - № 5 (20). - P. 565-574.
48. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* - 2020. - № 2 (181). - P. 281-292.
49. Wang H., Li X., Li T. et al. The genetic sequence, origin and diagnosis of SARS-CoV-2 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* - 2020. - P. 1-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>.
50. Weiss P., Murdoch D. R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 // *Lancet.* - 2020. - № 10229 (395). - P. 1014-1015.
51. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard/ [электронный ресурс] // URL: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwwYP2BRBG_EiwAkoBpAlnhE04LXmxyA-81JraG1LnXyH4G5mgXp2_0x6sgO_PDSIAFwVi2JhoCemQQAvD_BwE (обращение 18.05.2020).
52. World Health organization Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Interim recommendations September 2013 [электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf (обращение 18.05.2020).
53. World Health Organization. MERS situation update, January 2020 [электронный ресурс] // URL: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html> (обращение 18.05.2020).
54. World Health organization. COVID-19 strategy update. 14 April 2020, 15 p. [электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (обращение 18.05.2020).
55. Xiang F., Wang X., He X. et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* - 2020-ciaa461. doi:10.1093/cid/ciaa461.
56. Yan R., Zhang Y., Li Y. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science.* - 2020. - № 6485 (367). - P. 1444-1448.
57. Yang Y., Yang M., Shen C. et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections // *medRxiv-2020*. DOI: <http://10.1101/2020.02.11.20021493v2>.
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19 // *J. Infection.* - 2020. - № 6 (80). - P. 607-613.
59. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients // *Clin. Infect. Dis.* - 2020.-ciaa345. doi: <http://10.1093/cid/ciaa345>.
60. Zhang Y.-Z., Holmes E. C. A genomic perspective of the origin and emergence of SARS-CoV-2 // *Cell.* - 2020. - № 181. - P. 223-227.
39. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochemical J.*, 2004, no. 1 (383), pp. 45-51.
40. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens. Care Med.*, 2020.
41. Serology-based tests for COVID-19. John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Centre for health security. Epub., Available: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> (Accessed 18.05.2020).
42. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020, no. 323 (22), pp. 2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
43. Shen B., Zheng Y., Zhang X. et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG. *Am. J. Transl. Res.*, 2020, no. 12 (4), pp. 1348-1354.
44. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Mediated by the Transmembrane Serine Protease TMPRSS2. *J. Virology*, 2013, no. 23 (87), pp. 12552-12561.
45. Tang X., Wu Ch., Li X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 National Science Review, nwa036, 26 p. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
46. Tichopad A., Kitchen R., Riedmaier I., Becker C., Ståhlberg A., Kubista M. Design and optimization of reverse-transcription quantitative PCR experiments. *Clin. Chem.*, 2009, no. 55 (10), pp. 1816-1823. doi:10.1373/clinchem.2009.126201.
47. To K.K.W., Tsang O.T.Y., Leung W.S. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, no. 5 (20), pp. 565-574.
48. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, no. 2 (181), pp. 281-292.
49. Wang H., Li X., Li T. et al. The genetic sequence, origin and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*, 2020, pp. 1-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>.
50. Weiss P., Murdoch D.R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*, 2020, no. 10229 (395), pp. 1014-1015.
51. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Epub., Available: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwwYP2BRBG_EiwAkoBpAlnhE04LXmxyA-81JraG1LnXyH4G5mgXp2_0x6sgO_PDSIAFwVi2JhoCemQQAvD_BwE (Accessed 18.05.2020).
52. World Health organization Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Interim recommendations September 2013. Epub., Available: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf (Accessed 18.05.2020).
53. World Health Organization. MERS situation update, January 2020, Epub., Available: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html> (Accessed 18.05.2020).
54. World Health organization. COVID-19 strategy update. 14 April 2020, 15 p. (Epub.) Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (Accessed 18.05.2020).
55. Xiang F., Wang X., He X. et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.*, 2020-ciaa461. doi:10.1093/cid/ciaa461.
56. Yan R., Zhang Y., Li Y. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, no. 6485 (367), pp. 1444-1448.
57. Yang Y., Yang M., Shen C. et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv-2020*. doi: <http://10.1101/2020.02.11.20021493v2>.
58. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infection*, 2020, no. 6 (80), pp. 607-613.
59. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2020.-ciaa345. doi: <http://10.1093/cid/ciaa345>.
60. Zhang Y.-Z., Holmes E.C. A genomic perspective of the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, 2020, no. 181, pp. 223-227.

61. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – № 5 (17). – P. 259-260.
62. Zhou P., Yang X. Lou, Wang X. G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. – 2020. – № 7798 (579). – P. 270-273.
61. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, no. 5 (17), pp. 259-260.
62. Zhou P., Yang X. Lou, Wang X. G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, no. 7798 (579), pp. 270-273.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Панова Анна Евгеньевна

заведующая отделением лабораторной диагностики,
заведующая научной лабораторией микробиологии.
E-mail: PanovaAE@nmrc.ru

Куликова Инна Борисовна

Департамент организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью МЗ РФ,
директор.
127994, ГСП-4, Москва, Рахмановский пер., д. 3.
Тел.: 8 (495) 627-24-84.

Лагуткин Денис Анатольевич

младший научный сотрудник научной лаборатории микробиологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: Lagutkin.da@phystech.edu

Винокуров Анатолий Сергеевич

врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: anamol-vinok@mail.ru

Шульгина Марина Владимировна

советник директора по науке.
E-mail: m_shulgina@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
ORCID 0000-0002-0637-7955
E-mail: nmrc@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.*

Anna E. Panova

*Head of Laboratory Diagnostics Department,
Head of Research Microbiology Laboratory.
Email: PanovaAE@nmrc.ru*

Inna B. Kulikova

*Department of Emergency Care Organisation and Health Risk Management,
Director.
3. Pakhmanovsky Lane, Moscow, GSP-4, 127994
Phone +7(495) 627-24-84.*

Denis A. Lagutkin

*Junior Researcher
of Research Microbiology Laboratory.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: Lagutkin.da@phystech.edu*

Anatoliy S. Vinokurov

*Bacteriologist of Research Microbiology Laboratory.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: anamol-vinok@mail.ru*

Marina V. Shulgina

*Advisor to Director in Research.
Email: m_shulgina@mail.ru*

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
ORCID 0000-0002-0637-7955
Email: nmrc@nmrc.ru*

Поступила 02.06.2020

Submitted as of 02.06.2020



Сопоставление клинических данных и компьютерно-томографической семиотики легких при COVID-19

С. С. ПЕТРИКОВ^{1,2}, К. А. ПОПУГАЕВ^{1,3}, Т. Г. БАРМИНА¹, О. А. ЗАБАВСКАЯ^{1,4}, Ф. А. ШАРИФУЛЛИН^{1,4}, Л. С. КОКОВ^{1,4}

¹ТБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Москва, РФ

³ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, РФ

⁴Институт профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сопоставить степень поражения легких, определенную при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), с клиническим состоянием пациента при COVID-19, проанализировать семиотику и динамику КТ-данных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 317 КТ ОГК у 98 пациентов, проходивших лечение по поводу заболевания COVID-19 в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Выделены 4 группы больных в зависимости от степени изменений в легких, выявленных на КТ при первичном исследовании, оценено их клиническое состояние при каждом последующем КТ-исследовании. Для определения взаимозависимости между степенью легочных изменений и клиническим состоянием пациентов проведен корреляционный анализ методом ранговой корреляции, достоверность определялась с помощью коэффициента Стьюдента.

Результаты. Установлено, что КТ позволяет выявить характерные для COVID-19 изменения в легких и оценить их степень, а также проанализировать динамику патологического процесса в легких, в том числе в сопоставлении с клиническими данными. Выявлена достоверная значимая корреляционная связь ($r_s = 0,577$) между увеличением степени поражения легких, определенной с помощью КТ, с ухудшением клинического состояния пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), КТ-диагностика изменений в легких при COVID-19, сопоставление клинических и КТ-данных

Для цитирования: Петриков С. С., Попугаев К. А., Бармина Т. Г., Забавская О. А., Шарифуллин Ф. А., Кокос Л. С. Сопоставление клинических данных и компьютерно-томографической семиотики легких при COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 14-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-14-25>

Comparison of clinical data and computed tomography semiotics of the lungs in COVID-19

S. S. PETRIKOV^{1,2}, K. A. POPUGAEV^{1,3}, T. G. BARMINA¹, O. A. ZABAVSKAYA^{1,4}, F. A. SHARIFULLIN^{1,4}, L. S. KOKOV^{1,4}

¹N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

²A. I. Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

³Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to compare the degree of lung damage according to chest CT data to the clinical state of COVID-19 patient, to analyze the semiotics and changes in CT data.

Subjects and methods. 317 CT scans were retrospectively analyzed; those scans belonged to 98 patients with COVID-19 treated at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Patients were divided into 4 groups, depending on the degree of the lungs damage detected by CT during the primary examination, their clinical state was assessed at each subsequent CT scan. To determine the relationship between the degree of pulmonary changes and the clinical status of patients, a correlation analysis was performed using the rank correlation method, significance was assessed using the Student's coefficient.

Results. It was found that CT allowed to identify changes in the lungs typical of COVID-19 and assess their degree, as well as to analyze progression or regression lung changes, including comparison with clinical data. A significant correlation was revealed ($r_s = 0,577$) between the growing degree of lung damage, as determined by CT and deterioration of the clinical status of patients.

Key words: coronavirus infection (COVID-19), CT diagnosis of changes in the lungs in COVID-19, comparison of clinical and CT data

For citations: Petrikov S.S., Popugaev K.A., Barmina T.G., Zabavskaya O.A., Sharifullin F.A., Kokov L.S. Comparison of clinical data and computed tomography semiotics of the lungs in COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 14-25. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-14-25>

Для корреспонденции:

Петриков Сергей Сергеевич
E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru

Correspondence:

Sergey S. Petrikov
Email: PetrikovSS@sklif.mos.ru

В условиях пандемии COVID-19 выделено два основных метода диагностики этого заболевания [1, 15]. К методам специфической лабораторной

диагностики относится полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), которая имеет высокую специфичность [3, 15]. Наиболее

информативным методом лучевой диагностики признана компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), позволяющая как выявлять легочные проявления заболевания, так и оценивать их динамику [2, 5-7, 9, 16].

Цель исследования: сопоставить степень поражения легких, определенную при КТ ОГК, с клиническим состоянием пациента при COVID-19, проанализировать семиотику и динамику КТ-данных.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 317 КТ-исследований у 98 пациентов с COVID-19, поступивших в COVID-центр НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского с 21.03.2020 г. по 20.04.2020 г.

Критерии включения в исследование: завершенность (выписка из стационара со значительным улучшением или летальный исход) клинического случая к 30 мая 2020 г. включительно; подтверждение COVID-19 (наличие положительного результата теста ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2); наличие первичной и не менее одной повторной КТ ОГК; наличие изменений в легких, ассоциированных с COVID-19, при первичном либо повторном КТ-исследовании.

Из 98 пациентов, включенных в исследование, было 47 женщин и 51 мужчина, средний возраст составлял 55 ± 16 лет (колебания от 20 до 90 лет).

В анамнезе у 22 пациентов был выезд за пределы Российской Федерации в ближайшие 14 дней от момента начала заболевания, у 28 – контакт с лицами, инфицированными SARS-CoV-2.

Временной промежуток от начала заболевания до первичной КТ ОГК составлял от 3 до 20 дней, повторные КТ ОГК были проведены через 2-10 сут после первичной в зависимости от клинической ситуации, всего 317 исследований.

При КТ ОГК степень поражения легких определялась как КТ-0, КТ-1, КТ-2, КТ-3 и КТ-4 (отсутствие поражения, ≤ 25%, 26-50%, 51-75%, > 75% вовлечения паренхимы легкого) согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 г. № 373 в редакции от 17.04.2020 г. [4]. Исходя из этого 98 пациентов были распределены в 4 группы (КТ 0-1, КТ-2, КТ-3 и КТ-4) по данным первичного исследования.

В группу I включено 29 пациентов со степенью изменений, соответствующей КТ-1, и 4 пациента без поражения легких при первичном исследовании (КТ-0) – всего 33 больных. В группу II – 44 пациента со среднетяжелыми изменениями (КТ-2), в группу III – 13 больных с тяжелым поражением (КТ-3), в группу IV – 8 пациентов с критической степенью изменений (КТ-4).

Оценка клинического состояния всех пациентов проводилась с учетом протокола оценки тяжести состояния пациента – NEWS (приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 г. № 373) (рис. 1) [4].

Приложение 1 к Алгоритму действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии

Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS)		
Параметр	Расшифровка баллов	Балл пациента
ЧАСТОТА ДЫХАНИЯ ЗА 1 МИНУТУ		
≤8	3	
9-11	1	
12-20	0	
21-24	2	
≥25	3	
НАСЫЩЕНИЕ КРОВИ КИСЛОРОДОМ, %		
≤91	3	
92-93	2	
94-95	1	
≥96	0	
НЕОБХОДИМОСТЬ ИНСУФЛЯЦИИ КИСЛОРОДА		
да	1	
нет	0	
ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА, °C		
≤35,0	3	
35,1-36,0	1	
36,1-38,0	0	
38,1-39,0	1	
≥39,1	2	
СИСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ мм.рт.ст.		
≤90	3	
91-100	2	
101-110	1	
111-219	0	
≥220	3	
ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В 1 МИНУТУ		
≤40	3	
41-50	1	
51-90	0	
91-110	1	
111-130	2	
≥131	3	
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СОЗНАНИЯ		
нет	0	
есть	3	
ПАЦИЕНТ с COVID-19 ?		
Подтверждено позитивный	0	
Подозрительный	0	
Маловероятно	0	
Подтверждено отрицательный	0	
ИТОГО	баллов (УКАЗАТЬ РЕЗУЛЬТАТ)	

Рис. 1. Приложение 1 из приказа ДЗ г. Москвы № 373 от 08.04.2020 г.

Fig. 1. Annex 1 to Edict no. 373 by the Moscow Health Department as of 08.04.2020

Суммарный балл соответствовал следующему состоянию пациента: низкий (1-4) – удовлетворительному, средний (5-6) – среднетяжелому, высокий (≥ 7) – тяжелому.

В I группе (n = 33) число женщин (18; 55%) незначительно превышало число мужчин (15; 45%), средний возраст составлял 51 ± 18 лет (колебания от 20 до 84 лет). У 19 (57%) пациентов имели место сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия II-III степени – у 11 человек, сахарный диабет – у 3, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 10, из них у 3 – с нарушениями ритма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 6, онкозаболевания – у 4 и у 1 пациента – нарушение функции щитовидной железы. Сочетание двух заболеваний и более отмечено у 9 (27%) больных. Страдали ожирением (индекс массы тела – ИМТ ≥ 30) 6 (18%) пациентов этой группы.

Во II группе (n = 44) преобладали лица мужского пола – 26 (59%) человек. Средний возраст всех пациентов составлял 55 ± 14 лет (колебания от 25 до 87 лет). У 33 (75%) были сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия II-III степени – у 13 человек, сахарный диабет – у 5, ИБС – у 2, ХОБЛ – у 2, тромбофлебит – у 6, нарушение функ-

ции щитовидной железы – у 4 пациентов. Сочетание двух заболеваний и более отмечено у 12 (27%) пациентов. Ожирением (ИМТ ≥ 30) страдали 15 (34%) человек этой группы.

В III группе ($n = 13$) было 6 (46%) женщин и 7 (54%) мужчин. Средний возраст составлял 68 ± 16 лет (колебания от 31 до 90 лет). У 11 (84,6%) пациентов имели место сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия II-III степени – у 5, сахарный диабет – у 1, ИБС – у 6, из них у 3 – с нарушениями ритма, ХОБЛ – у 2, онкозаболевания – у 2, нарушение функции щитовидной железы – у 3, заболевания вен – у 3. Сочетание двух заболеваний и более отмечено у 4 (30,8%) больных. Страдал ожирением (ИМТ = 58,6) 1 (7,7%) пациент этой группы.

В IV группе ($n = 8$) женщин было 5 (63%), мужчин – 3 (37%). Средний возраст составлял 57 ± 12 лет (колебания от 37 до 79 лет). У всех пациентов (100%) были сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия II-III степени – у 2, сахарный диабет – у 3, ИБС – у 3, нарушение функции щитовидной железы – у 2 пациентов. Сочетание двух заболеваний и более отмечено у 4 (50%) пациентов. Страдали ожирением (ИМТ ≥ 30) 6 (75%) пациентов этой группы.

Клиническое состояние пациентов всех групп на момент первичной КТ ОГК представлено в табл. 1.

Все указанные в табл. 1 клинические характеристики оценивались на момент первичной и всех последующих КТ ОГК, что послужило основой для проведения статистического анализа.

Все КТ ОГК проведены на 64-срезовых компьютерных томографах Aquilion CXL фирмы Toshiba и Ingenuity фирмы Philips. Область сканирования устанавливали от верхней грудной апертуры до задних реберно-диафрагмальных синусов. Коллимация слоя – 0,5 мм; интервал реконструкции – 1-5 мм. Напряжение трубки составляло 120 кВт. Ток трубки

изменялся автоматически на каждом поперечном срезе в зависимости от протокола и суммарного коэффициента абсорбции рентгеновского излучения от 30 до 500 мА. Сканирование проводили на высоте спокойного вдоха при полностью задержанном дыхании. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) не являлась противопоказанием для проведения КТ. Полученные данные реконструированы с использованием стандартного и легочного алгоритмов реконструкции. Анализ полученных результатов проводили на мультимодальной рабочей станции Vitrea (Vital Images Inc., США) с построением сагиттальных и коронарных реформаций. Алгоритм оценки изменений в легких [6] включал:

- оценку основных и дополнительных КТ-паттернов легочных изменений;
- оценку распределения выявленных изменений;
- оценку окружающих легочных структур, наличие дополнительных изменений в легких и средостении;
- оценку легочных изменений в динамике при последующих КТ-исследованиях.

К основным КТ-паттернам отнесены: «матовое стекло», консолидация, «булыжная мостовая»; ретикулярные изменения, представлявшие собой различной степени выраженности уплотнения внутри- и междольковых перегородок [2, 6-8].

Также при COVID-19 встречались: субплевральные курвилинеарные утолщения – тонкие уплотнения паренхимы, располагавшиеся параллельно плевре; симптом ореола – округлый фокус консолидации, окруженный зоной «матового стекла»; симптом обратного ореола – фокус «матового стекла», окруженный кольцевидной консолидацией.

При статистической обработке использован метод ранговой корреляции для определения взаимозависимости между степенью легочных изменений (по шкале КТ-0 – КТ-4) и клиническим состояни-

Таблица 1. Частота встречаемости клинических признаков в группах пациентов при первичной КТ ОГК

Table 1. The incidence of clinical signs in groups of patients in the primary CT scan

Параметр	I группа (КТ 0-1) $n = 33$	II группа (КТ-2) $n = 44$	III группа (КТ-3) $n = 13$	IV группа (КТ-4) $n = 8$
Гипертермия ($t \geq 38^{\circ}\text{C}$)	15 (45%)	25 (57%)	10 (77%)	8 (100%)
Тахикардия (ЧСС $\geq 90/\text{мин}$)	10 (30%)	28 (64%)	8 (61,6%)	7 (87,5%)
Гипотония (≤ 100 мм рт. ст.)	3 (9%)	2 (4%)	0	0
Гипертония (≥ 140 мм рт. ст.)	4 (12%)	7 (16%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)
Одышка (ЧД $\geq 20/\text{мин}$)	13 (39%)	18 (41%)	9 (69%)	6 (75%)
Степень насыщения крови кислородом*				
$\text{SpO}_2 = 95\%$	19 (58%)	29 (66%)	5 (32,4%)	1 (12,5%)
$\text{SpO}_2 = 92\text{--}94\%$	3 (9%)	12 (27%)	7 (54%)	6 (75%)
$\text{SpO}_2 \leq 91\%$	0	1 (2%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)
Клиническое состояние				
Удовлетворительное	3 (9%)	0	0	0
Среднетяжелое	24 (73%)	31 (70%)	5 (32,4%)	0
Тяжелое	6 (18%)	13 (30%)	8 (61,6%)	8 (100%)

Примечание: * – определяется методом пульсоксиметрии при дыхании атмосферным воздухом

ем пациентов, выраженным в баллах. Для этого основные клинические характеристики (температура тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, степень насыщения крови кислородом) на момент каждого КТ-исследования ранжированы согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 г. № 373 (рис. 1). Клиническое состояние пациентов, выраженное суммой баллов, в нашем исследовании колебалось от 0 до 14.

Определены пары сопоставления для каждого из 317 КТ-исследований и с помощью программы «Статистика» рассчитан парный коэффициент Спирмена. По шкале Чеддока определен уровень значимости корреляционной связи, а статистическая достоверность результата – по критерию Стьюдента с учетом степеней свободы ($f = 315$).

Результаты исследования

Все КТ-признаки изменений в легких, характерные для COVID-19, выявленные при первичном исследовании у пациентов разных групп, представлены в табл. 2.

Следует отметить, что у 4 пациентов I группы, поступивших в ранние сроки (в 1-4-е сут) от начала заболевания, КТ-признаки воспалительных

изменений в легких при первичном исследовании отсутствовали.

Из табл. 2 видно, что при всей выраженной вариабельности изменений в легких при COVID-19 основным признаком во всех группах было наличие «матового стекла» с преимущественно двусторонней периферической локализацией.

Сроки проведения первичной КТ ОГК от момента заболевания у пациентов всех групп были различны – от 3 до 20 сут. В связи с этим была также проведена оценка встречаемости паттернов в зависимости от сроков начала заболевания (табл. 3).

Отмечено, что по мере развития заболевания лучевая картина меняется, приобретая черты организуемой пневмонии: увеличение частоты встречаемости паттернов «булыжной мостовой» и консолидации, в более поздние сроки – нарастание ретикулярных изменений.

Во всех группах выявлены пациенты с увеличением (более 10 мм) внутригрудных лимфатических узлов (рис. 2): в группе I – 9 (27%), в группе II – 17 (39%), в группе III – 6 (46%), в группе IV – 4 (50%).

При оценке легочной ткани отмечено сочетание паттернов, характерных для COVID-19 и уже ранее существовавших хронических изменений легких: пневмофиброза – у 9 пациентов, различных вари-

Таблица 2. Частота встречаемости изменений в легких при первичной КТ ОГК

Table 2. The incidence of changes in the lungs in the primary chest CT scan

Паттерн	I группа (КТ 0-1) n = 33	II группа (КТ-2) n = 44	III группа (КТ-3) n = 13	IV группа (КТ-4) n = 8
«Матовое стекло»	29 (88%)	44 (100%)	13 (100%)	8 (100%)
«Булыжная мостовая»	6 (18%)	23 (52%)	10 (77%)	7 (88%)
Консолидация	11 (33%)	21 (48%)	11 (85%)	7 (88%)
Ретикулярные изменения	4 (12%)	14 (32%)	9 (69%)	3 (38%)
Курвилинеарные утолщения	3 (9%)	9 (20%)	2 (15%)	0
Признак ореола	0	0	1 (8%)	0
Признак обратного ореола	0	2 (5%)	1 (8%)	1 (13%)
Двустороннее поражение	23 (70%)	44 (100%)	13 (100%)	8 (100%)
Периферическая локализация	27 (82%)	31 (70%)	4 (31%)	0
Сочетание периферической и центральной локализации	0	6 (14%)	9 (69%)	8 (100%)
Только задненижние отделы	21 (64%)	6 (14%)	1 (8%)	0
Панлобулярное распространение	0	38 (86%)	12 (92%)	8 (100%)
Отсутствие патологических изменений, связанных с COVID-19	4 (12%)	0	0	0

Таблица 3. Частота встречаемости КТ-паттернов при разных сроках от начала заболевания

Table 3. Frequency of CT patterns at different periods from the onset of the disease

Паттерн	Сроки от начала заболевания (сутки)			
	0-4, n = 14	5-8, n = 54	9-13, n = 93	14 и больше, n = 156
«Матовое стекло»	100%	100%	100%	100%
«Булыжная мостовая»	28%	57%	32%	19%
Консолидация	21%	61%	65%	51%
Ретикулярные изменения	14%	43%	54%	65%

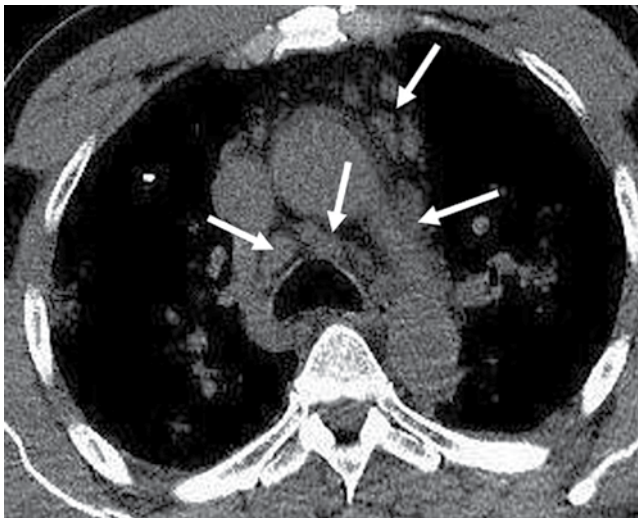


Рис. 2. КТ грудной клетки, аксиальный срез – увеличение паратрахеальных и паравазальных узлов (указано белыми стрелками)

Fig. 2. Chest CT, axial section - enlargement of paratracheal and paravascular nodes (indicated by white arrows)

антов эмфиземы – у 14, бронхиолита – у 4. Это меняло типичную картину визуализации изменений в легких при COVID-19 (рис. 3).

Также среди сопутствующих изменений легких отмечали следующие: объемное образование легкого – у 5 пациентов (у 1 – центральный рак), признаки легочной гипертензии, подтвержденной данными эхокардиографии (увеличение систолического давления в легочной артерии до 32 мм рт. ст.) – у 1, расширение легочного ствола без признаков легочной гипертензии по данным эхокардиографии – у 2 пациентов.

У 5 пациентов из II и III групп был выявлен гидоторакс объемом от 180 до 550 см³. Во всех случаях это было проявлением либо онкологического процесса, либо сердечно-сосудистых заболеваний.

При повторных КТ-исследованиях наблюдались различные варианты развития патологических изменений в легких.

В I группе у 18 (55%) пациентов после первого повторного КТ-исследования определена положительная динамика в виде уменьшения объема зоны поражения с резидуальными изменениями или при полном их исчезновении (у 3 пациентов) (рис. 4).

У остальных 15 (45%) больных, включая 4 пациентов, не имевших поражения легких при первичном исследовании, отмечена отрицательная динамика: увеличение распространенности патологических изменений (у 6 пациентов – до КТ-2), в том числе появление ранее отсутствовавших КТ-паттернов (рис. 5).

При последующих (максимально 4) КТ-исследованиях у 2 из 15 пациентов с отрицательной динамикой отмечено дальнейшее нарастание объема и

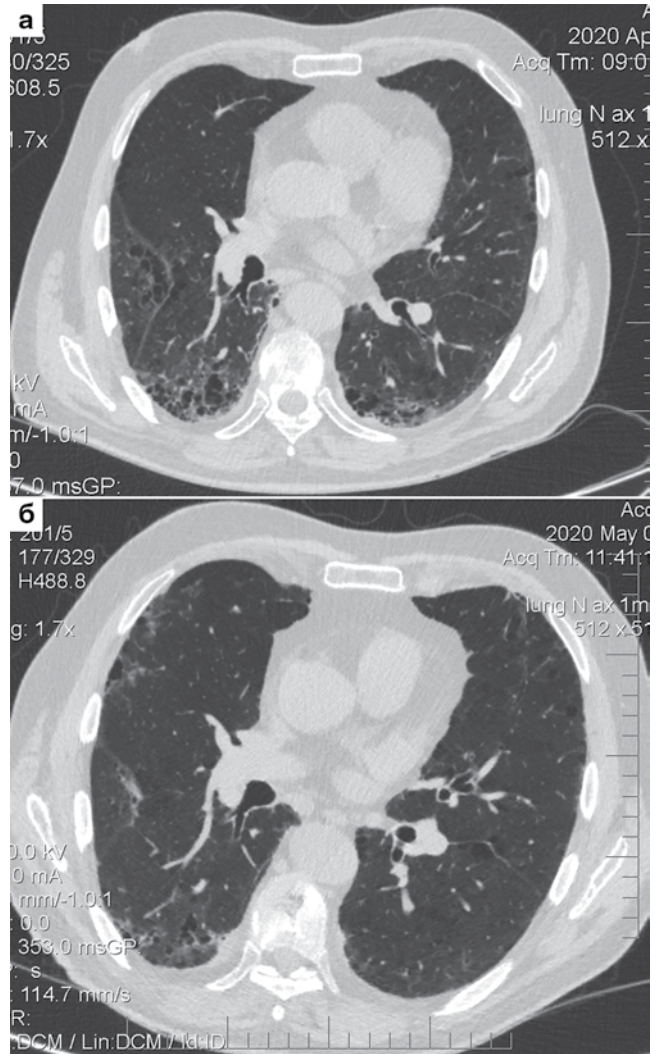


Рис. 3. КТ ОГК, аксиальные срезы. Участки «матового стекла» на фоне парасептальной эмфиземы: а) при поступлении; б) на 13-е сут, положительная динамика в виде регресса паттерна «матового стекла»

Fig. 3. Chest CT, axial sections. Areas of ground glass opacities against paraseptal emphysema: а) by the admission; б) on the 13th day, positive changes such as regression of ground glass opacities

выраженности изменений, в том числе у 1 из них – свыше 50% (переход по шкале в КТ-3), при третьем КТ-контроле. Оба эти пациента относились к старшей возрастной группе (72 и 84 года), имели сочетание более трех сопутствующих заболеваний, в том числе ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания; У одной из них было ожирение (ИМТ = 33). Регресс проявлений заболевания у этих пациентов был отмечен только при четвертом КТ-исследовании (рис. 6).

У остальных 13 больных с отрицательной динамикой при первой повторной КТ течение заболевания было более благоприятным, регресс патологических изменений отмечен уже при следующем КТ-исследовании, после которого они были выписаны.

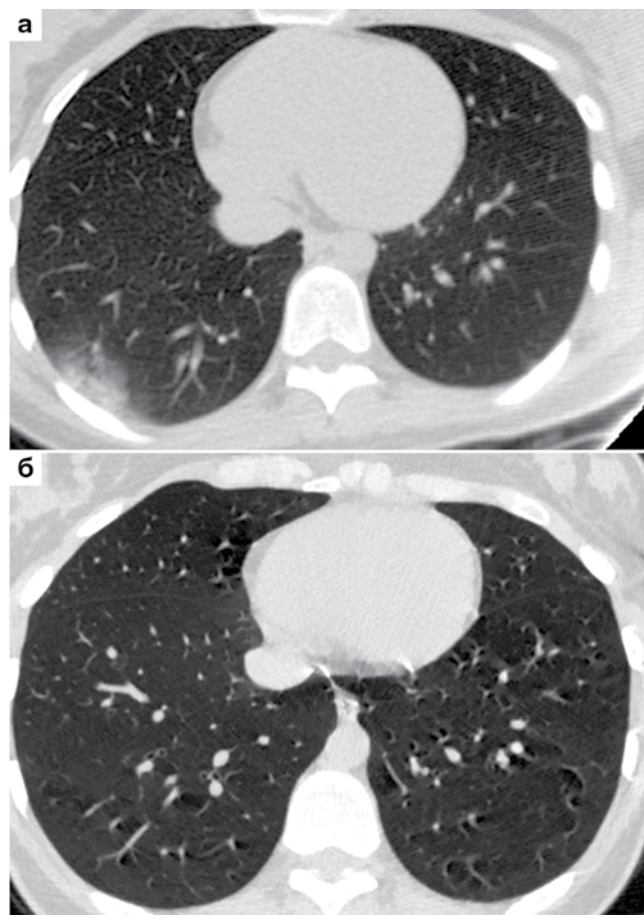


Рис. 4. КТ ОГК, аксиальные срезы: а) первичное исследование (1-е сут госпитализации) – в задненижних отделах правого легкого определялась зона «матового стекла» и консолидации (КТ-1); б) повторное исследование (12-е сут) – полное восстановление прозрачности легочной ткани

Fig. 4. Chest CT, axial sections: a) the primary examination (1st day of admission to hospital) - in the posterior inferior parts of the right lung, the zone of ground glass opacities and consolidation (CT-1) was visualized; б) the repeated examination (12th day) – complete restoration of lung tissue transparency

Во II группе у 19 (43%) пациентов после повторного КТ-исследования определена положительная динамика в виде уменьшения объема зоны поражения. Из них 13 больных, имевших минимальный объем поражения легочной ткани (до 10%), были выписаны, остальные 6 продолжили лечение.

У 25 (57%) из 44 пациентов отмечены отрицательная динамика, увеличение объема патологических изменений. В 9 случаях объем поражения легких составил более 50% – переход по шкале в КТ-3 (рис. 7).

При последующих (максимально 5) КТ-исследованиях у 6 пациентов с отрицательной динамикой отмечено дальнейшее нарастание изменений, в том числе у 2 из них свыше 75% (переход по шкале в КТ-4). Оба эти пациента относились к старшей возрастной группе (73 и 76 лет), имели сочетание более трех сопутствующих заболеваний, в том числе ХОБЛ, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания,

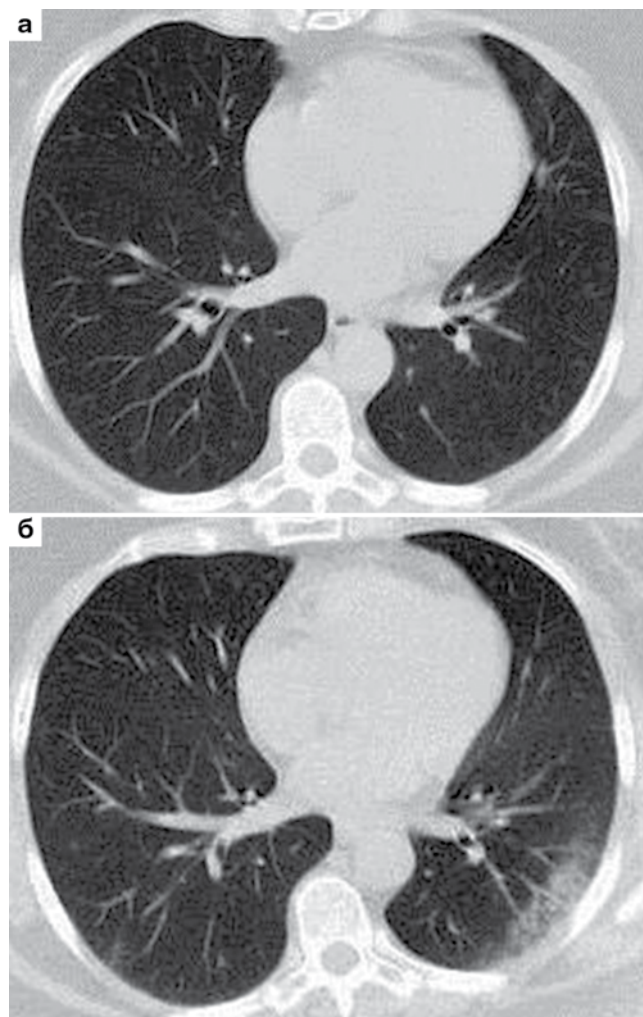


Рис. 5. КТ ОГК, аксиальные срезы: а) первичное исследование (1-е сут госпитализации) – отсутствие изменений в легких (КТ-0); б) повторное исследование (8-е сут) – в задненижних отделах левого легкого определяются участки «матового стекла» и ретикулярные изменения (КТ-1)

Fig. 5. Chest CT, axial sections: a) the primary examination (1st day of admission to hospital) - no changes in the lungs (CT-0); б) the repeated examination (8th day) - areas of ground glass opacities and reticular changes (CT-1) are visualized in the posterior parts of the left lung

гигантоклеточный артериит. Одна пациентка была переведена на ИВЛ. Регресс проявлений заболевания у этих пациентов был отмечен только к четвертому динамическому КТ-исследованию на 17-е и 18-е сут от момента поступления (рис. 8).

У остальных 19 больных с отрицательной динамикой при первом контрольном исследовании регресс патологических изменений отмечен на третьем контрольном КТ-исследовании, пациенты продолжили лечение до полной стабилизации состояния.

В III группе у 3 (23%) пациентов при первом контрольном КТ-исследовании определена положительная динамика, 2 из них были выписаны.

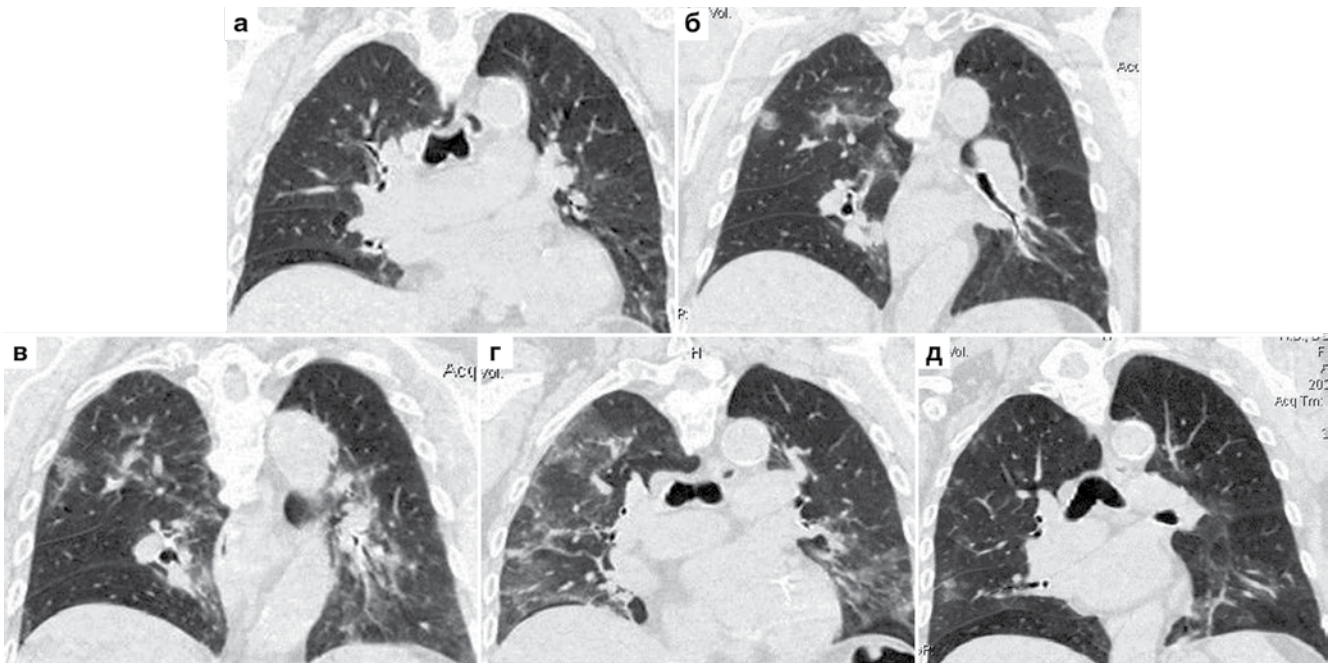
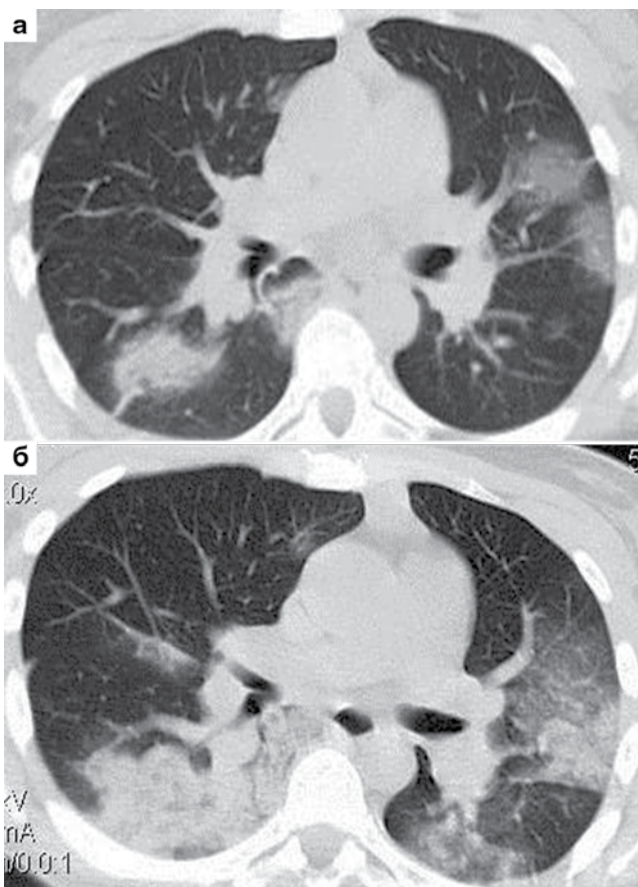


Рис. 6. КТ ОГК, фронтальные реформации: а) первичное исследование (10-е сут госпитализации) – отсутствие изменений в легких (КТ-0); б) исследование в динамике (17-е сут) – появление в обоих легких, больше справа, участков «матового стекла» и консолидации; в) 19-е сут – без существенной динамики; г) 21-е сут – увеличение объема и распространенности изменений (переход по шкале в КТ-3); д) 24-е сут – регресс патологических изменений

Fig. 6. Chest CT, frontal reformation: а) the primary examination (10th day of admission to hospital) – no changes in the lungs (CT-0); б) changes in the examination results (17th day) – changes in both lungs, they prevail on the right, of areas of ground glass opacities and consolidation; в) 19th day – without significant changes; г) 21st day – dissemination of changes (transfer to CT-3 score); д) 24th day – regression of pathological changes



У 4 (31%) пациентов значимых изменений состояния легочной ткани при контрольных исследованиях не отмечено, они продолжили лечение. У 6 (46%) пациентов была отрицательная динамика, в двух случаях объем поражения легких увеличился до 75% и более (переход по шкале в КТ-4), оба больных находились на ИВЛ (рис. 9).

Вследствие дальнейшего нарастания дыхательной недостаточности оба пациента скончались на 6-е и 10-е сут госпитализации соответственно. Оба пациента относились к старшей возрастной группе (90 и 83 года), имели сочетание более трех сопутствующих заболеваний, у одного был центральный рак левого легкого; у второго конкурирующим диагнозом было отравление бытовым газом.

У 4 пациентов с отрицательной динамикой при первом контрольном исследовании в дальнейшем

Рис. 7. Динамика КТ ОГК, аксиальные срезы: а) первичное исследование (1-е сут госпитализации) – в обоих легких участки «матового стекла» и консолидации (КТ-2); б) 8-е сут – увеличение объема и распространенности изменений (переход в КТ-3)

Fig. 7. Changes of chest CT, axial sections: а) the primary examination (1st day of admission to hospital) – in both lungs areas of ground glass opacities and consolidation (CT-2); б) 8th day – dissemination of changes (transfer to CT-3)

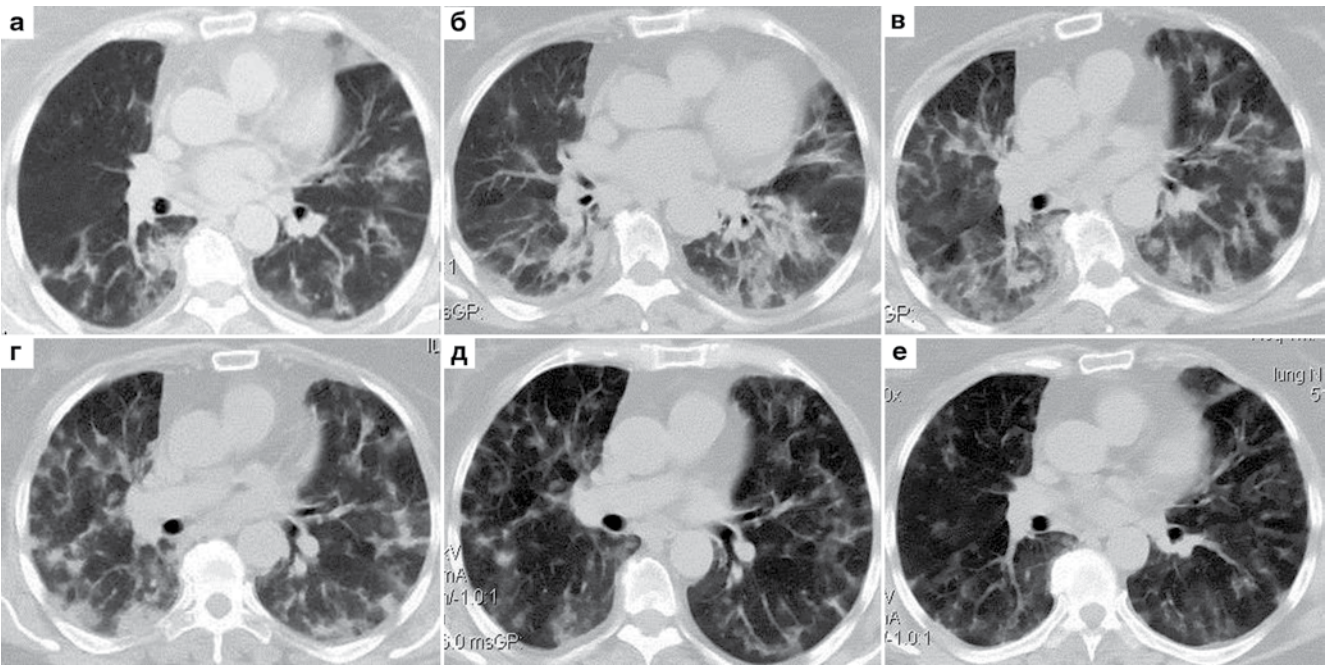
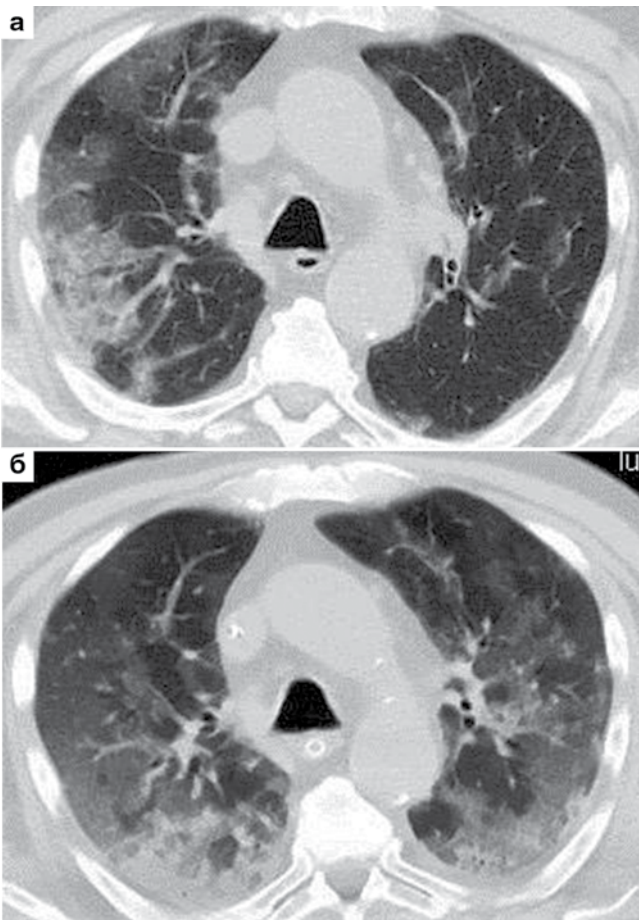


Рис. 8. Динамика КТ ОГК, аксиальные срезы: а) первичное исследование (2-е сут госпитализации) – участки «матового стекла» и консолидации в обоих легких (КТ-2); б) 4-е сут – увеличение объема и распространенности изменений (переход в КТ-3); в) 6-е сут – дальнейшее прогрессирование (переход в КТ-4); г) 9-е сут – без существенной динамики; д), е) 12-е и 18-е сут – регресс патологических изменений

Fig. 8. Changes in chest CT, axial sections: а) the primary examination (2nd day of admission to hospital) – ground glass opacities and consolidation in both lungs (CT-2); б) 4th day – dissemination of changes (transition to CT-3); в) 6th day – further progression (transition to CT-4); г) 9th day – without significant changes; д), е) 12th and 18th days – regression of pathological changes



объем поражения легких значимо не изменился и оставался в пределах 50-75% (КТ-3). Все эти пациенты проходили лечение в реанимационном отделении, в связи с чем динамический контроль изменений в легких проводили с помощью рентгенографии. КТ-исследования выполнены после стабилизации состояния пациентов через 7-10 дней. При этом отмечена постепенная положительная динамика. Изменения в легких претерпевали обратное развитие, однако объем поражения легочной ткани в некоторых случаях оставался в пределах 50%, что служило показанием к продолжению лечения амбулаторно.

У пациентов IV группы отмечены более поздние от момента заболевания сроки госпитализации (9-21-е сут), что могло быть одной из причин их тяжелого состояния. Все пациенты IV группы из-за тяжелого клинического состояния проходили

Рис. 9. Динамика КТ ОГК, аксиальные срезы: а) первичное исследование (1-е сут госпитализации) – в обоих легких участки «матового стекла» и консолидации (КТ-3); б) 6-е сут – увеличение объема и распространенности изменений (переход в КТ-4)

Fig. 9. Changes in chest CT, axial sections: а) the primary examination (1st day of admission to hospital) – ground glass opacities and consolidation in both lungs (CT-3); б) 6th day – increase and dissemination of changes (transfer to CT-4)

ли лечение и в реанимационном отделении, в этот период им проводилась рентгенография. Вновь КТ в динамике выполнялась у 7 пациентов после стабилизации состояния каждые 4-5 дней (максимально 6 раз), при этом отмечено медленное регрессирование изменений, все выписаны в сроки свыше 25 сут от момента госпитализации на лечение на дому.

У 3 пациентов отмечали отрицательный вариант развития патологических изменений в легких в связи с присоединением осложнений в виде тромбоэмболии легочной артерии – у 1 больной, которая и стала причиной летального исхода, и респираторного дистресс-синдрома (РДС) – у 2 пациентов. РДС определялся в виде массивных внесегментарных зон интерстициально-альвеолярной инфильтрации легочной ткани, локализовавшихся как в центральных, так и в субплевральных отделах. У 1 больной с РДС он был определен при первичном КТ-исследовании в день госпитализации, после чего пациентка была переведена на ИВЛ. Еще у 1 пациента с РДС этот синдром обнаружен при контрольной КТ (рис. 10), выполненной на следующие сутки после первичной, в связи с резким ухудшением состояния. Больной был переведен на ИВЛ сразу после исследования.

Пациенты с развитием РДС были среднего (47 лет) и пожилого (62 года) возраста, имели сочетание двух сопутствующих заболеваний и более, в том числе у обоих – ожирение с ИМТ 38 и 44, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС тяжелого течения, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия), рассеянный склероз – у пациентки.

Проведено сопоставление данных всех 317 КТ ОГК (степень изменений по шкале КТ-0 – КТ-4 на момент каждого КТ-исследования) с клиническими данными (суммарный балл тяжести клинического состояния пациента по протоколу NEWS) (рис. 1). В результате статистического анализа рассчитаны парный коэффициент Спирмена $r_s = 0,577$, t-критерий Стьюдента – 12,54. Критическое значение t-критерия составило 1,97, что подтвердило наличие прямой, заметной (по шкале Чеддока), достоверной ($p < 0,000001$) корреляционной связи между увеличением степени тяжести поражения легких, определенной с помощью КТ, и ухудшением клинического состояния пациентов в баллах.

Закключение

Установлено, что КТ позволяет выявить характерные для COVID-19 изменения в легких и оценить их степень, что совпадает с результатами других авторов [6-8, 14, 18]. По нашим данным, основным КТ-признаком было «матовое стекло» с двусторонней локализацией, преимущественно в периферических и задненижних отделах легких (при более легкой степени поражения) либо панлобулярного распространения (при более тяжелой степени). Это также соответствует данным других авторов [2, 5, 6,

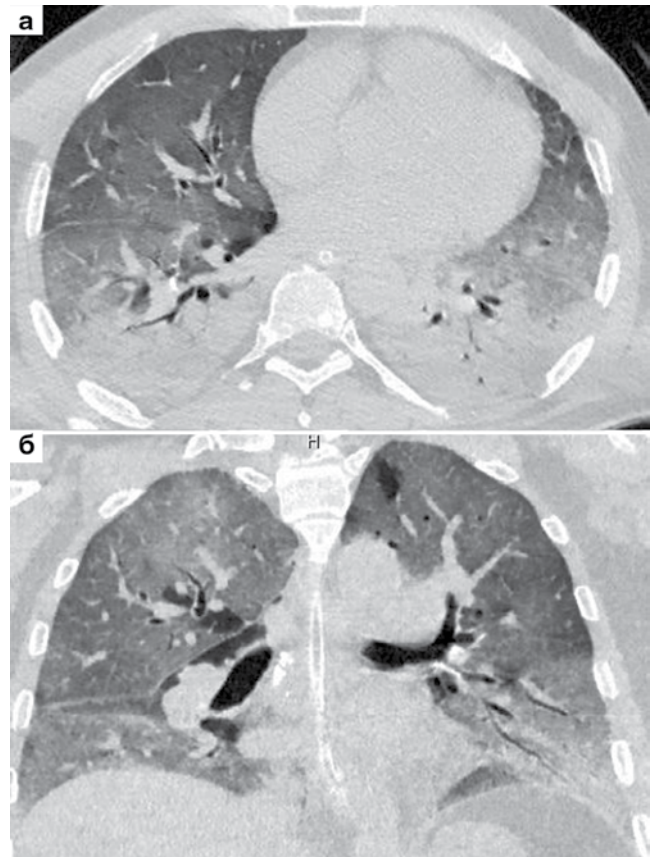


Рис. 10. КТ ОГК, 3-и сут госпитализации; массивные диффузные внесегментарные зоны интерстициально-альвеолярной инфильтрации легочной ткани, занимающие практически весь объем легких («белое легкое»); а) аксиальный срез, б) фронтальная реформация

Fig. 10. Chest CT, on the 3rd day after admission to hospital; massive diffuse extrasegmental zones of interstitial-alveolar infiltration of lung tissue, occupying almost the entire lungs (gray hepatization); a) axial section, b) frontal reformation

12, 19]. В литературе описано, что в первые четыре дня с начала появления симптоматики заболевания КТ-признаки воспалительных изменений в легких могут отсутствовать [2, 5-7, 10, 11], что имело место и в нашем исследовании – у 4 пациентов I группы. Известно [2, 5, 6, 10, 11], что по мере развития заболевания лучевая картина меняется, приобретая черты организующейся пневмонии (участки консолидации, «булыжная мостовая», ретикулярные изменения), что также отмечено нами.

Увеличение внутригрудных лимфатических узлов не является характерным для изменений в легких при COVID-19 [6, 7, 12, 17], однако в наших наблюдениях это отмечено у 37% (36/98) пациентов и с увеличением степени поражения легких частота возрастала от 27% (при КТ 0-1) до 50% (при КТ-4).

В работах авторов [6, 7, 12, 17] есть данные, что наличие гидроторакса является неблагоприятным прогностическим признаком развития COVID-19, нами таких данных не получено, так как в 5 наших

наблюдениях гидроторакс был осложнением сопутствующих заболеваний.

По данным [5, 6, 13, 15, 16], КТ позволяет оценить динамику процесса в легких в сопоставлении с клиническими данными, что было подтверждено в

нашем исследовании, при этом установлена достоверная значимая корреляционная связь ($r_s = 0,577$) между увеличением степени поражения легких, определенной по шкале КТ-0 – КТ-4, с ухудшением клинического состояния пациентов.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)» (утв. Минздравом России) (вместе с «Инструкцией по проведению этиологической лабораторной диагностики коронавирусной инфекции»). Режим доступа: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR-COVID-19_v6.pdf
2. Морозов С. П., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Андрейченко А. Е., Амброси О. Е., Баланюк Э. А., Владимирский А. В., Ветшева Н. Н., Гомболевский В. А., Елифанова С. В., Ледикхова Н. В., Лобанов М. Н., Павлов Н. А., Панина Е. В., Полищук Н. С., Ридэн Т. В., Соколова И. А., Туравилова Е. В., Федоров С. С., Чернина В. Ю., Шулькин И. М. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ – 2020 – I/. – Вып. 65. – М.: ГБУЗ НПКЦ ДиТ ДЗМ, 2020. – 60 с.
3. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Миронов А. Ю., Забозлаев Ф. Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2020. – 48 с.
4. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 г. № 373 «Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому)». Режим доступа: https://minzdrav.midural.ru/uploads/Приказ%20Департамента%20здравоохранения%20города%20Москвы%20от%2008_04_2020%20№%20373.pdf.
5. Терновой С. К., Серова Н. С., Беляев А. С., Беляева К. А. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов // REJR. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 8-15. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15>.
6. Трофимова Т. Н., Лукина О. В., Сперанская А. А., Ильина Н. А., Гаврилов П. В., Панунцева К. К. Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 5. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях: лекция. Режим доступа: <https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19>.
7. Христенко Е. А., фон Стакельберг О., Кауцор Х.-У., Лайер Г., Ридэн Т. В. КТ-паттерны при COVID-19 ассоциированных пневмониях – стандартизация описаний исследований на основе глоссария Общества Флейшнера // REJR. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 16-26. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-16-26>.
8. Chung M., Bernheim A., Mei X., Ning Z., Mingqian H., Xianjun Z., Jiufa C., Wenjian X., Yang Y., Zahi A. F., Adam J., Kunwei L., Shaolin L., Hong S. CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) // Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 1. – P. 202-207. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000230>.
9. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR // Radiology. – 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000432> [Online ahead of print].
10. Lee E., Yang J., Li X., Wang H., Lui M. M., Lo C. S.-Y., Leung B., Khong P., Hui C. K.-M., Yuen K., Kuo M. D. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2, № 1. <https://doi.org/10.1148/ryct.202000034> [Online ahead of print].
11. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng C. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) PNEUMONIA // Radiology. – 2020. 200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000370> [Online ahead of print].
12. Pan Y., Guan H., Zhou S., Wang Y., Li Q., Zhu T., Hu Q., Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan,

REFERENCES

1. Provisional Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). (Approved by the Ministry of Health of Russia together with Procedure for the Etiological Laboratory Diagnosis of Coronavirus Infection). (In Russ.). Available: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR-COVID-19_v6.pdf
2. Morozov S.P., Protsenko D.N., Smetanina S.V., Andreychenko A.E., Ambrosi O.E., Balanyuk E.A., Vladimirskiy A.V., Vetsheva N.N., Gombolevskiy V.A., Epifanova S.V., Ledikhova N.V., Lobanov M.N., Pavlov N.A., Pamina E.V., Polischuk N.S., Ridehn T.V., Sokolina I.A., Turavilova E.V., Fedorov S.S., Chernina V.Yu., Shulkin I.M. *Luchevaya diagnostika koronavirusnoy bolezni (COVID-19): organizatsiya, metodologiya, interpretatsiya rezultatov: preprint no. TSDT. [X-ray diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results: preprint no. CDT].* 2020 - I, Issue 65, Moscow, GBUZ NPKTS DiT DZM Publ., 2020, 60 p.
3. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozlaev F.G. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. [New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, symptoms, diagnosis, treatment, and prevention].* Moscow, 2020, 48 p.
4. Edict no. 373 of the Moscow Department of Healthcare as of 08.04.2020 On Approval of the Procedure for Medical Activities upon Admission to Hospital of the Patient with Suspected Community Acquired Pneumonia, a New Coronavirus Infection (COVID-19), the Procedure for Discharge of the Patients with Community Acquired Pneumonia, a New Coronavirus Infection (COVID-19) from Hospital to Continue Treatment on an Outpatient Basis (at Home). (In Russ.). Available: https://minzdrav.midural.ru/uploads/Приказ%20Департамента%20здравоохранения%20города%20Москвы%20от%2008_04_2020%20№%20373.pdf.
5. Ternovoy S.K., Serova N.S., Belyaev A.S., Belyaeva K.A. COVID-19: first results of radiological diagnostics in response to a new challenge. *REJR*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 8-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15>.
6. Trofimova T.N., Lukina O.V., Speranskaya A.A., Ilyina N.A., Gavrilov P.V., Panuntseva K.K. *Koronavirusnaya infektsiya COVID-19. Chast 5. Luchevye metody issledovaniya pri COVID-19 i virusnykh pnevmoniyakh: leksiya. [Coronavirus infection COVID-19. Part 5. X-ray examination methods for COVID-19 and viral pneumonia: lecture].* Available: <https://www.lspbgmu.ru/images/home/covid19>.
7. Khristenko E.A., fon Stakelberg O., Kautsor Kh.U., Layer G., Ridehn T.V. CT patterns for COVID-19 associated pneumonia - standardization of examination descriptions based on the Fleischner Society Glossary. *REJR*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 16-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-16-26>.
8. Chung M., Bernheim A., Mei X., Ning Z., Mingqian H., Xianjun Z., Jiufa C., Wenjian X., Yang Y., Zahi A. F., Adam J., Kunwei L., Shaolin L., Hong S. CT imaging features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 2020, vol. 295, no. 1, pp. 202-207. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000230>.
9. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000432> [Online ahead of print].
10. Lee E., Yang J., Li X., Wang H., Lui M.M., Lo C.S.-Y., Leung B., Khong P., Hui C. K.-M., Yuen K., Kuo M.D. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2020, vol. 2, no. 1. <https://doi.org/10.1148/ryct.202000034> [Online ahead of print].
11. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng C. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) PNEUMONIA. *Radiology*, 2020, 200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000370> [Online ahead of print].

- China // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30. – P. 3306-3309. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>.
13. Petrilli C. M., Jones S. A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L. F., Chernyak Y., Tobin K., Cerfolio R. J., Francois F., Horwitz L. I. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City // *BMJ*. – 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794> [Online ahead of print].
 14. Raptis C. A., Hammer M. M., Short R. G., Shah A., Bhalla S., Bierhals A. J., Filev P. D., Hope M. D., Jeudy J., Kligerman S. J. Chest CT and coronavirus disease (COVID-19): A critical review of the literature to date // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2020. – P. 1-4. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202> [Online ahead of print].
 15. Tao Ai, Zhenlu Y., Hongyan H., Chenao Z., Chong C., Wenzhi L., Qian T., Ziyong S., Liming X. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases // *Radiology*. – 2020. – 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200642> [Online ahead of print].
 16. Wang Y., Dong C., Hu Y., Li C., Ren Q., Zhang X., Shi H., Zhou M. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study // *Radiology*. – 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200843> [Online ahead of print].
 17. Wong H. Y. F., Lam H. Y. S., Fong A. H., Leung B. S. T. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients // *Radiology*. – 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202001160> [Online ahead of print].
 18. Yang W., Sirajuddin A., Zhang X., Liu G., Teng Z., Zhao S., Lu M. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) // *Eur. Radiol.* – 2020. – P. 1-5. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06827-4> [Epub ahead of print].
 19. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study // *Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214, № 5. – P. 1072-1077. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>.
 12. Pan Y., Guan H., Zhou S., Wang Y., Li Q., Zhu T., Hu Q., Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European Radiology*, 2020, vol. 30, pp. 3306-3309. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>.
 13. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L.F., Chernyak Y., Tobin K., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *BMJ*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794> [Online ahead of print].
 14. Raptis C.A., Hammer M.M., Short R.G., Shah A., Bhalla S., Bierhals A.J., Filev P.D., Hope M.D., Jeudy J., Kligerman S.J. Chest CT and coronavirus disease (COVID-19): A critical review of the literature to date. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2020, pp. 1-4. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202> [Online ahead of print].
 15. Tao Ai, Zhenlu Y., Hongyan H., Chenao Z., Chong C., Wenzhi L., Qian T., Ziyong S., Liming X. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*, 2020, 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200642> [Online ahead of print].
 16. Wang Y., Dong C., Hu Y., Li C., Ren Q., Zhang X., Shi H., Zhou M. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology*, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200843> [Online ahead of print].
 17. Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H., Leung B.S.T. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.202001160> [Online ahead of print].
 18. Yang W., Sirajuddin A., Zhang X., Liu G., Teng Z., Zhao S., Lu M. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur. Radiol.*, 2020, pp. 1-5. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06827-4> [Epub ahead of print].
 19. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study. *Am. J. Roentgenol.*, 2020, vol. 214, no. 5, pp. 1072-1077. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»,
129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, директор.
E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0003-3292-8789

Попугаев Константин Александрович

доктор медицинских наук, заместитель директора,
руководитель регионального сосудистого центра.
E-mail: PopugaevKA@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0003-1945-323X

Бармина Татьяна Геннадьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения лучевой диагностики.
E-mail: BarminaTG@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0002-2690-7378

Забавская Ольга Александровна

кандидат медицинских наук, старший преподаватель
учебно-клинического отдела.
E-mail: ZabavskayaOA@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0001-6893-7973

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine,
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq.,
Moscow, 129090.

Sergey S. Petrikov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director.
Email: PetrikovSS@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0003-3292-8789

Konstantin A. Popugaev

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director,
Head of Regional Vascular Center.
Email: PopugaevKA@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0003-1945-323X

Tatyana G. Barmina

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of X-ray Diagnostics Department.
Email: BarminaTG@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0002-2690-7378

Olga A. Zabavskaya

Candidate of Medical Sciences,
Senior Teacher of Training Clinical Department.
Email: ZabavskayaOA@sklif.mos.ru
ORCID: 0000-0001-6893-7973

Шарифуллин Фаат Абдул-Каюмович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
отделения лучевой диагностики.

E-mail: SharifullinVA@sklif.mos.ru

ORCID: 0000-0001-7483-7899

Коков Леонид Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий научным отделением лучевой диагностики.

E-mail: KokovLS@sklif.mos.ru

ORCID: 0000-0002-3167-3692

Faat A. Sharifullin

Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of X-ray Diagnostics Department.

Email: SharifullinVA@sklif.mos.ru

ORCID: 0000-0001-7483-7899

Leonid S. Kokov

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Research X-ray Department.

Email: KokovLS@sklif.mos.ru

ORCID: 0000-0002-3167-3692

Поступила 30.05.2020

Submitted as of 30.05.2020



Влияние инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С, на характеристики гепатотоксических реакций у больных туберкулезом

В. В. ДАНЦЕВ¹, Р. Д. МУЧАИДЗЕ¹, Л. Р. ЛЕВИНА², М. Г. СПИЦЫН¹, В. С. ТОКМАКОВ¹, Г. С. БАЛАСАНИЯНЦ¹

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

²СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление особенностей гепатотоксических реакций у больных туберкулезом в зависимости от наличия в крови маркеров гепатитов В и С.

Материалы и методы. Состояние гепатобилиарной системы изучено у 107 ВИЧ-негативных пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада. В основную группу включено 52 человека с положительными тестами на маркеры вирусных гепатитов В и С, в группу сравнения – 55 человек с отрицательными тестами. Группы не отличались по возрасту, объему поражения легочной ткани, спектру лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза у пациентов.

Результаты. Еще до начала противотуберкулезной терапии в основной группе статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, отмечалось повышение уровня холинэстеразы и амилазы крови, при ультразвуковом исследовании чаще выявлялись гиперэхогенная структура паренхимы печени, увеличение правой доли печени, фиброз печеночных вен, увеличение диаметра пузырного протока, селезеночной вены, спленомегалия ($p < 0,05$). В процессе лечения у больных обеих групп наблюдались гепатотоксические реакции, однако в основной группе они развивались чаще, чем в группе сравнения (88,4 и 21,8% соответственно, $p < 0,05$), возникали раньше в среднем на 14 сут, сопровождались более выраженными клиническими проявлениями и отклонениями в биохимических показателях.

Ключевые слова: туберкулез легких, гепатобилиарная система, гепатит В, гепатит С, гепатотоксические реакции

Для цитирования: Данцев В. В., Мучаидзе Р. Д., Левина Л. Р., Спицын М. Г., Токмаков В. С., Баласаниянц Г. С. Влияние инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С, на характеристики гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 26-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-26-30>

The impact of the infection caused by hepatitis B and C on the characteristics of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients

V. V. DANTSEV¹, R. D. MUCHAIDZE¹, L. R. LEVINA², M. G. SPITSYN¹, V. S. TOKMAKOV¹, G. S. BALASANYANTS¹

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²Municipal Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to identify the specific parameters of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients depending on the presence of hepatitis B and C markers in the blood.

Subjects and methods. The state of the hepatobiliary system was studied in 107 HIV-negative patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis in the destructive phase. The main group included 52 people with positive results of the tests for markers of viral hepatitis B and C, the comparison group included 55 people with negative results. The groups were compatible in age, volume of the lung tissue lesions, and drug resistance profile.

Results. Even before the start of anti-tuberculosis therapy, in the main group had elevated levels of cholinesterase and blood amylase, ultrasound examination detected hyperechoic liver parenchyma, enlarged right lobe of the liver, liver veins fibrosis, the enlarged diameter of the cystic duct and splenic vein, and splenomegaly ($p < 0.05$), which was statistically significantly more frequent than in the comparison group. In the course of treatment, patients of both groups developed hepatotoxic reactions, however, in the main group they were more frequent versus the comparison group (88.4 and 21.8%, respectively, $p < 0.05$), appeared earlier on average by 14 days and were accompanied by more pronounced clinical manifestations and abnormalities of biochemical parameters.

Key words: pulmonary tuberculosis, hepatobiliary system, hepatitis B, hepatitis C, hepatotoxic reactions

For citations: Dantsev V.V., Muchaidze R.D., Levina L.R., Spitsyn M.G., Tokmakov V.S., Balasanyants G.S. The impact of the infection caused by hepatitis B and C on the characteristics of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 26-30. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-26-30>

Для корреспонденции:

Данцев Владимир Викторович
E-mail: vladimirdancev@yandex.ru

Correspondence:

Vladimir V. Dantsev
Email: vladimirdancev@yandex.ru

Профилактика и лечение поражений печени различного генеза у больных туберкулезом до настоящего времени сохраняют свою актуальность. Это обусловлено высокой частотой такого сочетания болезней, необходимостью предупреждения развития функциональных и структурных нарушений

печени, затрудняющих проведение интенсивной противотуберкулезной терапии [1, 3]. При сочетании туберкулеза с вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС) отмечается частое повреждение органов гепатобилиарной системы (ГБС), что неблагоприятно сказывается на эффективности лечения туберкулеза

из-за необходимости коррекции противотуберкулезной терапии [4, 7-9].

Детоксикационная и клиренсная функции печени обеспечивают выведение из организма человека до 80% токсических веществ. Патологические изменения печени вызываются комплексом факторов, которые в различных сочетаниях наблюдаются у больных туберкулезом. Наиболее частые – воздействие туберкулезной интоксикации, прием гепатотоксичных противотуберкулезных препаратов, сопутствующая инфекция (ВГВ и ВГС, ВИЧ-инфекция), а также хронический алкоголизм и употребление наркотиков [5, 6, 10].

При этом своевременная диагностика поражений печени у больных туберкулезом затруднена в связи с отсутствием клинических проявлений даже при выраженных биохимических изменениях [2, 8].

Цель исследования: выявление особенностей гепатотоксических реакций (ГТР) у больных туберкулезом в зависимости от наличия или отсутствия в крови маркеров гепатитов В и С.

Материалы и методы

Для оценки степени влияния пораженности гемоконтактными ВГВ и ВГС больных туберкулезом органов дыхания на частоту и выраженность ГТР проведено комплексное обследование органов ГБС 107 ВИЧ-негативных больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада, лечившихся в Санкт-Петербургской городской туберкулезной больнице № 2. В основную группу (ОГ) включено 52 больных с наличием в крови маркеров гепатитов ВГВ и ВГС, в группу сравнения (ГС) – 55 больных с отсутствием маркеров. В ОГ было 47 мужчин и 5 женщин, в ГС – 49 и 6 соответственно. Средний возраст больных ОГ составил $32,2 \pm 3,5$ года, ГС – $31,9 \pm 2,4$ года. Группы не различались по частоте выявления бактериовыделения, спектру лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и схемам противотуберкулезной терапии у пациентов. Все пациенты во время исследования получали интенсивную фазу противотуберкулезной терапии.

В обеих группах оценивали клинические признаки, биохимические показатели крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), их соотношение (АЛТ/АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), холинэстераза (ХЭ), билирубин общий, прямой, непрямой) и результаты ультразвуковой диагностики органов ГБС.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета программ Statistica 8.0. Для описания случайных величин использованы среднее арифметическое значение и среднеквадратичная ошибка среднего значения: $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$. Оценку значимости различия показателей и относительных величин частоты в независимых выборках проводили по t-критерию Стьюдента,

различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При исследовании лабораторных тестов работы органов ГБС при поступлении в стационар установлено, что у больных ОГ уровни активности ХЭ и амилазы были достоверно выше, чем в ГС: $69,26 \pm 4,57$ мкмоль/мин $\times$ л против $51,46 \pm 2,92$ мкмоль/мин $\times$ л и $71,37 \pm 10,89$ ед/л против $50,32 \pm 12,13$ ед/л соответственно. В ОГ содержание АЛТ, АСТ и ХЭ превышали нормальные значения; у пациентов ГС были в пределах нормы (табл. 1).

Таблица 1. Лабораторные тесты органов ГБС у больных обеих групп до начала лечения, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Table 1. Laboratory tests of HBS organs in patients from both groups before treatment start, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатели	ОГ (n = 52)	ГС (n = 55)	Норма
АЛТ, ед/л	$72,63 \pm 9,12$	$51,03 \pm 7,04$	8,0-54,0
АСТ, ед/л	$54,56 \pm 8,43$	$38,92 \pm 5,87$	16,0-40,0
АЛТ/АСТ, усл. ед.	$0,78 \pm 0,08$	$0,77 \pm 0,06$	1,33
ХЭ, мкмоль/мин $\times$ л	$69,26 \pm 4,57^*$	$51,46 \pm 2,92$	30,0-60,0
Амилаза, ед/л	$71,37 \pm 10,89^*$	$50,32 \pm 12,13$	10,0-96,0

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

При ультразвуковом исследовании органов ГБС установлено, что в ОГ статистически значимо чаще, чем в ГС ($p < 0,05$), отмечались фиброз печеночных вен (у 26 – 50,9% и у 17 – 31,5%), спленомегалия (у 19 – 35,8% и у 10 – 18,6%), изменения поджелудочной железы (у 9 – 17% и у 4 – 6,8%), гиперэхогенная структура паренхимы печени (у 7 – 13,5% и у 2 – 3,6%), гипоехогенная (у 26 – 50,0% и у 24 – 43,6%), реже – нормоэхогенная (19 – 36,5% и 29 – 52,8%) ($p < 0,05$).

Количественные сонографические показатели состояния ГБС в группах представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, в группе ОГ по сравнению с ГС зарегистрировано статистически значимое увеличение средних показателей вертикального размера правой доли печени, толщины правой доли печени, диаметра пузырного протока и селезеночной вены. Гепатомегалия зарегистрирована у 45 (86,5%) больных в ОГ и 14 (25,5%) – в ГС.

При проведении противотуберкулезной терапии у больных обеих групп отмечались нежелательные реакции в виде нарушений функций ГБС. В течение курса стационарного лечения ГТР наблюдали у 46 (88,4%) больных ОГ и у 12 (21,8%) больных ГС ($p < 0,05$).

В ОГ отмечены более раннее развитие первой ГТР от начала лечения, большее число повторений эпизодов нежелательных реакций и удлинение сроков их купирования ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2. Количественные сонографические показатели состояния органов ГБС у больных ОГ и ГС до начала лечения, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Table 2. Quantitative ultrasound indicators reflecting the state of HBS organs in patients from main and comparison groups before treatment start, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатели	ОГ (n = 52)	ГС (n = 55)	Верхняя граница нормы
Вертикальный размер правой доли печени, см	12,05 ± 0,55*	10,68 ± 0,47	10,0
Толщина правой доли печени, см	14,43 ± 0,52*	13,53 ± 0,49	13,0
Вертикальный размер левой доли печени, см	9,66 ± 0,47	9,27 ± 0,36	8,0
Толщина левой доли печени, см	4,92 ± 0,89	4,75 ± 0,93	4,5
Диаметр портальной вены, мм	13,22 ± 0,47	12,78 ± 0,27	13,0
Площадь желчного пузыря, см ²	23,98 ± 0,24	23,73 ± 0,19	24,0
Толщина стенки желчного пузыря, см	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,3
Диаметр пузырного протока, мм	4,63 ± 0,13*	4,27 ± 0,16	6,0
Диаметр селезеночной вены, мм	7,47 ± 0,43*	5,73 ± 0,25	8,0

Примечание: * – достоверные различия между группами ($p < 0,05$)

Таблица 3. Основные характеристики ГТР у больных ОГ и ГС в процессе лечения, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Table 3. The main characteristics of hepatotoxic reaction in patients from main and comparison groups during treatment, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатели	ОГ (n = 46)	ГС (n = 12)
Срок развития первой ГТР, сут	24,92 ± 4,42*	38,19 ± 5,55
Количество ГТР за время исследования (абс.)	4,55 ± 0,92*	2,63 ± 0,51
Длительность устранения ГТР, сут	14,28 ± 3,25*	8,82 ± 3,42

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

У некоторых больных определяли клинические симптомы ГТР, позволившие еще до проведения лабораторных исследований заподозрить развитие повреждений печени. Установлено, что при развитии ГТР у больных ОГ чаще, чем в ГС, определяли снижение аппетита (22 – 42,3% и 4 – 7,2%), боль в правом подреберье (32 – 61,5% и 8 – 14,5%), тошноту (35 – 67,3% и 9 – 16,3%), различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Развитие ГТР у пациентов обеих групп сопровождалось появлением лабораторных признаков цитолиза гепатоцитов, холестаза, иммуновоспалительных изменений, нарушений детоксикационной функции печени, реактивных изменений поджелудочной железы (табл. 4). У пациентов при возникновении ГТР в ОГ, по сравнению с таковыми в ГС, были выше средние показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, а также общего, прямого и непрямого билирубина ($p < 0,05$), в то же время средний уровень ХЭ оказался достоверно ниже ($p < 0,05$).

При выписке из стационара у пациентов, имевших ГТР во время лечения, из ОГ, по сравнению с ГС, отмечали статистически значимые более высокие средние показатели АЛТ и снижение активности ХЭ ($p < 0,05$).

Ультразвуковое обследование всех больных в конце стационарного этапа лечения показало, что спленомегалия в ОГ встречается достоверно чаще (34 – 65,4%), чем у пациентов ГС (13 – 23,6%) ($p < 0,05$).

На момент выписки из стационара сонографическое обследование органов ГБС выполнено всем

Таблица 4. Лабораторные показатели состояния органов ГБС у пациентов с ГТР обеих групп в динамике, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Table 4. Changes in laboratory rates reflecting the state of HBS organs in the patients with hepatotoxic reactions, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатели	При возникновении первой ГТР		Окончание стационарного этапа лечения	
	ОГ (n = 46)	ГС (n = 12)	ОГ (n = 46)	ГС (n = 12)
АЛТ, ед/л	292,34 ± 17,76*	118,82 ± 13,25	51,02 ± 7,14**	28,43 ± 3,43
АСТ, ед/л	98,12 ± 8,42*	70,25 ± 7,43	32,18 ± 3,46	24,81 ± 3,22
АЛТ/АСТ, усл. ед.	0,37 ± 0,05*	0,52 ± 0,03	0,61 ± 0,07	0,82 ± 0,13
ЩФ, ед/л	305,56 ± 27,42*	202,13 ± 22,83	28,18 ± 3,43	38,13 ± 2,11
ХЭ, мкмоль/мин×л	32,12 ± 2,14*	52,83 ± 3,12	28,93 ± 2,13**	41,22 ± 2,27
Билирубин общий, мкмоль/л	16,22 ± 1,24*	10,26 ± 1,12	7,49 ± 2,23	4,65 ± 0,54
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,57 ± 0,12*	1,64 ± 0,11	0,65 ± 0,04**	0,46 ± 0,02
Билирубин не прямой, мкмоль/л	13,43 ± 1,32*	8,54 ± 1,45	6,75 ± 1,35**	2,07 ± 0,78

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при возникновении первой ГТР ($p < 0,05$);

** – статистически значимые различия между группами на момент окончания лечения в стационаре ($p < 0,05$)

пациентам обеих групп, имевших ГТР (табл. 5). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами ОГ и ГС установлены по ряду параметров: средние вертикальные размеры правой и левой долей печени, толщина правой доли печени, толщина стенки желчного пузыря и диаметр селезеночной вены также были достоверно больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 5).

Закключение

В процессе терапии туберкулеза у пациентов с положительными маркерами ВГВ и ВГС медикаментозные ГТР возникали в 4 раза чаще, чем в группе с отрицательными маркерами (у 46/52 (88,4%) и у 12/55 (21,8%) больных соответственно) ($p < 0,05$). Кроме того, в этой группе ГТР развивались в среднем на 14 сут раньше и повторялись в 1,7 раза чаще. У больных туберкулезом с маркерами ВГВ и ВГС ГТР протекали значительно тяжелее: чаще сопровождалась клиническими симптомами, более выраженным цитолизом гепатоцитов, холестазом, повреждением мезенхимы печени, портальной гипертензией, нарушением детоксикационной функции печени и реактивными изменениями поджелудочной железы.

У больных туберкулезом с ВГВ и ВГС чаще выявляются и имеют тенденцию к нарастанию в процессе лечения правосторонняя гепатомегалия (неспецифический реактивный гепатит), гипоехогенность структуры печени (отечно-воспалительные явления), сосудистые изменения (портальная

Таблица 5. Сонографические показатели при выписке из стационара пациентов с медикаментозными ГТР во время лечения, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Table 5. Ultrasound parameters at discharge from hospital of patients with drug-induced hepatotoxic reactions during treatment, $\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$

Показатели	При выписке из стационара	
	ОГ (n = 46)	ГС (n = 12)
Вертикальный размер правой доли печени, см	14,24 ± 0,56*	11,67 ± 0,21
Толщина правой доли печени, см	16,06 ± 0,45*	14,75 ± 0,62
Вертикальный размер левой доли печени, см	11,81 ± 0,48*	9,82 ± 0,38
Толщина левой доли печени, см	5,11 ± 0,82	4,89 ± 0,76
Диаметр портальной вены, мм	15,32 ± 0,36	14,56 ± 0,28
Площадь желчного пузыря, см²	24,78 ± 0,12	24,32 ± 0,42
Толщина стенки желчного пузыря, см	0,37 ± 0,02*	0,32 ± 0,07
Диаметр пузырного протока, мм	4,38 ± 0,18	4,22 ± 0,12
Диаметр селезеночной вены, мм	8,92 ± 0,39**	6,44 ± 0,41

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

гипертензия), спленомегалия с застоем в системе селезеночной вены, дискинезия желчного пузыря. По окончании курса стационарного лечения туберкулеза у больных с ВГВ и ВГС чаще сохранялись и были более существенными патологические изменения в виде цитолиза гепатоцитов, холестаза, снижения детоксикационной функции печени.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А. А., Соловьев Д. В., Русакова Е. В. Особенности гепатитов В и С у больных туберкулезом легких (клинико-эпидемиологические исследования): Материалы IV съезда военных врачей медико-профилактического профиля «Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия военнослужащих и населения в современных условиях». – СПб., 2014. – С. 101-102.

2. Барамзина С. В. Хронические вирусные гепатиты В и С у больных туберкулезом: удельный вес нозоформ, динамические изменения // Журн. инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 47-53.

3. Голубовская О. А., Корчинский Н. Ч., Корчинская М. Н. Современное состояние проблемы сочетанного течения коинфекции туберкулеза и хронических гепатитов В и С (обзор литературы) // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – Т. 4, № 7. – С. 80-88.

4. Жебрун А. Б., Калинина О. В. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемического процесса, эволюция вируса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 1. – С. 102-112.

5. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 6. – С. 22-29.

6. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.

REFERENCES

1. Asratyan A.A., Soloviev D.V., Rusakova E.V. Specific parameters of hepatitis B and C in pulmonary tuberculosis patients (a clinical epidemiological study). Materialy IV sezda voennykh vrachey mediko-profilakticheskogo profilya Obespechenie sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya voennosluzhaschikh i naseleniya v sovremennykh usloviyakh. [Materials of the IVth Congress of Military Doctors of Medical and Preventive Profile on Ensuring the Sanitary and Epidemiological Well-being of Military Personnel and Population under Current Situation]. St. Petersburg, 2014, pp. 101-102. (In Russ.)

2. Baramzina S.V. Chronic viral hepatitis B and C in tuberculosis patients: the proportion of nosological entities, changes over time. Journ. Infektologii, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 47-53. (In Russ.)

3. Golubovskaya O.A., Korchinskiy N.Ch., Korchinskaya M.N. The current state of the problem of the concurrent course of tuberculosis and concurrent chronic hepatitis B and C (literature review). Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya, 2013, vol. 4, no. 7, pp. 80-88. (In Russ.)

4. Zhebrun A.B., Kalinina O.V. Viral hepatitis C: evolution of epidemics, evolution of the virus. Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii, 2016, no. 1, pp. 102-112. (In Russ.)

5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)

7. Муромцева А. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поражения печени у больных туберкулезом легких.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 22 с.
8. Назаров В. Ю., Нечаев В. В., Иванов А. К., Пожидаев Л. Н., Соломай Т. В., Сакра А. Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему // Журнал инфектологии – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 52-54.
9. Ivanova D., Borisov S., Kudlai D. A., Nikolenko N., Slogotskaya L., Garmash Y. Prevention of drug-induced liver injury in patients with pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis C // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54 (S63). – PA2024.
10. Pan L. Zhan-Sheng J., Qing F. E., Guang-Yu L. Effects of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus // World J. Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, № 16. – P. 2518-2521.
6. Mishin V.Yu. *Medikamentoznye oslozhneniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh*. [Drug-associated complication of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis]. Moscow, OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2007, 248 p.
7. Muromtseva A.A. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika porazheniy pecheni u bolnykh tuberkulezom legkikh*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Clinical and epidemiological characteristics of liver lesions in pulmonary tuberculosis patients. Synopsis of Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2005, 22 p.
8. Nazarov V.Yu., Nechaev V.V., Ivanov A.K., Pozhidaev L.N., Solomay T.V., Sakra A. Viral hepatitis and tuberculosis as concurrent infections. From the past to present and future. *Journal Infektologii*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 52-54. (In Russ.)
9. Ivanova D., Borisov S., Kudlai D.A., Nikolenko N., Slogotskaya L., Garmash Y. Prevention of drug-induced liver injury in patients with pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis C. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54 (S63), PA2024.
10. Pan L. Zhan-Sheng J., Qing F.E., Guang-Yu L. Effects of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J. Gastroenterology*, 2005, vol. 11, no. 16, pp. 2518-2521.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
194214, Санкт-Петербург, просп. Тореза, д. 93.
Тел.: 8 (812) 554-14-08.

Данцев Владимир Викторович
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой фтизиатрии.
E-mail: vladimirdancev@yandex.ru

Мучаидзе Рубен Девильевич
преподаватель.
E-mail: rmuchaidze@yandex.ru

Спицын Михаил Геннадиевич
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии ВМА им. С. М. Кирова.
E-mail: spitsyn1953@yandex.ru

Токмаков Василий Станиславович
кандидат медицинских наук, старший преподаватель.
Тел.: 8 (812) 292-34-20.

Баласанянц Гоар Сисаковна
доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: balasanjanz@mail.ru

Левина Лариса Романовна
СПб ГБУЗ «Туберкулезная больница № 2»,
заместитель главного врача по эпидемиологической работе.
194214, Санкт-Петербург, просп. Тореза, д. 93.
Тел.: 8 (812) 576-38-68.
E-mail: btbc2@zdrav.spb.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
93, Toreza Ave., St. Petersburg, 194214
Phone: +7 (812) 554-14-08.

Vladimir V. Dantsev
Doctor of Medical Sciences, Head of Phthisiology Department.
Email: vladimirdancev@yandex.ru

Ruben D. Muchaidze
Teacher.
Email: rmuchaidze@yandex.ru

Mikhail G. Spitsyn
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department of S.M. Kirov
Military Medical Academy
Email: spitsyn1953@yandex.ru

Vasiliy S. Tokmakov
Candidate of Medical Sciences, Senior Teacher.
Phone: +7 (812) 292-34-20.

Goar S. Balasanyants
Doctor of Medical Sciences, Professor.
Email: balasanjanz@mail.ru

Larisa R. Levina
Municipal Tuberculosis Hospital no. 2,
Deputy Head Doctor for Epidemiological Activities.
93, Toreza Ave., St. Petersburg, 194214.
Phone: +7 (812) 576-38-68.
Email: btbc2@zdrav.spb.ru

Поступила 15.01.2020

Submitted as of 15.01.2020

Опыт применения комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом

Е. П. МЫШКОВА¹, С. В. СКЛЮЕВ^{1,2}, Е. М. ЖУКОВА¹, Д. В. КРАСНОВ^{1,2}, Т. И. ПЕТРЕНКО^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность применения препарата, содержащего 7%-ный раствор NaCl и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия, у больных деструктивным туберкулезом легких с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в которое включено 69 пациентов с деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, с наличием респираторных жалоб и изменений трахеобронхиального дерева по данным фибробронхоскопии. Всем пациентам проводили полное клинико-функциональное обследование, а также посредством анализа опросников рассчитывали индекс одышки по mMRC, определяли тест САТ, ответ на лечение с помощью шкалы Ликерта. Пациенты были рандомизированы в две группы. Основную составили 30 человек; дополнительно к противотуберкулезной терапии они получали через небулайзер ингаляции препарата, содержащего 7%-ный раствор NaCl и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия, по 5 мл 2 раза в сутки 10 дней подряд, 20 процедур. Группа контроля (39 человек) получала индивидуальную химиотерапию согласно чувствительности возбудителя со стандартным муколитическим лечением. Обследование проводили до курса мукоактивного препарата (I визит), затем по окончании курса – через 10 сут (II визит) и через 30 сут (III визит) от момента включения в исследование. Значимость различий (p) определяли при $p < 0,05$ с помощью χ^2 Пирсона, точного теста Фишера, u -критерия Манна – Уитни, парного теста Вилкоксона.

Результаты. Отмечено повышение эффективности лечения больных данной категории по критериям: исчезновение или уменьшение респираторных симптомов (на 10-е сут от начала лечения), раннее купирование воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве [на 30-й день от начала лечения у 24 (73,4%) в основной группе, у 10 (25,1%) – в группе сравнения (RR = 3,34; 95%-ный ДИ 2,78-3,90)].

Ключевые слова: мукоактивная терапия, деструктивный туберкулез легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, воспаление трахеобронхиального дерева

Для цитирования: Мышкова Е. П., Склюев С. В., Жукова Е. М., Краснов Д. В., Петренко Т. И. Опыт применения комбинированного мукоактивного препарата на фоне химиотерапии пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 31-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-31-36>

Experience of using a combination mucoactive drug during chemotherapy in patients with MDR/XDR tuberculosis

Е. П. MYSHKOVA¹, S. V. SKLYUEV^{1,2}, E. M. ZHUKOVA¹, D. V. KRASNOV^{1,2}, T. I. PETRENKO^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of the medication containing a 7% NaCl solution and 0.1% sodium hyaluronate in patients with destructive pulmonary tuberculosis and multiple/extensive drug resistance (MDR/XDR) and inflammatory changes in the tracheobronchial tree.

Subjects and methods. A prospective randomized controlled study was carried out, which included 69 patients with destructive pulmonary tuberculosis and MDR/XDR and respiratory complaints and changes in the tracheobronchial tree detected by fibrobronchoscopy. All patients underwent a complete clinical and functional examination, and by analyzing the questionnaires, the mMRC dyspnea index was calculated, the CAT test was performed, and the response to treatment was assessed using the Likert scale. The patients were randomly divided into two groups. The main group included 30 patients; in addition to anti-tuberculosis therapy, through a nebulizer, they received inhalation with the solution containing 7% NaCl and 0.1% sodium hyaluronate, 5 ml 2 times a day for 10 consecutive days, 20 inhalations. The control group (39 people) received individual chemotherapy according to the resistance profile with standard mucolytic treatment. The examination was carried out before the course with the mucoactive drug (visit I), then at the end of the course – after 10 days (visit II) and after 30 days (visit III) from the moment of inclusion in the study. The significance of differences (p) was determined at $p < 0.05$ using χ^2 Pearson, Fisher's exact test, Mann-Whitney test, and paired Wilcoxon test.

Results. There was an increase in the effectiveness of treatment of patients in this category according to the following criteria: disappearance or decrease of respiratory symptoms (on the 10th day from the start of treatment), early regression of inflammatory changes in the tracheobronchial tree (on the 30th day from the start of treatment in 24 (73.4%) patients in the main group, in 10 (25.1%) patients in the comparison group (RR = 3.34; 95% CI 2.78-3.90)].

Key words: mucoactive therapy, destructive pulmonary tuberculosis with MDR/XDR, inflammation of the tracheobronchial tree

For citations: Myshkova E.P., Sklyuev S.V., Zhukova E.M., Krasnov D.V., Petrenko T.I. Experience of using a combination mucoactive drug during chemotherapy in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 31-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-31-36>

Для корреспонденции:
Мышкова Елена Павловна
E-mail: myshkova@ngs.ru

Correspondence:
Elena P. Myshkova
Email: myshkova@ngs.ru

Несмотря на возможности современных режимов химиотерапии (ХТ), увеличивается число больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких (ТЛ) с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [4]. МЛУ/ШЛУ-туберкулез, как правило, сочетается с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева [1, 6].

Бронхиальная обструкция часто сопутствует ТЛ. Нарушение дренажной функции бронхов способствует сохранению «резервуара» инфекции, оказывает отрицательное влияние на репаративные процессы [2, 10]. Опыт применения муколитиков в качестве препаратов патогенетической направленности при туберкулезе недостаточен. Мукоактивные препараты условно делят на две группы. К группе истинных муколитиков, которые нормализуют вязкоэластические свойства бронхиального секрета, относятся генно-инженерный муколитик дорназа-альфа, N-ацетилцистеин и амброксол гидрохлорид. К группе гиперосмолитиков – гипертонический раствор хлорида натрия и ингаляционный маннитол, их прием позволяет повысить гидратацию поверхности бронхиального эпителия и увеличить толщину слоя выстилающей ее жидкости, ускорив тем самым продвижение слизи по дыхательным путям [5].

Российские и международные исследования показали хорошие результаты применения гипертонической солевой терапии в лечении больных с неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы [3, 8, 9, 11–14]. Перспективным направлением в клинической медицине является ингаляционное применение комбинированных мукоактивных препаратов. Доказано, что препараты на основе комбинации гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроновой кислоты оказывают положительное влияние на реологические свойства мокроты, способствуя ее отхождению, улучшают мукоцилиарный клиренс, функцию легких, а также обладают противовоспалительным действием [15, 16, 17].

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата, содержащего 7%-ный раствор NaCl и 0,1%-ный раствор гиалуроната натрия (ГГ), у больных деструктивным ТЛ с МЛУ/ШЛУ и воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева.

Материалы и методы

Исследование проспективное рандомизированное контролируемое проводилось на базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, в которое было включено 69 пациентов с ТЛ с МЛУ/ШЛУ.

Критерии включения: пациенты с наличием респираторных жалоб (кашель с трудно отделяемой мокротой, одышка), ТЛ в фазе распада с

МЛУ/ШЛУ МБТ с длительностью заболевания более 6 мес., воспалительных изменений трахеобронхиального дерева, выявленных при бронхоскопии, приверженности к лечению. Критерии не включения: ВИЧ-положительный статус, беременность, кормление грудью, эмпиема плевры, бронхоплевроторакальные свищи, наличие трех и более эпизодов респираторной инфекции в течение последних 12 мес. или эпизода респираторной инфекции менее чем за 30 дней до начала исследования, острая коронарная недостаточность и/или неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое > 100 мм рт. ст.).

Всем пациентам проводили клиническое, эндоскопическое обследование, анализировали полученные данные опросников: mMRC, тест САТ, ответ на лечение с помощью шкалы Ликерта. Результаты пациентов оценивали в контрольных точках: включение в исследование (I визит), через 10 сут (II визит) и через 30 сут (III визит). После одобрения больного для участия в исследовании и рандомизации проводился осмотр врачом-пульмонологом с назначением симптоматической терапии в соответствии с результатом рандомизации.

Для оценки степени воспаления бронхов проводили фибробронхоскопию (I и III визиты). При фибробронхоскопии визуально оценивали степень и характер воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева. Воспалительные изменения в бронхах описывали по классификации М. В. Шестериной [7], различая по характеру процесса (катаральный, гнойный), по локализации (диффузный одно- и двусторонний, ограниченный), по степени воспаления (1, 2, 3-я степени).

Всем пациентам проводили противотуберкулезную терапию (ПТТ) с учетом лекарственной устойчивости возбудителя согласно приказу Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г., большинство (40 (57,9%) из 69) пациентов получали лечение по V режиму ХТ, остальные – по IV режиму.

Пациенты были рандомизированы в основную группу ($n = 30$) и группу сравнения ($n = 39$). Пациенты основной группы, кроме противотуберкулезной ХТ, получали через небулайзер ингаляции препарата, содержащего гипертонический раствор NaCl (7 мг) с гиалуроновой кислотой (490 мг) 2 раза в день: через 2 ч после приема противотуберкулезных препаратов утром и через 1 ч после ужина. Лечение проводили 10 дней подряд. Пациенты группы сравнения получали ХТ согласно лекарственной чувствительности возбудителя со стандартным муколитическим лечением.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019, Statistica 10.0 и SPSS 22.0. При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая, стандартная ошибка сред-

ней ($X \pm m$). Нормальность распределения определяли по тесту Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различий (p) рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона, u -критерия Манна – Уитни (U), парного теста Вилкоксона (W), анализа выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 5, использовали точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди включенных в исследование пациентов мужчин было 35 (50,7%), женщин – 34 (49,3%). Возраст пациентов – от 18 до 66 лет. Продолжительность лечения ТЛ до момента включения в исследование составила от 6 мес. до 1 года у 42 (60,9%), от 2 до 5 лет – у 19 (27,5%), более 5 лет – у 8 (11,6%) пациентов.

Клинические формы ТЛ были: инфильтративная – у 37 (53,6%), фиброзно-кавернозная – у 20 (29,0%), диссеминированная – у 12 (17,4%). У 49 (71,01%) пациентов специфический процесс характеризовался как распространенный двусторонний. У всех 69 (100%) пациентов отмечались распад легочной ткани и бактериовыделение. МЛУ МБТ выявлена у 63% пациентов, ШЛУ МБТ – у 37%. По клиническим формам туберкулеза, распространенности процесса и характеру лекарственной устойчивости МБТ у пациентов обе группы сопоставимы. Сопутствующие заболевания были у 61 (88,4%) больного, у 37 (53,6%) из них отмечались по 2 или 3 сопутствующих заболевания. Преобладали (52; 75,4%) пациенты с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной системы: ХОБЛ – у 23 (44,2%) пациентов, вторичный бронхообструктивный синдром – у 10 (19,2%), бронхоэктазы – у 19 (36,5%). По спектру и частоте сопутствующих заболеваний между группами значимых различий не выявлено.

Все больные обеих групп имели респираторные жалобы. Редкий малопродуктивный кашель был у 16 (53,3%) пациентов основной группы и у 21 (53,8%) – группы сравнения, продуктивный кашель – у 14 (46,7%) и у 18 (46,2%) по группам соответственно.

Через 10 дней лечения (на II визите) выявлено, что в основной группе (завершен курс препарата ГГ) редкий малопродуктивный кашель купирован у всех больных, частый продуктивный кашель сохранялся у 5 (6%) пациентов, при этом его интенсивность и частота значительно снизились. Средний срок купирования респираторных симптомов в основной группе составил $8,93 \pm 2,90$ дня, что на $32,95 \pm 4,83$ дня меньше, чем в группе сравнения [$p < 0,001$, Log Rank (Mantel-Cox)], рис. 1. Пациенты основной группы указывали, что уже после 2-3 ингаляций почувствовали облегчение дыхания, улучшение отхождения мокроты, уменьшение ча-

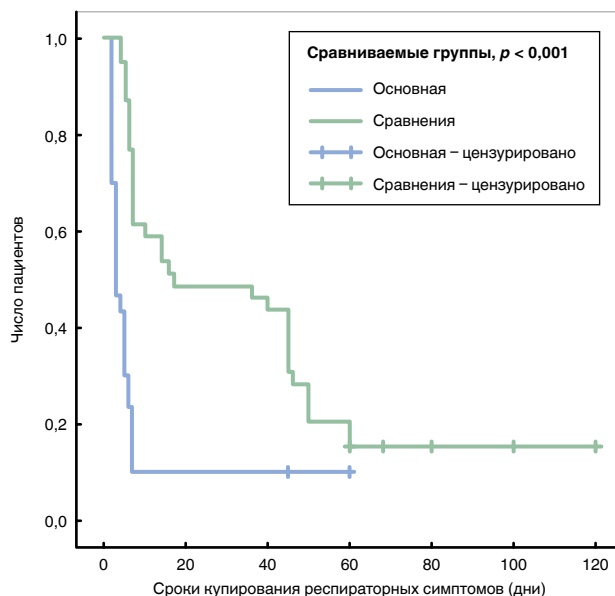


Рис. 1. Динамика купирования респираторных симптомов на фоне лечения в обеих группах

Fig. 1. Changes in the relief of respiratory symptoms during treatment in both groups

стоты кашля, возможность непрерывного сна и повышение переносимости физической нагрузки. В группе сравнения на II визите у 16 (41,01%) пациентов сохранялся редкий малопродуктивный кашель, у 14 (35,9%) – частый продуктивный кашель.

При оценке данных заполняемых опросников выявлено, что в основной группе установлено значимое снижение баллов опросников уже ко II визиту исследования ($p < 0,001$, W). В последующем (на III визите) дальнейшее снижение баллов сохранялось ($p = 0,025$, W), что свидетельствует об улучшении самочувствия пациентов. В группе сравнения также отмечалось снижение баллов: значимые различия показателей опросников зафиксированы уже на II визите, но индекс одышки по шкале mMRC стал меньше только к III визиту. Динамика данных представлена в таблице.

Анализ с помощью шкалы Ликерта ответов пациентов о полученном лечении показал, что в основной группе из 30 пациентов терапию положительно оценили 28 (93,3%) пациентов, 3 (10%) – как «немного лучше», 25 (83,3%) – «значительно лучше», лишь 2 (6,7%) не отметили изменений. За этот период в группе сравнения из 39 пациентов положительную динамику отмечали 30 (76,9%) пациентов ($p = 0,58$, χ^2): 10 (25,6%) – как «немного лучше», 20 (51,3%) – «значительно лучше», 9 (23,1%) – не отметили изменений. Таким образом, число пациентов, оценивающих эффект от терапии как «значительно лучше», статистически значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения (25/30 и 20/39; $p = 0,03$, χ^2).

При эндоскопическом исследовании диффузное поражение бронхов диагностировано у всех

Таблица. Данные используемых опросников ($X \pm m$) в динамике
Table. Changes in the data of the used questionnaires ($X \pm m$)

Параметры	I визит		II визит		III визит	
	ОГ	ГС	ОГ	ГС	ОГ	ГС
Одышка по шкале mMRC, баллы	1,60 ± 0,12	1,79 ± 0,12	1,10 ± 0,13 ^I	1,74 ± 0,13	0,93 ± 0,13 ^I	1,23 ± 0,07 ^{I,II}
p U	0,38		0,003		0,001	
CAT, баллы	18,87 ± 1,16	19,10 ± 1,18	13,63 ± 1,13 ^I	18,36 ± 1,12 ^I	11,40 ± 1,67 ^{I,II}	14,77 ± 0,97 ^{I,II}
p U	0,94		0,006		0,026	

Примечание: ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения, выявлены внутригрупповые значимые различия: по показателями шкалы mMRC в группе сравнения между I-III визитами ($p < 0,001$, W), II-III визитами ($p < 0,002$, W); в основной группе уже между I-II визитами ($p < 0,001$, W), по показателями шкалы CAT в каждой из групп между показателями всех визитов I-II, I-III, II-III ($p < 0,05$, W)

69 (100%) больных. Диффузный катаральный эндобронхит 1-й степени в основной группе – у 28 (93,3%), в группе сравнения – у 37 (94,9%) пациентов, диффузный атрофический эндобронхит 1-й степени воспаления – у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 2 (5,1%) – группы сравнения. Деформация бронхов отмечена у 10 (33,3%) пациентов основной группы и у 12 (30,8%) – группы сравнения. Локальные воспалительные изменения – у 26 (86,7%) и у 32 (82,1%) пациентов основной и группы сравнения ($p = 0,89$; χ^2). Из них дренажный гнойный эндобронхит 1-2-й степени диагностирован у 20 (66,7%) и 32 (82,1%) пациентов ($p = 0,57$; χ^2), локальный катаральный эндобронхит различной степени воспаления – у 6 (20,0%) и у 8 (20,5%) пациентов основной и группы сравнения соответственно. Динамика воспалительных изменений бронхиального дерева представлена на рис. 2.

При контрольной бронхоскопии на III визите отмечено сохранение воспалительных локальных изменений бронхов у 4 (13,3%) пациентов основной группы и у 27 (69,2%) – группы сравнения ($p = 0,025$, ТТФ, RR = 3,34; 95%-ный ДИ 2,78-3,90), значимо увеличилось число пациентов с заключением «без патологии». При анализе выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера, где в качестве исхода случая использовали срок купирования воспалительных изменений в бронхиальном дереве, выявлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами: увеличение сроков купирования воспалительных изменений бронхов и уменьшение числа успешных случаев в группе сравнения [$p = 0,001$ (Log Rank (Mantel-Cox))].

Закключение

Включение в качестве дополнительной терапии комбинированного препарата ГГ в ПТТ способствует

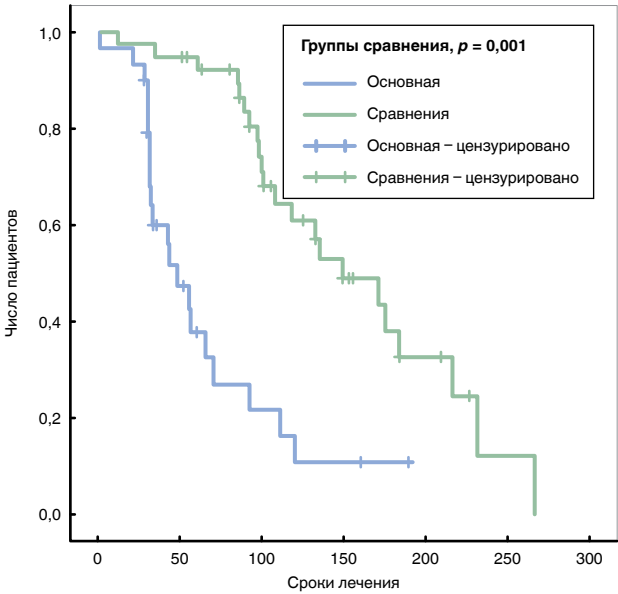


Рис. 2. Динамика воспалительных изменений трахеобронхального дерева у пациентов обеих групп
Fig. 2. Changes in the inflammatory changes of the tracheobronchial tree

ет повышению эффективности лечения воспалительных изменений трахеобронхального дерева ($p = 0,025$, ТТФ, RR = 3,34; 95%-ный ДИ 2,78-3,90) у больных ТЛ с МЛУ/ШЛУ МБТ.

В группе пациентов, получавших ГГ, по сравнению с контролем, отмечены укорочение сроков ликвидации клинических проявлений заболевания в 3 раза [$p < 0,001$, Log Rank (Mantel-Cox)], увеличение частоты случаев купирования клинических проявлений (ОШ = 16,67 95%-ный ДИ 12,85-20,48).

Препарат ГГ имеет хороший профиль безопасности и переносимости, ни в одном случае не потребовалась его отмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Жукова Е. М. Влияние ведущих специфических и неспецифических факторов на развитие бронхообструкции у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 5. - С. 72-74.
2. Жукова Е. М., Баранчукова А. А. Оптимизация выявления хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 62-63.
3. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Новые возможности ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы // Терапевтический архив. - 2017. - № 8. - С. 118-120.
4. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. - Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019. - 62 с.
5. Петрова Д. В., Рудакова Д. М., Реутская Е. М., Петаева Е. М., Соснова О. Л., Михель С. Д., Кытманова С. И., Митусова И. В., Попова Ю. А. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Практическая пульмонология. - 2016. - № 4. - С. 44-47.
6. Серов О. А., Колпакова Т. А. Диффузные изменения бронхов у больных туберкулезом легких, нуждающихся в резекционном хирургическом лечении // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 137-138.
7. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. - М.: ГЭОТАР-Медна, 2007. - 512 с.
8. Шерман В. Д., Одинаева Н. Д., Черняк А. В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб® и 7% гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом // Siberian Medical Review. - 2019. - № 2. - С. 102-106. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-102-106.
9. Gao P, Gibson P. G., Zhang J, He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD // Clin. Respir. J. - 2013. - Vol. 7, № 1. - P. 101-109.
10. Geldenhuys H. D., Kleynhans W., Buckerfield N., Tameris M., Gonzalez Y., Mahomed H., Hussey G., Hanekom W., Hatherill M. Safety and tolerability of sputum induction in adolescents and adults with suspected pulmonary tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2012. - Vol. 31, № 4. - P. 529-537.
11. Herro-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. - 2018. - Vol. 31, № 5. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
12. Kellett F., Robert N. M. Nebulized 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis // Respir. Med. - 2011. - № 105. - P. 1831-1835.
13. Krishtafovich A. A., Puchkova T. V. Functional evaluation of bronchial mucosa in patients with tuberculosis and other pulmonary diseases // Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. - 2003. - № 10. - P. 17-20 (in Russian).
14. Tarrant B. J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis // Respiriology. - 2017. - № 22. - P. 1084-1092.
15. Turino G. M., Cantor J. O. Hyaluronan in respiratory injury and repair // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - № 167. - P. 1169-1175.
16. Venge P., Pedersen B., Hakansson L., Hallgren R., Lindblad G., Dahl R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - № 153. - P. 312-316.
17. Zahm J. M., Miliot M., Bresin A., Coraux C., Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue // Matrix Biol. - 2011. - Vol. 30, № 7-8. - P. 389-395.
1. Zhukova E.M. Impact of leading specific and non-specific factors on the development of bronchial obstruction in respiratory tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 72-74. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Baranchukova A.A. Optimization of detection of chronic obstructive pulmonary disease in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 62-63. (In Russ.)
3. Ignatova G.L., Antonov V.N. New opportunities of inhalation therapy in inflammatory respiratory diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 8, pp. 118-120. (In Russ.)
4. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Izdatelsko-Poligraficheskii Tsentr NGMU Publ., 2019, 62 p.
5. Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Mikhel S.D., Kytmanova S.I., Mitusova I.V., Popova Yu.A. Experience of using inhaled hypertonic solution with hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2016, no. 4, pp. 44-47. (In Russ.)
6. Serov O.A., Kolpakova T.A. Diffusive bronchial changes in pulmonary tuberculosis patients in need of surgery resection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 137-138. (In Russ.)
7. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthysiology. National guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.
8. Sherman V.D., Odinaeva N.D., Chernyak A.V. Study of the efficacy and tolerability of the Gianeb® medical device and 7% NaCl hypertonic solution in children with cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*, 2019, no. 2, pp. 102-106. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-2-102-106.
9. Gao P, Gibson P.G., Zhang J, He X., Hao Y., Li P., Liu H. The safety of sputum induction in adults with acute exacerbation of COPD. *Clin. Respir. J.*, 2013, vol. 7, no. 1, pp. 101-109.
10. Geldenhuys H.D., Kleynhans W., Buckerfield N., Tameris M., Gonzalez Y., Mahomed H., Hussey G., Hanekom W., Hatherill M. Safety and tolerability of sputum induction in adolescents and adults with suspected pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 4, pp. 529-537.
11. Herro-Cortina B., Alcaraz V., Vilaro J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, 2018, vol. 31, no. 5, doi: 10.1089/jamp.2017.1443.
12. Kellett F., Robert N.M. Nebulized 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.*, 2011, no. 105, pp. 1831-1835.
13. Krishtafovich A.A., Puchkova T.V. Functional evaluation of bronchial mucosa in patients with tuberculosis and other pulmonary diseases. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2003, no. 10, pp. 17-20 (In Russ.).
14. Tarrant B.J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017, no. 22, pp. 1084-1092.
15. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 167, pp. 1169-1175.
16. Venge P., Pedersen B., Hakansson L., Hallgren R., Lindblad G., Dahl R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, no. 153, pp. 312-316.
17. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A., Coraux C., Birembaut P. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. *Matrix Biol.*, 2011, vol. 30, no. 7-8, pp. 389-395.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Мышкова Елена Павловна

врач-фтизиатр 2-го туберкулезного легочного отделения.
Тел.: 8 (383) 203-83-57.
E-mail: myshkova@ngs.ru

Склюев Сергей Валерьевич

кандидат медицинских наук,
заведующий эндоскопическим отделением.
E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук,
заместитель директора по клинике.
Тел.: 8 (383) 203-76-93.
E-mail: krasnov77@bk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
E-mail: info@nsk-niit.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Elena P. Myshkova

Phthisiologist of the 2nd Pulmonary Tuberculosis Department.
Phone: +7 (383) 203-83-57.
Email: myshkova@ngs.ru

Sergey V. Sklyuev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.
Email: sklyuev.sergey@gmail.com

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (383) 203-76-93.
Email: krasnov77@bk.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
Email: info@nsk-niit.ru

Поступила 19.09.2019

Submitted as of 19.09.2019

Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, М. М. МЕРГАНОВ³, Ф. Р. ШАРИПОВ³

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ТБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ГУ «Национальный центр туберкулеза, заболеваний легких и торакальной хирургии», г. Душанбе, Республика Таджикистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить структуру внелегочного туберкулеза (ВЛТ) в двух эпидемически неблагополучных регионах (Сибирь, Дальний Восток РФ и Республика Таджикистан) с учетом ВИЧ-статуса, пола и возраста пациентов.

Материал и методы. Простое когортное открытое ретроспективное исследование проведено на основе анализа статистических отчетов противотуберкулезных учреждений Республики Таджикистан, Сибирского (СФО) и Дальневосточного (ДФО) федерального округа РФ за 2018 г.

Результаты. В СФО и ДФО РФ в структуре ВЛТ доля костно-суставного туберкулеза (КСТ) составила 43,6%, мочевого пузыря – 21,3%, на третьем месте – туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) – 17%. В Таджикистане ведущей локализацией также был КСТ – 46,0%, на втором месте – туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ). В Таджикистане среди больных ВЛТ было всего 3,5% ВИЧ-положительных, а в СФО и ДФО РФ – 36,8%. При этом если в СФО и ДФО РФ среди больных с ВЛТ при ВИЧ-положительном статусе преобладали туберкулез ЦНС (38,3%), то в Республике Таджикистан это был ТПЛУ (37,9%), затем КСТ (31,0%) и абдоминальный туберкулез (17,2%). Урогенитальный туберкулез был на последнем месте в структуре ВЛТ при ВИЧ-положительном статусе.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, урогенитальный туберкулез, костно-суставной туберкулез, туберкулез периферических лимфоузлов

Для цитирования: Кульчавеня Е. В., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 37-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-37-43>

Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in high-burden regions

Е. В. KULCHAVENYA^{1,2}, М. М. MERGANOV³, F. R. SHARIPOV³

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³National Center of Tuberculosis, Lung Diseases and Thoracic Surgery, Dushanbe, Tajikistan Republic

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the structure of extrapulmonary tuberculosis in two high-burden regions (Siberia, the Far East of the Russian Federation, and the Republic of Tajikistan), with the consideration of HIV status, gender, and age of patients.

Subjects and methods. A simple cohort open retrospective study was carried out based on the analysis of statistical reports from TB control institutions of the Republic of Tajikistan, Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation for 2018.

Results. In the Siberian Federal District and Far Eastern Federal District, among extrapulmonary forms of tuberculosis, the proportion of bone and joint tuberculosis made 43.6%, urinary tuberculosis – 21.3%, and tuberculosis of central nervous system ranked third and made 17%. In Tajikistan, bone and joint tuberculosis also prevailed and made 46.0%, followed by tuberculosis of peripheral lymph nodes. In Tajikistan, among extrapulmonary tuberculosis patients, HIV positive patients made only 3.5%, while in the Siberian and Far Eastern Federal Districts, they made 36.8%. However, in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation, among HIV positive patients with extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis of the central nervous system (38.3%) prevailed, in the Republic of Tajikistan it was tuberculosis of peripheral lymph nodes (37.9%), followed by bone and joint tuberculosis (31.0%) and abdominal tuberculosis (17.2%). Urogenital tuberculosis was in the last place in the structure of extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive patients.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, epidemiology, incidence, urogenital tuberculosis, bone and joint tuberculosis, tuberculosis of peripheral lymph nodes

For citations: Kulchavenya E.V., Merganov M.M., Sharipov F.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in high-burden regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 37-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-37-43>

Для корреспонденции:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
E-mail: urotub@yandex.ru

Correspondence:

Ekaterina V. Kulchavenya
Email: urotub@yandex.ru

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) не имеет патогномоничных симптомов; выделение микобактерий при этих формах заболевания скудное, непостоянное и трудноуловимое, а при некоторых локализациях отсутствует вообще (например, туберкулез надпочечника, селезенки, перикарда). Гистологическая верификация не всегда возможна, в ряде случа-

ев риск получения биоптата превышает возможную пользу и чреват генерализацией процесса.

В результате ВЛТ нередко диагностируют на стадии тяжелых осложнений или интраоперационно в общей лечебной сети при выполнении urgentных операций по поводу абсцесса печени, пионефроза, маточного кровотечения и т. д.

Сравнение структуры заболеваемости ВЛТ по данным литературы затруднено в первую очередь из-за наличия ряда причин, основными из которых являются использование разных классификаций, отсутствие унифицированной терминологии. Так, в Бангладеш у половины больных с ВЛТ диагностирован туберкулез лимфатических узлов [14]. Однако туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезный мезаденит – это разные локализации, требующие разного подхода. В некоторых странах туберкулез плевры и внутригрудных лимфатических узлов относят к внелегочным локализациям, в других, в первую очередь в Российской Федерации и Республике Беларусь, их логично расценивают как проявление туберкулеза органов дыхания [2, 3].

Даже в одном регионе в разные периоды спектр ВЛТ существенно меняется. С 2006 по 2016 г. в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) РФ доля туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС) увеличилась вдвое, а доля мочевого туберкулеза (МПТ), напротив, уменьшилась почти в 2 раза [1]. Многие авторы оценивают суммарные данные по ВЛТ за длительный период – 10-20 лет (США) [8, 12], что не отражает изменения спектра.

В Саудовской Аравии с 2015 по 2019 г. доля туберкулеза лимфоузлов (неизвестной локализации) увеличилась на 13,6%, а доля МПТ возросла в 4 раза [4, 5]. Минимальная доля туберкулеза плевры (3,4%) зафиксирована в Австралии в 2008-2015 гг., максимальная (47,4%) – в Южной Корее в 2015 г. [10, 13].

Минимальная доля МПТ составила 1,1% в Саудовской Аравии в 2015 г., максимальная (35,0%) – в Сибири в 2006 г. [1, 5]. Минимальная доля костно-суставного туберкулеза (КСТ) (по 5%) пришлось на Испанию (2013-2016 гг.), Бразилию (2007-2011 гг.) и Саудовскую Аравию (2019 г.) [4, 6, 7]. Туберкулез ЦНС был самым редким среди ВЛТ в Польше в 2013 г. (1,7%), самым частым (18,7%) в Сибири в 2016-2017 гг. [1].

В тех странах, где абдоминальный туберкулез выделяют в отдельную позицию, эта локализация встречается с частотой от 6% (Гана, 2010-2013 гг.) до 18,7% (Саудовская Аравия, 2019 г.) [4, 11]. В Австралии неожиданно часто диагностировали туберкулез перикарда (3,4%), туберкулез кожи (5%) и туберкулез глаз (2,6%) [13]. Туберкулез глаз в отдельную строку выделяют также в Бразилии (2007-2011 гг.); здесь на эту локализацию пришлось 2% [1]. В Сибири в 1999 г. туберкулез глаз занимал 7,4% в структуре ВЛТ, в 2008 г. его доля уменьшилась до 4,4%. С 2009 г. в РФ туберкулез глаз как самостоятельная локализация ВЛТ в официальной статистике не учитывается [1, 3].

Сопутствующая ВИЧ-инфекция кардинально меняет как клиническую, так и патоморфологическую картину ВЛТ, что привносит дополнительные трудности в диагностический процесс [9].

С нашей точки зрения, существенным фактором, снижающим эффективность мероприятий по ВЛТ в РФ, является отсутствие в официальной статистике учета случаев внелегочных локализаций у больных туберкулезом легких, что не позволяет оценить истинную распространенность ВЛТ и требуемый объем медицинской помощи.

Цель исследования: оценить структуру ВЛТ в двух эпидемически неблагополучных регионах (Сибирь, Дальний Восток РФ и Республика Таджикистан) с учетом ВИЧ-статуса, пола и возраста пациентов.

Материалы и методы

Простое когортное открытое ретроспективное исследование проведено на основе анализа статистических отчетов противотуберкулезных учреждений Республики Таджикистан, Сибири и Дальнего Востока РФ. Учитывали структуру заболеваемости изолированными формами ВЛТ в зависимости от возраста (дети и подростки, взрослые), пола, наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции, характеристики ВЛТ (впервые выявленный или рецидив). Также учитывали частоту выявления *M. tuberculosis* при каждой форме заболевания.

Результаты исследования

Всего в СФО и ДФО РФ в 2018 г. заболело изолированными формами ВЛТ 582 человека (перечень).

Среди всех взятых на учет пациентов с ВЛТ в СФО и ДФО в 2018 г. у 508 (87,3%) заболевание было выявлено впервые, а у 74 (12,7%) диагностирован рецидив. При этом у 368 пациентов с ВИЧ-негативным статусом рецидив ВЛТ был у 41 (11,1%), а среди 214 пациентов с ВИЧ-позитивным статусом – у 33 (15,4%).

Структура ВЛТ в целом, независимо от иммунного статуса, представлена на рис. 1.

Каких-либо значимых изменений тенденций за 2014-2018 гг. не произошло: по-прежнему на первом месте КСТ (254/582 (43,6%) пациента, по данным 2018 г.), на втором месте – МПТ (124 (21,3%) пациента), на третьем месте – туберкулез ЦНС (99 (17,0%) пациентов).

Однако сопоставление структуры заболеваемости с учетом ВИЧ-статуса выявило существенные различия (табл.).

Туберкулез ЦНС оказался самой зависимой формой ВЛТ от ВИЧ-статуса: он встречался в 8,3 раза чаще в структуре ВЛТ ВИЧ-позитивных пациентов, чем в структуре ВЛТ ВИЧ-негативных (38,3 и 4,6% соответственно), разница статистически значима (82/181 и 17/368; $p < 0,01$; χ^2).

При МПТ выявлена обратная зависимость: эта патология почти в 6 раз реже была в структуре ВЛТ ВИЧ-позитивных пациентов, чем в структуре

Перечень. Заболеваемость внелегочным туберкулезом (на 100 тыс. населения) в СФО и ДФО в 2018 г. (по нисходящей)
List. The incidence of extrapulmonary tuberculosis (per 100,000 population) in the Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018 (downwards)

Регион	Заболеваемость
ДФО; всего взято на учет: 91	
Сахалинская область	1,84
Республика Саха (Якутия)	1,55
Приморский край	1,51
Амурская область	1,26
Еврейский автономный округ	1,23
Забайкальский край	0,83
Республика Бурятия	0,81
Магаданская область	0,7
Хабаровский край	0,53
Камчатский край	0,32
Чукотский автономный округ	0
СФО; всего взято на учет: 491	
Республика Тыва	7,5
Новосибирская область	4,55
Иркутская область	4,53
Республика Алтай	3,97
Алтайский край	3,11
Республика Хакасия	2,22
Красноярский край	1,84
Омская область	1,47
Неме́ровская область	1,44
Томская область	1,07

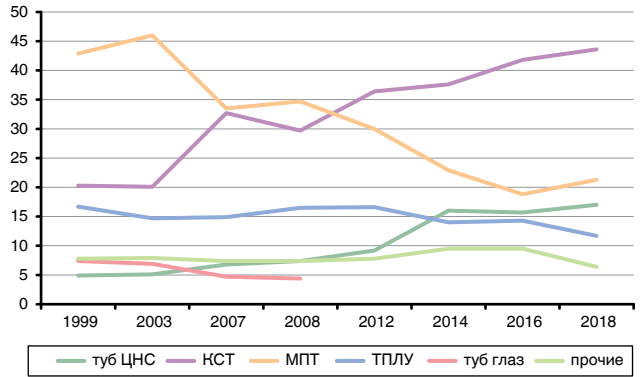


Рис. 1. Структура заболеваемости ВЛТ в СФО и ДФО
Примечание: ЦНС – центральная нервная система, КСТ – костно-суставной туберкулез, МПТ – мочеполовой туберкулез (включая туберкулез женских половых органов), ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов. Туберкулез глаз с 2008 г. не учитывается в официальной статистике
Fig. 1. The structure of extrapulmonary tuberculosis incidence in the Siberian and Far Eastern Federal Districts
Note: CNS – central nervous system, BJT – bone and joint tuberculosis, UGT – urogenital tuberculosis (including tuberculosis of the female genital organs), TPLN – tuberculosis of peripheral lymph nodes. From 2008, eye tuberculosis is not included in official statistics

ВЛТ ВИЧ-негативных (5,2 и 30,7%), разница статистически значима (11/181 и 113/368 $p < 0,01$; χ^2). Туберкулез мочевых и половых органов у мужчин встречался в структуре ВЛТ при ВИЧ-инфекции в 4,7 раза реже, чем в структуре ВЛТ ВИЧ-негатив-

Таблица. Спектр форм ВЛТ при разном ВИЧ-статусе пациентов в СФО и ДФО РФ в 2018 г.
Table. Forms of extrapulmonary tuberculosis in patients with different HIV status in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation in 2018

Форма ВЛТ	Число пациентов с ВЛТ							
	классификация ВЛТ РФ						классификация ВЛТ ВОЗ*	
	ВИЧ-негативные		ВИЧ-позитивные		всего		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЦНС	17	4,6	82^	38,3	99	17,0	99	10,8
МПТ суммарно	113^	30,7	11	5,2	124	21,3	124	13,5
МПО	81	22,0	10	4,7	91	15,6	91	9,9
ЖПО	32	8,7	1	0,5	33	5,7	33	3,6
КСТ	168	45,6	86	40,2	254	43,6	254	27,7
ТПЛУ	49	13,3	24	10,2	68	11,7	68	7,4
Прочее	21	5,8	19	8,9	37	6,4	37	4,1
Плеврит	-	-	-	-	-	-	334	36,5
Итого	368	63,2	181	36,8	582	100	916	100

*Примечание: туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; туб. МПО – туберкулез мочевых и половых органов у мужских; туб. ЖПО – туберкулез женских половых органов; МПТ – мочеполовой туберкулез суммарно; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов; * – по классификации ВОЗ плевриты относятся к ВЛТ, по классификации РФ плевриты относятся к туберкулезу органов дыхания; ^ – разница статистически значима ($p < 0,01$; χ^2 – коэффициент Пирсона) между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными группами пациентов*

ных (4,7 и 22,0% соответственно), при туберкулезе женских половых органов эта разница достигла 17 раз (0,5 и 8,7%). КСТ и туберкулез периферических лимфоузлов (ТПЛУ) также на 5,4 и 3,1% соответственно реже обнаружены в структуре ВЛТ ВИЧ-положительных, чем ВИЧ-негативных. Какого-либо объяснения такому наблюдению пока нет.

Так как по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к ВЛТ относятся и плевриты, то чтобы иметь возможность сравнивать наши результаты с данными других стран, использующих классификацию ВОЗ, мы пересчитали свои показатели структуры ВЛТ, добавив все случаи плевритов, наблюдавшихся в СФО и ДФО в 2018 г. (табл.).

В Республике Таджикистан при схожей эпидемической ситуации спектр заболеваемости ВЛТ иной. В 2018 г. было выявлено 819 пациентов с изолированными формами ВЛТ (по классификации РФ). КСТ в Республике Таджикистан, как и в СФО и ДФО РФ, занимал лидирующие позиции. Однако спектр других форм ВЛТ не совпал ни по одной позиции (рис. 2).

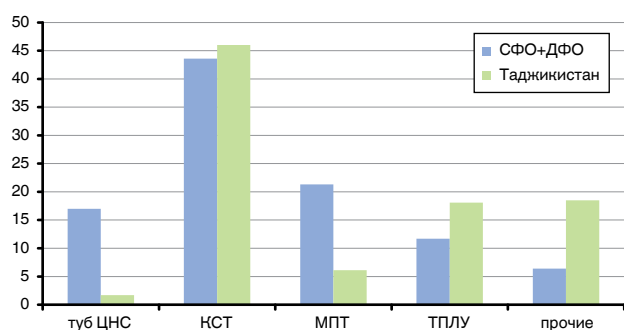


Рис. 2. Спектр внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО РФ и в Республике Таджикистан

Fig. 2. Forms of extrapulmonary tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation and the Republic of Tajikistan

В СФО и ДФО РФ было 36,8% ВИЧ-положительных пациентов среди больных с изолированными формами ВЛТ, в Республике Таджикистан – все-

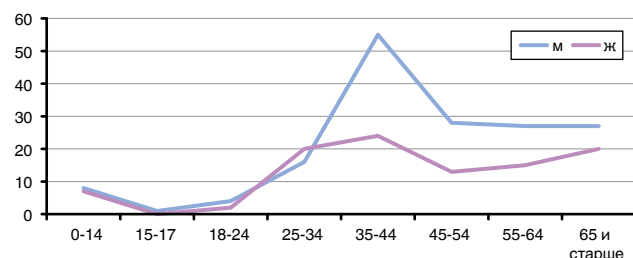


Рис. 3. Половозрастная характеристика заболевших КСТ в СФО и ДФО РФ

Fig. 3. Gender and age characteristics of patients with bone and joint tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation

го 29 (3,5%) пациентов, то есть в 10 раз меньше. При этом если в СФО и ДФО РФ в структуре ВЛТ ВИЧ-положительных преобладал туберкулез ЦНС (38,3%), то в Таджикистане – ТПЛУ (37,9%) и КСТ (31,0%), доля туберкулеза ЦНС составила лишь 6,9%. На последнем месте в случае сочетанной инфекции в Республике Таджикистан, как и в СФО и ДФО РФ, находился урогенитальный туберкулез.

В Таджикистане туберкулез ЦНС диагностировали преимущественно (71,4%) у женщин. КСТ несколько чаще (53,9%) развивался у мужчин. МПТ одинаково часто болели мужчины и женщины: соотношение м/ж составило 0,9. В Таджикистане среди больных ТПЛУ было 81,5% женщин, среди больных абдоминальным туберкулезом их было 68,9%.

В СФО и ДФО РФ туберкулез ЦНС в 2 раза чаще диагностировали у мужчин, чем у женщин (67,9 и 32,1% соответственно). При КСТ преобладали мужчины (62,9%). Половая пропорция при МПТ оказалась идентична таковой в Таджикистане – соотношение м/ж составило также 0,9. ТПЛУ, в отличие от Таджикистана, несколько чаще диагностировали у мужчин (55,7%). Интерпретация этих особенностей ВЛТ весьма затруднительна.

Анализ половозрастной структуры наиболее распространенных форм ВЛТ на обеих территориях также выявил существенные несовпадения. На рис. 3-8 представлена половозрастная характеристика больных ТПЛУ, костей и суставов, а также мочеполовой системы в СФО и ДФО РФ и в Республике Таджикистан.

В СФО и ДФО РФ пик заболеваемости КСТ приходится на возраст 35-44 лет, причем двукратно преобладают мужчины. В Таджикистане основная часть пациентов заболела КСТ в возрасте 25-34 лет, причем женщин было больше, чем мужчин.

В обоих регионах всплеск заболеваемости МПТ в возрасте 25-34 лет обусловлен туберкулезом гениталий женщин.

Еще более значимые различия обнаружены в половой и возрастной структуре пациентов с ТПЛУ. В СФО и ДФО РФ диагностировали ТПЛУ преимущественно у мужчин в возрасте 25-44 лет, а в Таджикистане, напротив, у женщин более моло-

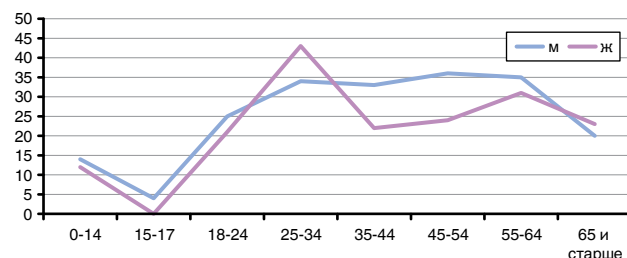


Рис. 4. Половозрастная характеристика заболевших КСТ в Таджикистане

Fig. 4. Gender and age characteristics of patients with bone and joint tuberculosis in Tajikistan

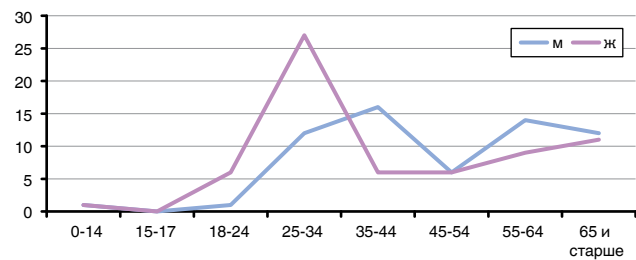


Рис. 5. Половозрастная характеристика заболевших МПТ в СФО и ДФО

Fig. 5. Gender and age characteristics of patients with urogenital tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation

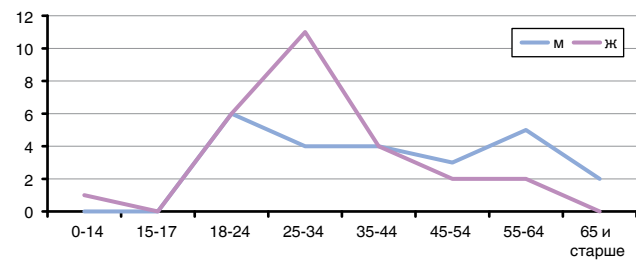


Рис. 6. Половозрастная характеристика заболевших МПТ в Таджикистане

Fig. 6. Gender and age characteristics of patients with urogenital tuberculosis in Tajikistan

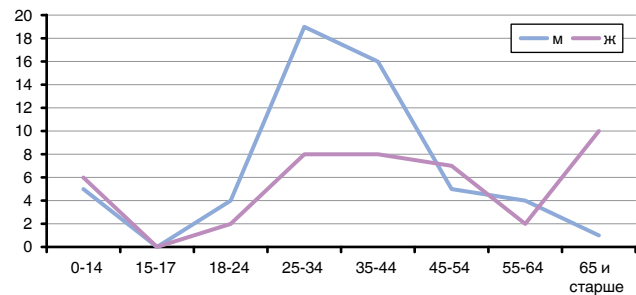


Рис. 7. Половозрастная характеристика заболевших ТПЛУ в СФО и ДФО РФ

Fig. 7. Gender and age characteristics of patients with peripheral lymph nodes tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation

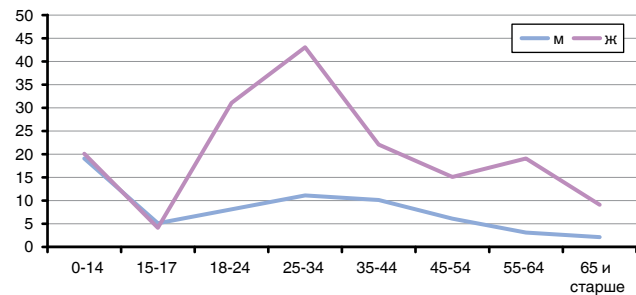


Рис. 8. Половозрастная характеристика заболевших ТПЛУ в Таджикистане

Fig. 8. Gender and age characteristics of patients with peripheral lymph nodes tuberculosis in Tajikistan

дого возраста (18-34 года). Туберкулез ТПЛУ не представляет особых сложностей для диагностики, биопсия доступна, и патоморфологическое исследование позволяет быстро верифицировать диагноз. К сожалению, до сих пор на прием все еще приходят пациенты уже со свищевыми формами ТПЛУ.

Заключение

Таким образом, дефекты статистики ВЛТ (применение различных классификаций, анализ суммарных данных за много лет) не позволяют оценить истинную эпидемическую ситуацию по ВЛТ и сравнивать ее по публикациям.

В 1918 г. в СФО и ДФО РФ в структуре ВЛТ доля КСТ составила 43,6%, МПТ – 21,3%, на треть-

ем месте – туберкулез ЦНС – 17%. В Таджикистане в этот период ведущей локализацией также был КСТ – 46,0%, на втором месте – ТПЛУ. В Республике Таджикистан ВИЧ-позитивных среди больных ВЛТ было всего 3,5%, а в СФО и ДФО РФ – 36,8%. При этом если в СФО и ДФО РФ среди больных с ВЛТ при ВИЧ-позитивном статусе преобладал туберкулез ЦНС (38,3%), то в Республике Таджикистан это был ТПЛУ (37,9%), затем КСТ (31,0%) и абдоминальный туберкулез (17,2%). Урогенитальный туберкулез был на последнем месте в структуре ВЛТ при ВИЧ-позитивном статусе.

Анализ половозрастной структуры наиболее распространенных форм ВЛТ также выявил существенные несовпадения. Сопутствующая ВИЧ-инфекция кардинально меняет структуру заболеваемости внелегочными формами туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Ковешникова Е. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстраплевральных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. и болезни легких. - 2009. - Т. 86, № 10. - С. 27-31.
2. Солонко И. И., Гуревич Г. Л., Скрыгина Е. М., Дюсмыкеева М. И. Вне-легочный туберкулез: клиничко-эпидемиологическая характеристика и диагностика // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 9. - С. 22-28. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28.
3. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. - М., 2015. - 312 с.
4. Al-Ghafli H., Varghese B., Enani M., Alrajhi A., Al Johani S., Albarrak A., Althawadi S., Elkizzi N., Al Hajoj S. Demographic risk factors for extra-pulmonary tuberculosis among adolescents and adults in Saudi Arabia // PLoS One. - 2019. - Vol. 14, № 3. - P. e0213846. doi: 10.1371/journal.pone.0213846. eCollection 2019.
5. Al-Hajoj S., Shoukri M., Memish Z., AlHakeen R., AlRabaiah F., Vargne B. Exploring the sociodemographic and clinical features of extrapulmonary tuberculosis in Saudi Arabia // Plos One. - 2015. - Vol. 10, № 2. - P. e0101667. DOI: 10.1371/journal.pone.0101667.
6. Arnedo-Pena A., Romeu-Garcia M. A., Meseguer-Ferrer N., Vivas-Fornas I., Vizcaino-Batlles A., Safont-Adsuara L., Bellido-Blasco J. B., Moreno-Muñoz R. Pulmonary versus extrapulmonary tuberculosis associated factors: a case-case study // Microbiol Insights. - 2019. - № 12:1178636119840362. doi: 10.1177/1178636119840362. eCollection 2019.
7. Gomes T., Reis-Santos B., Bertolde A., Johnson J. L., Riley L.W., Maciel E. L. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model // BMC Infectious Diseases. - 2014. - № 14. - P. 9. http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/9.
8. Gonzales O. Y., Adams G., Teeter L. D., Bui T. T., Musser S. M., Gravis E. A. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2003. - Vol. 7, № 12. - P. 1178-1185.
9. Kulchavenya E., Naber K., Johansen T. E. B. Influence of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis // J. Infect. Dis. Ther. - 2018. - № 6. - P. 377. doi:10.4172/2332-0877.1000377.
10. Lee H. Y., Lee J., Lee Y. S., Kim M. Y., Lee H. K., Lee Y. M., Shin J. H., Ko Y. Drug-resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis strains from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis during 2006 to 2013 in a Korean tertiary medical center // Korean J. Intern. Med. - 2015. - Vol. 30, № 3. - P. 325-334. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.325.
11. Ohene S.-A., Bakker M. I., Ojo J., Toonstra A., Awudi D., Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: a retrospective study of patients in Accra, Ghana // PLoS ONE. - 2019. - Vol. 14, № 1. - P. e0209650. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209650.
12. Peto H. M., Pratt R. H., Harrington T. A., LoBue P. A., Armstrong L. R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006 // Clin. Infect. Dis. - 2009. - Vol. 49, № 9. - P. 1350-1357. doi: 10.1086/605559.
13. Pollett S., Banner P., O'Sullivan M. V. N., Ralph A. P. Epidemiology, diagnosis and management of extra-pulmonary tuberculosis in a low-prevalence country: a four year retrospective study in an Australian tertiary infectious diseases unit // PLoS One. - 2016. - Vol. 11, № 3. - P. e0149372. doi: 10.1371/journal.pone.0149372
14. Quddus M. A., Uddin M. J., Bhuiyan M. M. Evaluation of extra pulmonary tuberculosis in Bangladeshi patients // Mymensingh Med. J. - 2014. - Vol. 23, № 4. - P. 758-763.
1. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E. New tendencies in the epidemic situation of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, vol. 86, no. 10, pp. 27-31. (In Russ.)
2. Solonko I.I., Gurevich G.L., Skryagina E.M., Dyusmykeeva M.I. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 9, pp. 22-28. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28.
3. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
4. Al-Ghafli H., Varghese B., Enani M., Alrajhi A., Al Johani S., Albarrak A., Althawadi S., Elkizzi N., Al Hajoj S. Demographic risk factors for extra-pulmonary tuberculosis among adolescents and adults in Saudi Arabia. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. e0213846. doi: 10.1371/journal.pone.0213846. eCollection 2019.
5. Al-Hajoj S., Shoukri M., Memish Z., AlHakeen R., AlRabaiah F., Vargne B. Exploring the sociodemographic and clinical features of extrapulmonary tuberculosis in Saudi Arabia. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 2, pp. e0101667. doi: 10.1371/journal.pone.0101667.
6. Arnedo-Pena A., Romeu-Garcia M.A., Meseguer-Ferrer N., Vivas-Fornas I., Vizcaino-Batlles A., Safont-Adsuara L., Bellido-Blasco J.B., Moreno-Muñoz R. Pulmonary versus extrapulmonary tuberculosis associated factors: a case-case study. *Microbiol Insights*, 2019, no 12:1178636119840362. doi: 10.1177/1178636119840362. eCollection 2019.
7. Gomes T., Reis-Santos B., Bertolde A., Johnson J.L., Riley L.W., Maciel E.L. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infectious Diseases*, 2014, no. 14, pp. 9. http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/9.
8. Gonzales O.Y., Adams G., Teeter L.D., Bui T.T., Musser S.M., Gravis E.A. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, no. 12, pp. 1178-1185.
9. Kulchavenya E., Naber K., Johansen T. E. B. Influence of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis. Ther.*, 2018, no. 6, pp. 377. doi:10.4172/2332-0877.1000377.
10. Lee H.Y., Lee J., Lee Y.S., Kim M.Y., Lee H.K., Lee Y.M., Shin J.H., Ko Y. Drug-resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis strains from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis during 2006 to 2013 in a Korean tertiary medical center. *Korean J. Intern. Med.*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 325-334. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.325.
11. Ohene S.A., Bakker M.I., Ojo J., Toonstra A., Awudi D., Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: a retrospective study of patients in Accra, Ghana. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. e0209650. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209650.
12. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., LoBue P.A., Armstrong L.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, no. 9, pp. 1350-1357. doi: 10.1086/605559.
13. Pollett S., Banner P., O'Sullivan M.V.N., Ralph A.P. Epidemiology, diagnosis and management of extra-pulmonary tuberculosis in a low-prevalence country: a four year retrospective study in an Australian tertiary infectious diseases unit. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. e0149372. doi: 10.1371/journal.pone.0149372
14. Quddus M.A., Uddin M.J., Bhuiyan M.M. Evaluation of extra pulmonary tuberculosis in Bangladeshi patients. *Mymensingh Med. J.*, 2014, vol. 23, no. 4, pp. 758-763.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник.

Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.

E-mail: urotub@yandex.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,

Doctor of Medical Sciences,

Professor, Head Researcher.

Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.

Email: urotub@yandex.ru

*ГУ «Национальный центр туберкулеза, пульмонологии
и грудной хирургии»,
735400, Республика Таджикистан, Вахдатский район,
г. Шифо.*

Мерганов Махмадзариф Махмадшарифович
*заведующий лимфоабдоминальным отделением.
E-mail: merganovz@mail.ru*

Шарипов Фируз Рустамович
*директор.
Тел.: +992919666685; +992907340909.
E-mail: f85jon mail.ru*

*National Center of Tuberculosis,
Lung Diseases and Thoracic Surgery,
Shifo, Vakhdatsky District,
Tajikistan Republic, 735400.*

Makhmadzarif M. Merganov
*Head of Lymphoabdominal Department.
Email: merganovz@mail.ru*

Firuz R. Sharipov
*Director.
Phone: +992919666685; +992907340909.
Email: f85jon mail.ru*

Поступила 15.10.2019

Submitted as of 15.10.2019

Медикаментозная коррекция нарушений вегетативной нервной системы у подростков, больных туберкулезом

Л. А. ШОВКУН¹, Н. Ю. КЛИМЕНКО¹, В. А. АКСЕНОВА², Д. А. КУДЛАЙ³, Н. Ю. НИКОЛЕНКО⁴, Е. Д. КАМПОС¹

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

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

³Институт фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

С целью коррекции вегетативных нарушений у подростков, больных туберкулезом, обследовано 100 человек в возрасте от 12 до 15 лет, которые с использованием метода рандомизации разделены на две группы: 1-я группа получала стандартную противотуберкулезную терапию, 2-я группа на фоне стандартного лечения – комплексную терапию с магне В₆ в течение 2 мес., а затем экстракт валерианы в течение еще 2 мес. Для сравнения обследовано 50 здоровых подростков. До лечения у всех подростков, больных туберкулезом, отмечались снижение вариабельности сердечного ритма, выраженный вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонии и перенапряжением компенсаторных механизмов. В 1-й группе больных на фоне комплексного лечения в покое отмечалось увеличение SDNN, Мо и снижение АМо, индекса напряжения. Активная ортостатическая проба (АОП) сопровождалась достоверным увеличением SDNN, Мо и снижением АМо, что свидетельствовало о повышении активности парасимпатической и снижении активности симпатической вегетативной нервной системы. В группе, получавшей стандартную терапию, сохранялась гиперсимпатикотония, проявляющаяся в достоверном ($p < 0,05$) снижении таких параметров, как SDNN, увеличении частоты сердечных сокращений, АМо, смещении Мо в область коротких интервалов. Медикаментозная коррекция сопровождалась нормализацией вегетативного баланса за счет увеличения вариабельности сердечного ритма, уменьшения явлений гиперсимпатикотонии, улучшения вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы в покое и на фоне АОП.

Ключевые слова: подростки, туберкулез органов дыхания, магний, вегетативная нервная система, диагностика, лечение

Для цитирования: Шовкун Л. А., Клименко Н. Ю., Аксенова В. А., Кудлай Д. А., Николenco Н. Ю., Кампос Е. Д. Медикаментозная коррекция нарушений вегетативной нервной системы у подростков, больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 44-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-44-50>

Medication management of autonomic nervous system disorders in adolescents with tuberculosis

L. A. SHOVKUN¹, N. YU. KLIMENKO¹, V. A. AKSENOVA², D. A. KUDLAY³, N. YU. NIKOLENKO⁴, E. D. KAMPOS¹

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

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

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Moscow Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

To manage autonomic disorders in adolescents with tuberculosis, 100 people from 12 to 15 years old were examined and randomly divided into two groups: Group 1 received standard anti-tuberculosis therapy, and in Group 2, additionally to standard therapy, comprehensive treatment with Magne В₆ was used for 2 months, and then Valerian extract was used for another 2 months. For comparison, 50 healthy adolescents were examined. Before treatment, all adolescents with tuberculosis experienced a decrease in heart rate variability, a pronounced autonomic imbalance with the prevalence of sympathicotonia and overexertion of compensatory mechanisms. In Group 1, during the comprehensive treatment there were an increase in SDNN and Mo and decrease in АМо and tension index at rest. Active orthostatic test (AOT) was accompanied by a significant increase in SDNN, Mo and a decrease in АМо, which indicated an increase in the activity of the parasympathetic autonomic nervous system and decreased activity of the sympathetic autonomic nervous system. In the group receiving standard therapy, hypersympathycotonia persisted and manifested through significant ($p < 0.05$) reduction in such parameters as SDNN, increased heart rate, АМо, and Mo shift to short intervals. Medication management resulted in the vegetative balance by increasing heart rate variability, reducing hypersympathycotonia, improving the autonomic support of the cardiovascular system at rest and during AOT.

Key words: adolescents, respiratory tuberculosis, magnesium, vegetative nervous system, diagnosis, treatment

For citations: Shovkun L.A., Klimenko N.Yu., Aksenova V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D. Medication management of autonomic nervous system disorders in adolescents with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 44-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-44-50>

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

Correspondence:
Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Лечение туберкулеза у подростков представляет сложную задачу, что связано в первую очередь с дисбалансом в регуляции вегетативных функций [4, 19]. Нарушения функций вегетативной нервной системы (ВНС) и, как следствие, сердечно-сосудистой системы (ССС) при туберкулезе многообразны и обусловлены как токсическим влиянием продуктов распада пораженных тканей, так и антигенами вирулентных микобактерий. Гипоксия при туберкулезном процессе может быть причиной активации симпатических нейронов с поступлением в кровь катехоламинов, развития тахикардии, появления разнообразных морфологических изменений в миокарде, нарушений электролитного обмена [15]. Благоприятными условиями для развития дисбаланса вегетативных реакций являются подростковый возраст, нарушение адаптации и снижение реактивности организма [9, 13]. Актуальной проблемой, возникающей в процессе лечения подростков с туберкулезом органов дыхания, является синусовая тахикардия. Развитие тахикардии у этих больных является следствием нескольких факторов: ответной реакцией на хроническую гипоксемию, туберкулезную интоксикацию, активацию симпатoadренальной системы и токсикоаллергических эффектов противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) [15, 21-23]. Активация симпатической нервной системы, при которой имеет место высокий уровень Ca^{2+} , всегда сопровождается снижением уровня магния в организме, приводит к гипервозбудимости клеточных мембран и энергодефициту [21]. Ионы Mg^{2+} играют важнейшую роль в организме человека, участвуя в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта [12]. Активируя Mg^{2+} -зависимую Na^{+} - K^{+} -АТФазу, они определяют работу K^{+} / Na^{+} -насоса, осуществляющего накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное пространство, обеспечивая поляризацию клеточных мембран. Mg^{2+} контролирует цикл «систола/диастола» [6, 7], принимая участие в расслаблении миоцита. При развитии внутриклеточного дефицита магния увеличивается активность синусового узла, которая укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную и удлиняет относительную рефрактерность [8, 11, 20]. Валериана на протяжении многих лет используется в медицине. Основным механизмом действия валерианы является потенцирование ГАМК-ергической медиации, что дает основание предполагать ее нейропротективный эффект [16].

Цель исследования: коррекция вегетативного статуса подростков, больных туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

Обследовано 100 подростков в возрасте 12-15 лет с впервые выявленным туберкулезом легких. С помощью метода рандомизации они разделе-

ны на две группы: 1-я группа включала 48 пациентов (31 (64,6%) мальчик и 17 (35,4%) девочек), у 35 (72,9%) из них был инфильтративный туберкулез, у 13 (27,1%) – диссеминированный; 2-ю группу составили 52 подростка (32 (61,5%) мальчика и 20 (38,5%) девочек), у 40 (76,9%) из них был инфильтративный туберкулез, у 12 (23,1%) – диссеминированный. Активность туберкулезного процесса у всех подростков подтверждена клинико-рентгенологическими и лабораторными методами исследования. Для выявления туберкулеза применялись иммунологические пробы [1, 17, 18, 24, 25].

Третья (3-я) группа – это 50 здоровых подростков (27 (54,0%) мальчиков и 23 (46,0%) девочки) в возрасте 12-15 лет.

По распределению клинических форм туберкулеза в 1-й и 2-й группе, а также половозрастной структуре в 1, 2, 3-й группах статистически значимых различий не было.

Пациенты 1-й и 2-й групп получали противотуберкулезную терапию по I режиму ХТ, интенсивная фаза. Пациенты 2-й группы, наряду с ХТ по I режиму, получали препарат магния (магне B_6) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес., затем экстракт валерианы по 1 табл. 2 раза в день в течение еще 2 мес.

Методы обследования

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) позволяет дать качественную оценку адаптационных резервов организма. Под вариабельностью ритма понимают изменчивость интервалов R-R последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени. Определение ВСР в настоящее время признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [10, 26]. Для оценки ВСР использовали компьютерный анализ 5-минутных фрагментов ритмограммы в покое и во время проведения активной ортостатической пробы на аппаратно-программном комплексе «Kenz Cardico 1207 V-1.00» (Япония) с программной функцией обработки показателей ВСР в покое и в условиях функционального тестирования. Регистрацию проводили в стандартных условиях в положении лежа на спине, после 10-минутной адаптации к исследованию, в одно и то же время суток.

Рассчитывали показатели, характеризующие уровень общей вегетативной регуляции сердца:

- SDNN (мс) – стандартное отклонение всех интервалов R-R;
- CV (%) – коэффициент вариации; ЧСС – нормированные показатели суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения.

Уменьшение SDNN обычно связывают с усилением симпатической регуляции, которая подавляет активность автономного контура координации работы сердца. По вариационной гистограмме путем обработки динамического ряда сердечных циклов рассчитывали параметры:

- Мо (с) – мода – наиболее вероятный уровень функционирования сердечно-сосудистой системы;
- АМо (%) – амплитуда моды – условный показатель активности симпатического звена регуляции.

Для определения степени адаптации сердечно-сосудистой системы к случайным или постоянно действующим агрессивным факторам и оценки адекватности процессов регуляции по методике Р. М. Баевского [3] вычисляли индекс напряжения (ИН) (усл. ед.) – по формуле:
$$ИН = АМо / (2ΔХ × Мо).$$

Данный показатель отражает степень централизации управления ритмом сердца и характеризует уровень активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Анализ формы гистограммы (или метод вариационной пульсометрии) наглядно демонстрирует, как рост симпатической активности и напряжения регуляции, связанных с мобилизацией функциональных резервов организма, ведет к сужению гистограммы и росту АМо [14]. Для оценки резервных возможностей системы регуляции кровообращения применялся функциональный тест – активная ортостатическая проба (АОП). Временной анализ ВСР проводили на 5-минутных записях в положении лежа на спине и во время АОП. При этом оценивали динамику АД, ЧСС в положении лежа в конце этого периода и сразу после перехода в положение стоя. Нормальной считали реакцию на ортостатическую пробу при повышении или снижении АД не более 10 мм рт. ст. и приросте ЧСС не более 17% [14]. Пробу считали патологической (избыточной) при повышении АД более чем на 10 мм рт. ст. и увеличении ЧСС более чем на 17%, недостаточной – при снижении АД более чем на 10 мм рт. ст. и парадоксальной при увеличении ЧСС более чем на 17% при относительно неизменном АД. Кроме того, рассчитывали коэффициент реакции (Кр) на основании общепринятой формулы, предложенной Д. И. Жемайтис и А. М. Рубиным [2, 5]:

$$Кр = (R-R_{max}-R-R_{min}) / R-R_{max} × 100\%.$$

При этом фиксированные реакции пациента разделялись:

- на нормальную – Кр не меньше 30%,
- сниженную – Кр меньше 30% (как правило, при превалировании симпатических влияний),
- парадоксальную – Кр больше 30% (отражала различные неоднозначные нарушения регуляции ритма).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики в статистической программе Microsoft Office Excel 2010. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), доверительный интервал для абсолютных и относительных показателей по методу Клоппера – Пирсона. Уровень статистической значимости различий (*p*) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна – Уитни. Различия считались достоверными при значении *p* < 0,05.

Результаты исследования

Среди больных с инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза не установлено статистически значимых отличий по предъявляемым жалобам. Наиболее частыми были: общая слабость, утомляемость, сердцебиение, ощущение «замирания», «остановки» сердца, кардиалгии, головокружение, нарушение сна. Анализ ЧСС у всех больных 1-й и 2-й групп свидетельствовал об ее увеличении (92,0 ± 3,2 уд/мин). Среди больных подростков в зависимости от типологических особенностей ВНС определена: у 68% – симпатикотония, у 22% – ваготония, у 10% – эйтония (табл. 1). Отмечалась выраженная симпатикотония по сравнению со здоровыми подростками (3-я группа).

Основные показатели вегетативного баланса, представленные в табл. 2, свидетельствуют о нарушении ВСР у подростков с туберкулезом, проявляющиеся в существенных изменениях вегетативной регуляции кровообращения: гиперсимпатикотонии и снижении адаптационных возможностей организма. АОП приводила к достоверному увеличению ЧСС, снижению показателя SDNN, снижению значений Мо и увеличению индекса напряжения, свидетельствуя, таким образом, о недостаточности (истощении) компенсаторных возможностей организма. Кроме того, резко снижался Кр (27,2%), что указывало на ухудшение функционального состояния организма на фоне гиперсимпатикотонии за счет достоверного снижения вагусных влияний на регуляцию сердечного ритма. Вегетативный баланс здоровых подростков характеризовался нормотонией, АОП не приводила к значимым изменениям, что свидетельствовало о достаточной компенсаторной реакции организма.

Таблица 1. Особенности вегетативного тонуса у подростков с туберкулезом легких (%)
Table 1. Specific parameters of vegetative tone in adolescents with pulmonary tuberculosis (%)

Вегетативный тонус	Больные туберкулезом (n = 100), P [95% ДИ]	Здоровые (n = 50), P [95% ДИ]
Симпатикотония	68,0 [57,9-77,0]*	26,0 [14,6-40,3]*
Ваготония	22,0 [14,3-31,4]	40,0 [26,4-54,8]
Эйтония	10,0 [4,9-17,6]*	34,0 [21,2-48,8]*

Примечание: * – уровень статистической значимости различий показателей – *p* < 0,05

Таблица 2. Показатели вегетативного баланса у больных до лечения (в покое и на фоне активной ортостатической пробы – АОП)

Table 2. Indicators of vegetative balance in patients before treatment (at rest and during active orthostatic test (AOT))

Показатели	Больные туберкулезом (n = 100), M [95% ДИ]		Здоровые (n = 50), M [95% ДИ]	
	фон	АОП	фон	АОП
ЧСС, уд/мин	92,0 [88,9-95,3]	121,0 [117,7-124,3]*	78,0 [74,2-81,8]	91,0 [89,8-92,2]*
SDNN, мс	30,3 [27,2-33,4]	24,6 [20,2-29,0]	45,0 [42,9-47,1]	42,0 [37,5-46,5]
CV, %	5,1 [3,9-6,3]	4,8 [3,5-6,1]	7,0 [6,7-7,2]	5,0 [3,9-6,1]
АМо, %	77,4 [70,9-80,5]	90,3 [86,2-94,4]*	52,0 [47,9-56,1]	59,0 [55,3-62,7]
Мо, с	0,6 [0,31-0,79]	0,4 [0,27-0,52]	0,8 [0,5-1,1]	0,7 [0,54-0,66]
ИН, у. е.	280,0 [235,6-324,4]	491,0 [419,7-561,3]*	124,0 [108,9-139,1]	138,0 [119,5-156,5]
Нр, %	-	27,2 [25,5-28,9]*	-	30,1 [28,2-32,0]

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей при АОП

Через 4 мес. комплексной терапии во 2-й группе больных выявлены повышение активности парасимпатической и снижение активности симпатической ВНС по увеличению SDNN (на 27,2%), Мо (на 33,3%) и снижению АМо на 15,7% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Оценка ИН также свидетельствовала о нормализации ранее описанных нарушений вегетативной реактивности у подростков с активным туберкулезным процессом на фоне лечения по значимому снижению данного показателя на 38,7% ($p < 0,05$). Низкие значения SDNN являются независимым предиктором негативных влияний на функцию CCC, а увеличение значений данного показателя на фоне проводимого лечения свидетельствует о положительном влиянии проводимой терапии. АОП сопровождалась достоверным увеличением SDNN на 42,9%, Мо – на 200%, снижением АМо – на 32,5% и ИН – на 60,8% ($p < 0,005$) по сравнению с аналогичными показателями на фоне АОП до лечения (табл. 3).

При оценке показателей ВСР у пациентов 1-й группы через 4 мес. лечения не выявлено положительной динамики: сохранялась гиперсимпатикотония, снижение SDNN, увеличение ЧСС, АМо, смещение Мо в область коротких интервалов, что

свидетельствовало о снижении адаптационных возможностей организма (табл. 4).

При оценке жалоб у пациентов 1-й группы отмечалось некоторое уменьшение частоты клинических симптомов, однако применение комплексной терапии во 2-й группе приводило к более выраженной положительной динамике. Отмечалось полное исчезновение общей слабости, головокружения, нарушений сна, отсутствовали жалобы на сердцебиение, выявлено значительное снижение частоты кардиалгий на 95,1%, что могло быть связано с уменьшением возбудимости кардиомиоцитов. У пациентов 1-й группы положительная динамика была выражена в меньшей степени, у значительной части пациентов сохранялись общая слабость, головокружение, нарушение сна, кардиалгии и сердцебиение (табл. 5).

Заключение

До лечения у всех подростков с туберкулезом легких было установлено снижение ВСР по сравнению со здоровыми подростками, что сопровождалось выраженным вегетативным дисбалансом с преобладанием симпатикотонии и перенапряжением ком-

Таблица 3. Динамика показателей вегетативного баланса у больных 2-й группы до и после терапии (магне В6 и экстракт валерианы) (n = 52)

Table 3. Changes in vegetative balance in patients of Group 2 before and after therapy (Magne B6 and Valerian extract) (n=52)

Показатель	До лечения, M [95% ДИ]		После лечения, M [95% ДИ]	
	фон	АОП	фон	АОП
ЧСС, уд/мин	94,0 [91,6-97,4]*	125,0 [121,9-128,1]**	70,2 [68,1-72,3]*	89,4 [35,7-93,1]**
SDNN, мс	32,4 [29,2-35,6]*	26,6 [22,2-30,8]**	41,2 [38,4-44,0]*	38,0 [34,6-41,4]**
CV, %	5,3 [4,1-6,5]	4,6 [3,2-6,0]	4,8 [3,6-6,0]	4,3 [3,5-6,1]
АМо, %	76,5 [73,3-79,7]*	89,2 [85,0-93,4]*	64,5 [62,1-66,9]*	60,2 [58,6-61,8]*
Мо, с	0,6 [0,43-0,77]	0,3 [0,16-0,44]**	0,8 [0,58-0,82]	0,9 [0,56-0,82]**
ИН, у. е.	284,0 [240,5-327,5]*	490,0 [421,8-559,2]**	174,0 [146,2-201,8]*	192,0 [146,7-237,3]**
Нр, %	-	27,4 [25,8-29,0]	-	30,1 [28,7-31,5]

Примечание: здесь и в табл. 4 * – $p < 0,05$ – значимость различий показателей у больных при фоновом исследовании;

** – $p < 0,05$ – значимость различий показателей при АОП

Таблица 4. Динамика показателей вегетативного баланса у больных 1-й группы на фоне ХТ туберкулеза (n = 48)
Table 4. Changes in vegetative balance in the patients from Group 1 during chemotherapy of tuberculosis (n=48)

Показатель	До лечения, М [95% ДИ]		После лечения, М [95% ДИ]	
	фон	АОП	фон	АОП
ЧСС, уд/мин	92,0 [88,9-95,3]	101,0 [87,7-124,3]	96,2 [91,6-100,8]	115,4 [105,7-125,1]
SDNN, мс	30,3 [27,2-33,4]	24,6 [20,2-29,0]	28,4 [22,4-34,0]	21,5 [17,6-24,4]
CV, %	5,1 [3,9-6,3]	4,8 [3,5-6,1]	4,9 [3,6-6,0]	4,3 [3,5-6,1]
АМо, %	65,4 [54,3-75,5]	70,3 [62,2-84,7]	63,5 [52,1-74,9]	79,7 [67,6-91,8]
Мо, с	0,6 [0,46-0,74]	0,5 [0,36-0,64]	0,56 [0,48-0,74]	0,48 [0,36-0,60]
ИН, у. е.	280,0 [235,6-324,4]*	491,0 [419,8-561,3]**	181,0 [146,2-201,8]*	311,0 [246,7-375,3] **
Кр, %	-	27,2 [25,5-28,9]	-	28,2 [31,5-31,5]

Таблица 5. Динамика клинических симптомов у подростков 1-й и 2-й групп на фоне лечения
Table 5. Changes in clinical manifestations in adolescents from Groups 1 and 2 during treatment

Симптомы	1-я группа (n = 48), Р [95% ДИ]		2-я группа (n = 52), Р [95% ДИ]	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая слабость, утомляемость	95,8 [85,8-99,5]* 46 чел.	35,4 [22,2-50,5]*, ** 17 чел.	92,3 [81,5-97,9]* 48 чел.	0*, **
Сердцебиение, ощущение «замирания», «остановки» сердца	85,4 [72,2-93,9]* 41 чел.	22,9 [12,0-37,3]*, ** 11 чел.	84,6 [71,9-93,1]* 44 чел.	0*, **
Головокружение	52,1 [37,2-66,7]* 25 чел.	25,0 [13,6-39,6]*, ** 12 чел.	50,0 [35,8-64,2]* 26 чел.	0*, **
Кардиалгии	79,2 [65,0-89,5]* 38 чел.	27,1 [15,3-41,9]*, ** 11 чел.	80,1 [67,5-90,4]* 42 чел.	3,9 [0,5-13,2]*, ** 2 чел.
Нарушение сна	37,5 [58,2-74,7]* 18 чел.	12,5 [4,7-25,3]*, ** 6 чел.	40,4 [54,9-81,3]* 21 чел.	0*, **

Примечание: * – уровень статистической значимости различий до и после лечения внутри группы – $p < 0,05$,
** – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами – $p < 0,05$

пенсаторных механизмов. Применение коррекции (магне В₆ + валериана) на фоне ХТ туберкулеза сопровождалось нормализацией вегетативного баланса за счет увеличения ВСР, уменьшения явлений гиперсимпатикотонии, улучшения вегетативного обеспечения деятельности ССС, оцененное на фоне АОП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
2. Анализ сердечного ритма / Под ред. Д. Жемайтиса, П. Тельксниса. – Вильнюс: Кокслас, 1982. – С. 5-31.
3. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
4. Бастрыкина О. В. О психологических типах отношения к болезни у больных туберкулезом // Русский Медицинский Журнал, Пульмонология, Фтизиатрия. – 2001. – № 21. – С. 56-63.
5. Березный Е. А., Рубин А. М. Практическая кардиоритмография. – СПб.: Нео, 1997. – 143 с.
6. Болтач А. В., Горвенко И. И., Щebetko Д. А., Силиванович М. В., Гайдук А. Р., Курганская Ю. И. Оценка влияния препаратов магния на вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние эндотелия при адаптационном синдроме // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – № 3 (67). – С. 19-20.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
2. *Analiz serdechnogo ritma*. [Analysis of the heart rhythm]. D. Zhemaytite, P. Telksnis, eds., Vilnius, Kokslas, 1982, pp. 5-31.
3. Baevskiy R.M., Ivanov G.G. Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical use. *Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika*, 2001, no. 3, pp. 108-127. (In Russ.)
4. Bastrykina O.V. About the psychological types of the attitude to the disease in tuberculosis patients. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal, Pulmonologiya, Ftiziatriya*, 2001, no. 21, pp. 56-63. (In Russ.)
5. Berezny E.A., Rubin A.M. *Prakticheskaya kardiioritmografiya*. [Practical cardiorhythmography]. St. Petersburg, Neo Publ., 1997, 143 p.
6. Boltach A.V., Gorvenko I.I., Schebetko D.A., Silivanovich M.V., Gayduk A.R., Kurganskaya Yu.I. Assessment of the effect of magnesium drugs on heart rate variability and the functional state of endothelial in the adaptive syndrome. *Lechebnoe Delo: Nauchno-Prakticheskiy Terapevticheskiy Zhurnal*, 2019, no. 3 (67), pp. 19-20. (In Russ.)

7. Воробьева О. В., Акарачкова Е. С. Магне В6: опыт 5-летнего клинического применения в неврологической и терапевтической практике // Фарматека. – 2008. – № 20 (174). – С. 73-81.
8. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. – 2013. – № 6 (259). – С. 116-129.
9. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Пшеничникова И. И. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 116-123.
10. Казимирова Н. Е., Злотарев А. М. Показатели вариабельности сердечного ритма в оценке вегетативного гомеостаза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 27-28.
11. Каркашадзе Г. А., Намазова-Баранова Л. С., Мамедьяров А. М., Константиныди Т. А., Сергиенко Н. С. Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 17-25.
12. Кулешова Е. С., Карпова Д. С. Роль магния в организме человека // Периодическая таблица химических элементов: теория и практика преподавания: Материалы межвузовского научно-практического семинара. – Орел, 2019. – С. 53-58.
13. Лощакова А. И., Браженко О. Н., Браженко Н. А., Железняк С. Г., Цыган Н. В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы, адаптация, гомеостаз и реактивность организма в клинике туберкулеза и саркоидоза // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 2 (62). – С. 244-248.
14. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. – Иваново, 2002. – 288 с.
15. Мусажанова Р. А. Особенности вегетативных проявлений при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 8 (70). – С. 138-142.
16. Погоцкая А. А., Погоцкий А. К. Валериана форте – седативное средство растительного происхождения // Рецепт. – 2014. – № 2 (94). – С. 150-154.
17. Слоготская Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-59.
18. 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. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
19. Тимофеева Е. П., Рябиченко Т. И., Скосырева Г. А., Карцева Т. В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15-17 лет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 82-87.
20. Шилов А. М., Осиа А. О. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиология и лечение в условиях первичного звена здравоохранения // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 156-161.
21. Barrios-Payán J. et al. The contribution of the sympathetic nervous system to the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis // J. Neuroimmunology. – 2016. – P. 98-105.
22. Fitzgerald P. J. Serious infection may systemically increase noradrenergic signaling and produce psychological effects // Med. Hypotheses. – 2020. – 109692.
23. Raimondia G., Contini S., Legramante J. M., Bocchino M. et al. Autonomic nervous system dysfunction in the course of active pulmonary tuberculosis // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101, Is. 8. – P. 1804-1808.
24. 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 // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (S56). – P. 416.
25. 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 Respir. Rev. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
26. Williams D. P., Koenig J., Carnevali L., Sgoifo F., Jarczok M. N., Sternberg E. M., Thayer J. F. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies // Brain Behav. Immun. – 2019. – Aug. – № 80. – P. 219-226.
7. Vorobieva O.V., Akarachkova E.S. Magne B6: experience of 5 years of clinical use in neurological and therapeutic practice. *Pharmateka*. 2008, no. 20 (174), pp. 73-81. (In Russ.)
8. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Yudina N.V. et al. Magnesium deficiency is a significant risk factor for comorbidities: the results of massive magnesium screening in regions of Russia. *Pharmateka*. 2013, no. 6 (259), pp. 116-129. (In Russ.)
9. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Pshenichnikova I.I. Modern recommendations for the diagnosis and treatment of vegetative dystonia in children and adolescents. *Meditsinsky Soviet*, 2016, no. 16, pp. 116-123. (In Russ.)
10. Kazimirova N.E., Zlotarev A.M. Rate of heart rhythm variations in the evaluation of vegetative hemostasis in TB/HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 27-28. (In Russ.)
11. Karkashadze G.A., Namazova-Baranova L.S., Mamedyarov A.M., Konstantinidi T.A., Sergienko N.S. Magnesium deficiency in pediatric neurology: what should a pediatrician know? *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 17-25. (In Russ.)
12. Kuleshova E.S., Karpova D.S. The role of magnesium in the human body. Periodic table of chemical elements: theory and practice of teaching. *Materialy mezhvuzovskogo nauchno-prakticheskogo seminar*. [Abst. book of Inter-University of Scientific Practical Seminar]. 2019, pp. 53-58. (In Russ.)
13. Loschakova A.I., Brazhenko O.N., Brazhenko N.A., Zheleznyak S.G., Tsygan N.V. The functional state of the autonomic nervous system, adaptation, homeostasis and reactivity of the host in the clinical signs of tuberculosis and sarcoidosis. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*, 2018, no. 2 (62), pp. 244-248. (In Russ.)
14. Mikhaylov V.M. *Variabelnost ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya*. [The variability of the heart rhythm: the experience of practical application]. Ivanovo, 2002, 288 p.
15. Musazhanova R.A. Specific parameters of vegetative manifestations in chronic inflammatory bronchopulmonary diseases in children. *Mezhdunarodny Neurologicheskiy Zhurnal*, 2014, no. 8 (70), pp. 138-142. (In Russ.)
16. Pogotskaya A.A., Pogotskiy A.K. Valerian forte is a sedative medication based on herbs. *Retsept*, 2014, no. 2 (94), pp. 150-154. (In Russ.)
17. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-59. (In Russ.)
18. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatrics*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
19. Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Kartseva T.V. The state of the autonomic nervous system in adolescents 15-17 years. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2016, no. 4, pp. 82-87. (In Russ.)
20. Shilov A.M., Osiya A.O. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: pathophysiology and treatment in primary health care. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2014, no. 2, pp. 156-161. (In Russ.)
21. Barrios-Payán J. et al. The contribution of the sympathetic nervous system to the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis. *J. Neuroimmunology*, 298, 2016, pp. 98-105.
22. Fitzgerald P.J. Serious infection may systemically increase noradrenergic signaling and produce psychological effects. *Med. Hypotheses*, 139, 2020, 109692.
23. Raimondia G., Contini S., Legramante J.M., Bocchino M. et al. Autonomic nervous system dysfunction in the course of active pulmonary tuberculosis. *Respir. Med.*, 2007, vol. 101, is. 8, pp. 1804-1808.
24. 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. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40 (S56), pp. 416.
25. 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 Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
26. Williams D.P., Koenig J., Carnevali L., Sgoifo F., Jarczok M.N., Sternberg E.M., Thayer J.F. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav. Immun.*, 2019, Aug. no. 80, pp. 219-226.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Тел.: 8 (863) 250-42-00.

Шовкун Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза.
E-mail: lshovkun@mail.ru

Клименко Наталья Юрьевна
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры внутренних болезней № 2.
E-mail: rosnatali@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза.
E-mail: campos84@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный детский специалист фтизиатр МЗ РФ.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru .

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Институт фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),
доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: 8 (499) 248-05-53.
E-mail: D624254@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич
ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
научный сотрудник.
107014, Москва, Стромынка, д. 10.
E-mail: nynikolenko@icloud.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Natalya Yu. Klimenko
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Infectious Diseases Department no. 2.
Email: rosnatali@mail.ru

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

Valentina A. Aksenova
National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Academician of RANS, Head of Department
of Tuberculosis in Children and Adolescents,
Chief External Pediatric TB Doctor.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 681-92-36.
Email: v.a.aksenova@mail.ru .

Dmitry A. Kudlay
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Phone: +7 (499) 248-05-53.
Email: D624254@gmail.com

Nikolay Yu. Nikolenko
Moscow Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
Researcher.
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014.
Email: nynikolenko@icloud.com

Поступила 17.01.2020

Submitted as of 17.01.2020



Особенности гепатотоксических реакций, вызванных комплексом противотуберкулезных препаратов первого ряда, у крыс с разным фенотипом ацетилирования

Г. Н. МОЖОКИНА, А. В. КАЗАКОВ, Ю. Р. ЗЮЗЯ, Л. Ю. ПЕТРОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение в эксперименте особенностей проявления гепатотоксических реакций на комплекс противотуберкулезных препаратов с включением изониазида и рифампицина у крыс с разным фенотипом ацетилирования.

Материал и методы. Моделировали поражение печени у крыс, старых самок, относящихся к фенотипу быстрого ацетилирования, и у половозрелых самцов, относящихся к фенотипу медленного ацетилирования, комплексом основных противотуберкулезных препаратов, которые вводили 14 дней. Оценивали гепатотоксические реакции по клиническим наблюдениям за крысами, биохимическим параметрам и морфологическим изменениям печени, которые сравнивали с интактными животными.

Результаты исследования: у крыс-самок (быстрых ацетилаторов изониазида) преобладали признаки цитолитического механизма повреждения печени (более значимое повышение активности АЛТ, выраженная длительность тиопенталового сна, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов с наличием некроза гепатоцитов, венозное полнокровие и отек портальных трактов). У самцов (с фенотипом медленного ацетилирования изониазида) установлено значительное повышение содержания общего и прямого билирубина, активности АСТ и в меньшей степени АЛТ, т. е. признаки смешанного механизма повреждения печени (холестатического и цитолитического).

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, фенотипы ацетилирования, гепатотоксические реакции, эксперимент, крысы

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Казаков А. В., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю. Особенности гепатотоксических реакций, вызванных комплексом противотуберкулезных препаратов первого ряда, у крыс с разным фенотипом ацетилирования // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 51-55. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-51-55>

Parameters of hepatotoxic reactions caused by the combination of first line anti-tuberculosis drugs in rats with different acetylation phenotypes

G. N. MOZHOKINA, A. V. KAZAKOV, YU. R. ZYUZYA, L. YU. PETROVA

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

ABSTRACT

The objective: in the experiment, to study specific parameters of manifestations of hepatotoxic reactions to the combination of anti-tuberculosis drugs containing isoniazid and rifampicin in rats with different acetylation phenotypes.

Subjects and methods. Liver damage was modeled in rats, old females, belonging to the phenotype of rapid acetylation, and in mature males, belonging to the phenotype of slow acetylation, with a combination of basic anti-tuberculosis drugs, which were administered for 14 days. Hepatotoxic reactions were assessed by clinical observations of rats, biochemical parameters and morphological changes in the liver, which were compared with intact animals.

Results of the study: in female rats (fast acetylators of isoniazid), signs of the cytolytic mechanism of liver damage prevailed (more significant elevation of ALT activity, pronounced duration of thiopental sleep, pronounced hydropic degeneration of hepatocytes with the presence of hepatocyte necrosis, venous congestion and edema of the portal tracts). In males (with the phenotype of slow acetylation of isoniazid), a significant elevation of total and direct bilirubin levels, AST activity and, to a lesser extent, ALT were observed, i.e., signs of a mixed mechanism of liver damage (cholestatic and cytolytic).

Key words: anti-tuberculosis drugs, acetylation phenotypes, hepatotoxic reactions, experiment, rats

For citations: Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Zyuzya Yu.R., Petrova L.Yu. Parameters of hepatotoxic reactions caused by the combination of first line anti-tuberculosis drugs in rats with different acetylation phenotypes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 51-55. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-51-55>

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

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

Гепатотоксические реакции (ГТР) у больных туберкулезом, получающих противотуберкулезные препараты (ПТП), отмечаются, по данным разных авторов, в 44-60% случаев и проявляются нарушением дезинтоксикационной, белковосинтетической и других функций печени [6]. Согласно исследованиям, у впервые выявленных больных туберкулезом и у больных, получавших лечение по 1-му режиму химиотерапии, основными виновниками развития

ГТР являлись рифампицин (67% случаев), пиразинамид (30%) и изониазид (7%) [3].

Однако рифампицин является индуктором экспрессии ряда ферментов, осуществляющих реакцию окисления целого ряда лекарственных средств в микросомах гепатоцитов, и самоиндуктором, ускоряющим собственную биотрансформацию. Вариабельность фармакокинетики рифампицина (скорость его экскреции) ассоциирована с феноти-

пом ацетилирования изониазида [7]. Метаболизм изониазида в организме осуществляется в основном ферментом N-ацетилтрансферазой 2-го типа (NAT2), активность которого определяет скорость ацетилирования изониазида до нетоксичных продуктов. В соответствии с генетическими различиями активности фермента выделяют быстрые и медленные ацетиляторы. У медленных ацетиляторов снижается скорость инактивации изониазида путем ацетилирования, происходит накопление токсичных промежуточных соединений. Один из продуктов метаболизма изониазида – ацетилгидразин – может окисляться ферментом из семейства цитохромов P450 (CYP2E1) до токсичных веществ, способных напрямую разрушать гепатоциты или вызывать аутоиммунные реакции. Одновременный прием рифампицина и изониазида приводит к ускорению метаболизма изониазида, накоплению его токсичных метаболитов, что увеличивает риск возникновения гепатита. В свою очередь изониазид уменьшает связывание рифампицина с белками крови, что приводит к увеличению концентрации последнего и вероятности токсического поражения печени [4].

Цель исследования: изучение в эксперименте особенностей проявления ГТР на комплекс ПТП с включением изониазида и рифампицина у крыс с разным фенотипом ацетилирования.

Материал и методы

Исследования проводились на 32 беспородных белых крысах, самцах и самках, которых получали из питомника «Андреевка» РАН. По данным литературы [1, 2], беспородные старые самки крыс являются быстрыми ацетиляторами изониазида, половозрелые самцы крыс – медленными ацетиляторами. Для создания модели поражения печени у быстрых ацетиляторов использовали 8 самок в возрасте 11-12 мес. и массой от 280 до 330 г; у медленных ацетиляторов – 8 самцов в возрасте 6-7 мес. и массой от 220-250 г. Комплекс ПТП вводили перорально в 1%-ном крахмальном геле ежедневно без перерывов в течение 14 дней в следующих дозах: изониазид – 50 мг/кг (для медленных ацетиляторов) или 70 мг/кг (для быстрых ацетиляторов), рифампицин – 50 мг/кг; пиразинамид – 250 мг/кг; этамбутол – 200 мг/кг. Крысам контрольной группы (8 самок и 8 самцов) вводили 1%-ный крахмальный гель в аналогичном объеме. Все крысы содержались на низкобелковой диете, т. к. низкобелковое питание (хлеб и вода) способствует более быстрому развитию дистрофического процесса в печени [1].

Проводили оценку физиологического состояния животных: внешний вид, поведение, поедание корма, изменение массы тела. Функциональное состояние печени оценивали по изменению активности ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ) и содержания в сыворотке крови общего и прямого билирубина, в тесте

«тиопенталовый сон». Определение биохимических показателей проводили на 15-й день эксперимента на биохимическом анализаторе Sapfir-400 с использованием реактивов фирмы Diasys. Для теста «тиопенталовый сон» крысам внутривенно вводили 20%-ный раствор тиопентала натрия и помещали каждую крысу в отдельную клетку. Отмечали время засыпания и длительность сна в минутах. После выведения всех животных из эксперимента проводили морфологические исследования: плотность, цвет, эластичность печени, состояние ее переднего края, взвешивание органа для подсчета весового индекса (отношение массы печени к массе тела). Из образцов печени готовили гистологические препараты, окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки степени выраженности паренхиматозной дистрофии, стромально-сосудистых изменений, изменений архитектоники печени использовали полуколичественную систему оценки в баллах: 1 – слабо выраженные изменения; 2 – умеренно выраженные изменения; 3 – выраженные изменения. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Со второго-третьего дня введения комплекса ПТП у крыс отмечалось угнетение двигательной активности и поедания корма, особенно у самцов. К концу эксперимента потеря массы у самцов была существенной и составила $4,04 \pm 0,53\%$ по сравнению с исходной массой. У самок только у 3 из 8 особей снижение массы составляло в среднем 2,2%. Средняя потеря массы у контрольных крыс, также находящихся на низкобелковой диете, была менее 1%.

Антитоксическую функцию печени тестировали в опытах с тиопенталовым сном. Продолжительность тиопенталового сна также можно рассматривать как интегральный тест, позволяющий оценить состояние микросомального окисления и выделить фенотипы «быстрых и медленных метаболизаторов». Ранее при использовании с этой целью гексенала в группу «быстрых метаболизаторов» были отнесены крысы со временем гексеналового сна не более 15 мин, к «медленным метаболизаторам» – животные со временем гексеналового сна более 27 мин [5]. При использовании тиопентала натрия для проведения данного теста установлено, что по времени засыпания и продолжительности сна у контрольных самцов и самок различия недостоверны, что позволяет их отнести к одной фенотипической группе по активности монооксигеназ (табл. 1). Длительность сна у крыс, получавших комплекс ПТП, достоверно больше, чем у контрольных животных, что свидетельствует о существенном снижении антиоксидантной функции печени. Однако по сравнению с контрольными крысами, у самок, получавших ПТП,

Таблица 1. Параметры тиопенталового сна у самцов и самок в контрольных и опытных группах

Table 1. Parameters of thiopental sleep in males and females in control and experimental groups

Группа крыс	Время засыпания, мин	Длительность сна, мин
Самки, контроль	10,13 ± 1,50	9,40 ± 2,04
		$p < 0,01$
Самки, ПТП	13,00 ± 3,24	67,43 ± 2,25
Самцы, контроль	7,44 ± 1,07	11,63 ± 3,19
		$p < 0,01$
Самцы, ПТП	8,29 ± 3,81	49,8 ± 9,9

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс опытных и контрольных групп

Table 2. Blood biochemical parameters of rats in experimental and control groups

Показатели	Самки, контроль	Самки, ПТП	Самцы, контроль	Самцы, ПТП
АЛТ, ед/л	44,90 ± 2,63	61,36 ± 4,43*	77,30 ± 4,87	93,76 ± 5,85*
АСТ, ед/л	198,16 ± 12,52	218,90 ± 17,56	214,24 ± 13,21	282,99 ± 26,10*
Билирубин общий, мкмоль/л	3,76 ± 0,45	5,68 ± 0,30**	2,42 ± 0,11	5,06 ± 0,39**
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,71 ± 0,42	1,73 ± 0,21	1,08 ± 0,08	4,43 ± 0,44**
ЩФ, ед/л	244,67 ± 32,90	348,25 ± 28,69*	518,5 ± 44,5	743,0 ± 77,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем

значения показателя у животных в опытной группе от такового в контрольной, рассчитывали по формуле и выражали в процентах:

$$K = \frac{(CP_{\text{опыт}} - CP_{\text{контроль}})}{CP_{\text{контроль}}} \times 100 (\%), \text{ где}$$

CP – среднее значение показателя в группе опыт и группе контроль.

Результаты расчетов коэффициентов представлены в табл. 3.

Таблица 3. Коэффициенты отклонений биохимических показателей крови крыс из опытных и контрольных групп между быстрыми (самки) и медленными (самцы) ацетилаторами изониазида

Table 3. Coefficients of abnormalities of blood biochemical parameters in rats from experimental and control groups between fast (females) and slow (males) isoniazid acetylators

Показатель	Коэффициенты отклонения (%)	
	самки	самцы
АЛТ	36,6	21,3
АСТ	10,5	32,1
Билирубин общий	51,1	109,1
Билирубин прямой	1,17	310,2
ЩФ	42,3	43,3

Результаты свидетельствуют, что активность АЛТ в большей степени повышается у быстрых ацетилаторов, чем у медленных (36,6 и 21,3%, в 1,7 раза выше). Активность АСТ и содержание билирубинов возрастает у медленных ацетилаторов в большей мере, чем у быстрых, особенно значительно (310,2 и 1,17%, в 265 раз) прямого билирубина.

продолжительность сна в 7 раз больше, а у самцов – в 4 раза, что, очевидно, обусловлено влиянием фенотипических особенностей по линии активности N-ацетилтрансферазы.

Биохимические исследования крови крыс представлены в табл. 2.

У самок опытной группы повысились активность ферментов АЛТ и ЩФ и содержание общего билирубина, у самцов – все показатели относительно контрольных групп. В целях сравнения значимости изменения каждого из биохимических показателей между быстрыми и медленными ацетилаторами определяли коэффициент (K) отклонения среднего

При вскрытии самок из опытной группы отмечали полнокровие печени, снижение эластичности и незначительное изменение окраски (слабый желтоватый оттенок). Весовой индекс печени у самок опытной группы ($4,13 \pm 0,11$) был выше, чем у животных в контроле ($3,37 \pm 0,09$; $p < 0,01$). У самцов опытной группы также отмечали снижение эластичности печени и появление желтоватого оттенка. По весовому индексу печени ($3,14 \pm 0,09$) достоверных различий с контролем ($2,81 \pm 0,23$) не отмечалось.

В гистологических препаратах по сравнению с печенью контрольных крыс в печени крыс опытных групп выявлены патологические изменения разной степени выраженности (рис. 1, 2).

Так, в печени крыс-самок, получавших ПТП, отмечались дискомплексация печеночных балок, выраженное венозное полнокровие, выраженный отек портальных трактов, стаз эритроцитов в микроциркуляторном русле, выраженная или умеренно выраженная гидропическая дистрофия с наличием (или без) некроза отдельных гепатоцитов (рис. 1).

В гистологических препаратах печени крыс-самцов выявлены: умеренное венозное полнокровие, слабо выраженный отек портальных трактов, мононуклеарная инфильтрация единичных в препарате портальных трактов, очаговая умеренно выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов (рис. 2).

При сравнении изменений в тканях печени у самок и самцов опытных групп с использованием полуколичественной морфометрии установлено преобладание выраженного компонента стромально-сосудистых изменений у самок на фоне парен-

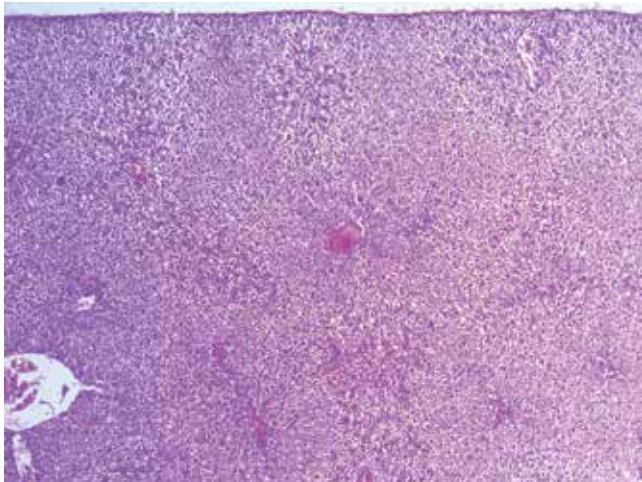


Рис. 1. Препарат печени крысы-самки из опытной группы. Выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов, стертость границ печеночных долек, дискомплексация печеночных балок. Выраженное венозное полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 1. A specimen of the liver of a female rat from the experimental group. Severe hydropic degeneration of hepatocytes, blurring of the borders of the hepatic lobules, discomplexation of the hepatic tracts. Pronounced venous congestion. Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

химатозных изменений, степень выраженности которых недостоверно выше, чем у самцов (табл. 4).

Таблица 4. Показатели полуколичественной морфометрии печени у крыс опытных групп

Table 4. Parameters of semi-quantitative liver morphometry in rats of experimental groups

Показатели (баллы)	Самки, ПТП	Самцы, ПТП
Суммарный индекс морфологических изменений печени	18,0 $\pm$ 1,5	12,67 $\pm$ 3,42
Степень выраженности паренхиматозных изменений	2,88 $\pm$ 0,32	2,33 $\pm$ 0,69
Степень выраженности стромально-сосудистых изменений печени	5,63 $\pm$ 0,57	3,22 $\pm$ 0,66*

Закключение

Ежедневное применение в течение 14 дней комплекса ПТП с включением изониазида и рифампицина приводит к нарушению функционального состояния и морфологическим изменениям печени крыс. С учетом фенотипических особенностей метаболизма препаратов у крыс-самок (быстрые

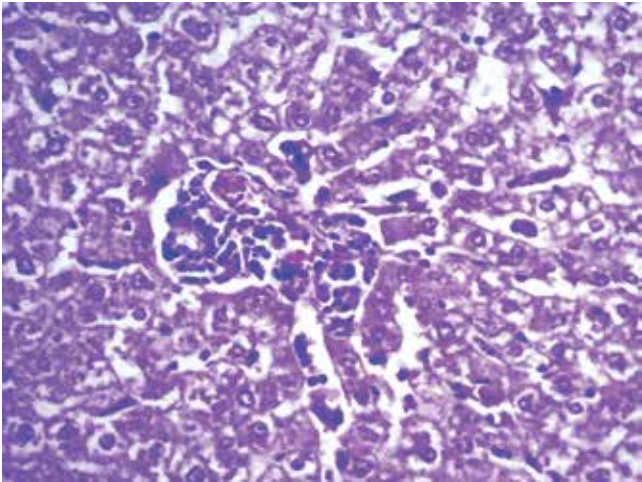


Рис. 2. Препарат печени крысы-самца из опытной группы. Мелкоочаговая мононуклеарная инфильтрация портальных трактов. Выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. A specimen of the liver of a male rat from the experimental group. Small focal mononuclear infiltration of the portal tracts. Severe hydropic degeneration of hepatocytes. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

ацетилаторы изониазида) преобладали признаки цитолитического механизма повреждения печени (более значимое повышение активности АЛТ, выраженная длительность тиопенталового сна, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов с наличием некроза гепатоцитов, венозное полнокровие и отек портальных трактов). У крыс-самцов (медленные ацетилаторы изониазида) установлено значительное повышение содержания билирубинов, активности АСТ и в меньшей степени АЛТ, то есть это признаки смешанного механизма повреждения печени (холестатического и цитолитического). Соответственно полученным различиям по формированию повреждения печени, связанному с применением изониазида в комплексе с ПТП, где ведущим моментом является фенотипическая особенность скорости ацетилирования и образования токсичных метаболитов, необходимо подбирать гепатопротекторы, направленные на защиту гепатоцитов и усиление антитоксической функции печени.

Для профилактики ГТР у впервые выявленных больных туберкулезом, которые будут получать лечение по 1-му режиму химиотерапии, важно проводить определение генотипа по всем ферментам метаболизма ПТП.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюшеева Л. Б. Полифитохол – новый гепатопротектор в клинике туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 21 с.
2. Ванюков М. М. Исследование изменчивости ацетиляторных фенотипов крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1984. – 21 с.
3. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 6. – С. 46-52.
4. Казаков А. В., Можоккина Г. Н., Аксенова В. А., Смердин С. В., Попов С. А., Клевно Н. И., Рагимов А. А., Кузнецов О. Е., Козлов В. В. Влияние генетического полиморфизма генов ферментов, ответственных за биотрансформацию противотуберкулезных препаратов, на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – № 5-6. – С. 20-25.
5. Мишарина М. Е., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б., Лапшин М. С. и др. Содержание продуктов липопероксидации в коре головного мозга у крыс с различными фенотипами микросомального окисления при введении экзогенного глюкокортикоида // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2013. – № 5.
6. Старшинова А. А., Беляева Е. Н., Пантелеев А. М., Павлова М. В. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 63-69.
7. Соколова Г. Б. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... д. м. н. в виде научного доклада. – М., 2000.

REFERENCES

1. Ayusheeva L.B. Polifitokhol – novy gepatoprotektor v klinike tuberkuleza. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Polyphytochole - a new hepatoprotector in the treatment of tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1998. 21 p.
2. Vanyukov M.M. Issledovanie izmenchivosti atsetilyatornykh fenotipov krys. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. [Study of acetylizing phenotypes of rats. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1984. 21 p.
3. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 46-52. (In Russ.)
4. Kazakov A.V., Mozhokina G.N., Aksanova V.A., Smerdin S.V., Popov S.A., Klevno N.I., Ragimov A.A., Kuznetsov O.E., Kozlov V.V. The impact of genetic polymorphism of the enzyme genes responsible for biotransformation of anti-tuberculosis drugs on the risk of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2018, no. 5-6. (In Russ.) pp. 20-25. (In Russ.)
5. Misharina M.E., Tseylikman V.E., Tseylikman O.B., Lapshin M.S. et al. The content of lipid peroxidation products in the cerebral cortex in rats with different phenotypes of microsomal oxidation upon administration of an exogenous glucocorticoid. *Elektronny Nauchny Zhurnal Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2013, no. 5. (In Russ.)
6. Starshinova A.A., Belyaeva E.N., Panteleev A.M., Pavlova M.V. Use of hepatoprotectors during tuberculosis chemotherapy: review of the Russian and international studies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 63-69. (In Russ.)
7. Sokolova G.B. Individualizirovannaya khimioterapiya tuberkuleza legkikh (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie). Dis. d. m. n. v vide nauchnogo doklada. [Personalized chemotherapy of pulmonary tuberculosis (an experimental clinical study). A presentation of Doct. Diss.]. Moscow, 2000.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можоккина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории инфекционной иммунологии,
патологии и биотехнологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Казаков Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отдела туберкулеза у детей и подростков.
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Зюзя Юлия Рашидовна

кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом.
E-mail: zuzaju@mail.ru

Петрова Лариса Юрьевна

кандидат медицинских наук, врач лабораторий
клинической лабораторной диагностики.
Тел.: 8 (495) 681-08-72.
E-mail: Petrova-kld@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Infectious Immunology,
Pathology and Biotechnology.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: mojokina@mail.ru

Aleksey V. Kazakov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Children
and Adolescent Tuberculosis Department.
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru

Yuliya R. Zyuzya

Candidate of Medical Sciences, Morbid Anatomist.
Email: zuzaju@mail.ru

Larisa Yu. Petrova

Candidate of Medical Sciences,
Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics Department.
Phone: +7 (495) 681-08-72.
Email: Petrova-kld@mail.ru

Поступила 6.06.2019

Submitted as of 6.06.2019



Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких

Н. В. СТАВИЦКАЯ¹, И. Г. ФЕЛЬКЕР¹, Е. М. ЖУКОВА¹, А. И. ТЛИФ², Н. П. ДОКТОРОВА³, Д. А. КУДЛАЙ^{4,5}

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

²ТБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ, Москва, РФ

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

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁵ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести многофакторный анализ результатов лечения пациентов с туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ), в том числе при ВИЧ-инфекции, режимы химиотерапии которых включали бедаквлин.

Материалы и методы: в ретроспективном двухцентровом исследовании у 70 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ проведен многофакторный анализ результатов лечения с использованием бедаквлинсодержащего режима химиотерапии.

Результаты: проведенный многофакторный анализ продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость бедаквлинсодержащих режимов химиотерапии при МЛУ/ШЛУ-ТБ, даже несмотря на длительное неэффективное лечение пациентов в прошлом. Пролонгированный прием бедаквилина более 24 нед. не был ассоциирован с высоким уровнем нежелательных побочных реакций. Установлено, что значительный вклад в положительный исход химиотерапии вносило применение циклосерина/тиризидона. Факторами, ассоциированными с худшими исходами лечения, являлись: возраст более 60 лет, наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, алкогольной и/или наркотической зависимости, курение.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, многофакторный анализ, лечение, бедаквлин, химиотерапия

Для цитирования: Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>

The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis

N. V. STAVITSKAYA¹, I. G. FELKER¹, E. M. ZHUKOVA¹, A. I. TLIF², N. P. DOKTOROVA³, D. A. KUDLAY^{4,5}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

ABSTRACT

The objective of the study: to perform the multivariate analysis of treatment outcomes in patients with multiple/extensive drug resistant tuberculosis (MDR/XDR TB), including those with HIV infection, whose chemotherapy regimens included bedaquiline.

Subjects and methods: 70 patients with MDR/XDR TB were enrolled in the retrospective two-center study, the multivariate analysis of treatment outcomes with bedaquiline-containing regimen was carried out.

Results: the performed multivariate analysis demonstrated high efficacy and good tolerability of bedaquiline-containing regimens for MDR/XDR TB treatment even despite the continuous ineffective treatment of patients in the past. The prolonged intake of bedaquiline for more than 24 weeks was not associated with a high level of adverse reactions. It was found that the use of cycloserine/terizidone made a significant contribution to the favorable outcome of chemotherapy. The factors associated with the most unfavorable treatment outcomes were the following: age above 60 years, concurrent chronic obstructive pulmonary disease, alcohol and/or drug addiction, and smoking.

Key words: pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, multivariate analysis, treatment, bedaquiline, chemotherapy

For citations: Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>

Для корреспонденции:

Фелькер Ирина Геннадьевна
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Correspondence:

Irina G. Felker
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

В 2018 г. в мире туберкулезом заболело 10 млн человек, в том числе 500 тыс. человек – туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, из которых 78% – с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Наибольшая доля глобального бремени припала на Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (9%). Показатель успешного лечения МЛУ-ТБ в мире составил лишь 56% [14]. Одним из путей улучшения результатов лечения является применение новых препаратов, одним из которых является бедаквилин, успешно применяемый при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ в мире и Российской Федерации. С 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила бедаквилин в список первоочередных противотуберкулезных препаратов (ПТП) для лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [22]. По данным российских и зарубежных авторов, результаты 24-недельного курса бедаквилина в схеме химиотерапии по критерию прекращения бактериовыделения были сопоставимы и составили 61,5–84,7%, самой высокой эффективности лечения удалось добиться у впервые выявленных пациентов [3, 7, 11, 17, 18, 23]. Пролонгированный прием бедаквилина свыше 24 нед. позволял достичь большей частоты абациллирования и не сопровождался увеличением числа нежелательных реакций (НР) у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [2, 4, 10, 18]. Особенно подчеркивалась значимость влияния пролонгирования приема бедаквилина у пациентов с ШЛУ-ТБ [2, 10]. Исследователи отмечают хорошую переносимость бедаквилинсодержащих схем химиотерапии [5, 7, 11, 16, 21, 24]. Применение бедаквилина у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции показало, что при адекватной антиретровирусной терапии эффективность лечения туберкулеза и частота НР сопоставимы с общепопуляционными данными [1, 9, 19].

Цель исследования: провести многофакторный анализ результатов лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, в том числе при ВИЧ-инфекции, режимы химиотерапии (РХТ) которых включали бедаквилин.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное двуцентровое обсервационное исследование случай-контроль. В исследование включено 70 пациентов из двух учреждений: ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» и ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; туберкулез легких; доказанная МЛУ к фторхинолонам либо ШЛУ МБТ; 4-й или 5-й РХТ туберкулеза с обязательным включением бедаквилина. Критерии исключения: беременность или кормление грудью, наличие абсолютных противопоказаний

для назначения бедаквилина (согласно инструкции). Обследование пациента перед назначением 4-го или 5-го РХТ с бедаквилином обязательно включало ЭКГ с определением скорректированного QTc-интервала. Микробиологическое исследование включало люминесцентную микроскопию мокроты, посевы с выполнением теста на лекарственную чувствительность МБТ на плотных и жидких (ВАСТЕС™ MGIT™ 960) питательных средах, молекулярно-генетические методы выявления МБТ и определения лекарственной устойчивости (Hain Lifescience GenoType MTBDRplus VER 2.0, Hain Lifescience GenoType MTBDRsl VER 2.0). Прекращение бактериовыделения являлось основным критерием оценки эффективности проводимой химиотерапии. Кроме этого, учитывали динамику клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза.

Исход лечения оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [22], при этом исходы «излечен» («cured») и «лечение полностью завершено» («treatment completed») (при условии документированного приема всех положенных доз в течение не более 28 нед. либо приема 85% доз в течение 24 нед.) объединены в исход «эффективное лечение». Исходы лечения «неэффективно» и «умер от туберкулеза» были сгруппированы и проанализированы как «неэффективные».

Статистическая обработка результатов исследования

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для анализа данных применен многофакторный анализ (метод бинарной логит-регрессии). Все статистические тесты выполнены при двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Результаты исследования

Среди включенных в исследование пациентов мужчин было 42/70 (60%), женщин – 28/70 (40%). Поскольку набор пациентов проводился на базе двух лечебных учреждений, то пациенты являлись жителями разных регионов: 40 (57,1%) пациентов – Московской области, 16 (22,9%) – Новосибирской области, по 2 пациента из Красноярского края, Республик Алтай, Тыва и Сахалинской области, по 1 пациенту из Республики Хакасия, Приморского края, Кемеровской, Томской, Амурской и Свердловской областей. Преобладали лица в возрасте до 40 лет – 40 (57,1%) пациентов, средний возраст составил $38,7 \pm 12,5$ года. Подобная половая и возрастная структура сопоставима со структурой больных МЛУ-ТБ по данным литературы [8]. Впервые выявленных пациентов было 22 (31,4%) человека, пациентов, ранее получавших противотуберкулезное лечение, – 48 (68,6%). Первичная

МЛУ возбудителя зарегистрирована у 22 (31,4%) пациентов, приобретенная на предыдущих этапах лечения – у 48 (68,8%) больных.

Наиболее частой формой туберкулеза была инфильтративная – 30/70 (42,8%), фиброзно-кавернозная – у 23 (32,8%) больных, диссеминированная – у 10 (14,4%), туберкулемы – у 5 (7,2%), казеозная пневмония – у 2 (2,8%) пациентов. Преобладали распространенные деструктивные процессы. У 32 (45,7%) пациентов было двустороннее поражение легких. Деструкция легочной ткани была у 64 (91,4%) пациентов.

Сопутствующие заболевания, значимо влияющие на переносимость и эффективность противотуберкулезной химиотерапии, были у 48/70 (68,6%) пациентов, у некоторых пациентов имелось несколько заболеваний. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) была у 23 (32,8%) пациентов, хронические вирусные гепатиты – у 17 (24,3%), ВИЧ-инфекция – у 11 (15,7%), патология сердечно-сосудистой системы – у 9 (12,8%), сахарный диабет 2-го типа – у 4 (5,7%). Синдром алкогольной зависимости был у 22 (31,4%), наркотическая зависимость – у 7 (10%) больных. У всех 7 пациентов, страдающих наркотической зависимостью, были диагностированы ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С.

Бактериовыделение, подтвержденное методами посева на плотных или жидких питательных средах, на момент включения в исследование регистрировалось у всех пациентов. Имели ШЛУ МБТ 36 (51,4%) пациентов.

Формирование режимов химиотерапии

РХТ формировался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [12]: бедаквилин назначался всем пациентам, линезолид (Lzd) (внутрь или внутривенно), циклосерин/теризидон и один из фторхинолонов, к которому сохранена чувствительность МБТ – при отсутствии непереносимости или абсолютных противопоказаний, при прочих равных условиях предпочтение отдавали моксифлоксацину. Эта четырехкомпонентная комбинация была основой РХТ 34 (48,6%) пациентов. Для развертывания 5-6-компонентного РХТ добавляли ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ, при отсутствии таковых назначали азитромицин/кларитромицин, карбапенемы в сочетании с клавулановой кислотой.

Во время лечения НР зарегистрирована у 41 (58,6%; 95%-ный ДИ 46,2-70,2%) пациента, у некоторых из них в разные периоды отмечалось до 3 разновидностей НР. Большинство НР определены как легкие и устранимые; НР III-IV степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE [15] отмечены только у 6 (8,6%) пациентов. Спектр наблюдаемых НР был сопоставим с данными литературы [23] и не менялся при пролонгировании приема бедаквилина более 24 нед. Ассоциируемые с бедаквилином НР имели место у 16 (22,9%; 95%-ный ДИ 13,7-34,4%)

пациентов, их связь с бедаквилином у 13/16 (81,2%) пациентов оценивалась как «возможная» и только у 3/16 (18,8%) пациентов – как «определенная». Только у этих 3/70 (4,3%) пациентов потребовалась отмена бедаквилина в связи с развитием кардиотоксических НР, средняя продолжительность приема препарата у них составила $15,9 \pm 0,4$ нед. Временная или постоянная отмена других ПТП в связи с развитием НР требовалась достоверно чаще ($p < 0,05$) и зарегистрирована у 17 (24,3%; 95%-ный ДИ 14,8-36,0%) пациентов.

Многофакторный анализ эффективности режимов лечения, включающих бедаквилин

Результат лечения больных туберкулезом, как правило, оценивают по завершении курса, реже – этапа лечения. Длительность приема бедаквилина, согласно инструкции [6] и общей мировой практике, ограничивается 24 нед. Поскольку 36 (51,4%) пациентов, включенных в исследование, имели ШЛУ-ТБ, у 11/36 (30,6%) из них прием бедаквилина был продолжен более 24 нед., то есть 11/70 (15,7%) пациентов получили удлинённый срок приема бедаквилина. Такой подход применялся некоторыми авторами [15] и одобрен в последних рекомендациях ВОЗ [22]. У 4/70 (5,7%) пациентов прием бедаквилина был пролонгирован до 48 нед. в связи с невозможностью формирования адекватного режима, а у 1 – до окончания курса химиотерапии.

Стоит отметить, что у 5/70 (7,1%) пациентов продолжительность приема бедаквилина была менее 24 нед., однако, несмотря на это, 3 из них эффективно завершили курс химиотерапии. Исходы курса химиотерапии в этом исследовании представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходы курса химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ ТБ, получавших бедаквилинсодержащий РХТ (n = 70)

Table 1. Treatment outcomes of MDR/XDR TB patients treated with bedaquiline containing regimen (n = 70)

Исход	абс.	%	95%-ный ДИ
Лечение эффективно	43	61,4	49,0-72,8
Лечение не эффективно	6	8,6	3,2-17,7
Отрыв от лечения	2	2,8	0,3-9,9
Умер от туберкулеза	8	11,4	5,1-21,3
Умер не от туберкулеза	2	2,8	0,3-9,9
Выбыл	9	12,9	6,1-23,0
Итого	70	100	

Как видно из табл. 1, эффективность курса химиотерапии в целом составила 61,4% (43/70 пациентов). При этом негативный исход химиотерапии (неэффективное лечение + смерть от туберкулеза) был зарегистрирован у 20% (14/70) больных. Обращает на себя внимание достаточно большая доля пациентов (18,5%; 14/70), эффективность лечения которых не может быть оценена, так как они выбыли

из-под наблюдения фтизиатров (переезд в другие регионы – 12,9%; «отрыв» от лечения – 2,8%; смерть не от туберкулеза – 2,8%). Среди 57 пациентов, завершивших полный курс лечения, исход «эффективное лечение» составил 43/57 (75,4%; 95%-ный ДИ 62,2-85,9%), что сопоставимо с данными других авторов [13, 17, 18, 20].

При анализе эффективности лечения туберкулеза у 11 пациентов с ВИЧ-инфекцией получены следующие данные: у 6 (54,5%) пациентов курс химиотерапии завершен эффективно, 3 (27,3%) – выбыли, у 1 – лечение было неэффективным, 1 пациент умер от туберкулеза. Среди 9 пациентов, завершивших полный курс химиотерапии, у 6 (66,7%) лечение было эффективным.

Анализируя данные о прекращении бактериовыделения как основного критерия эффективности противотуберкулезной терапии, установлено, что абациллирование было достигнуто у 51/70 (72,8%; 95%-ный ДИ 62,4-84,0%) пациента. При этом срок прекращения бактериовыделения (по методу посева) в среднем составил 17,2 ± 14,7 нед. Из 51 пациента, прекратившего бактериовыделение, у 2 – в дальнейшем зарегистрирован «отрыв от лечения», а 6 – выбыли из-под наблюдения.

Для определения факторов, ассоциированных с эффективностью химиотерапии, в исследовании использован метод построения бинарной логистической регрессии. Одним из факторов, ассоциированным с благоприятным исходом лечения, было использование циклосерина/теризидона (Cs/Tzd) в схемах химиотерапии, который получали 52/70 (74,3%) пациента. Присутствие его в схеме увеличивало шансы на эффективное лечение пациентов с ШЛУ МБТ (ОШ = 10,0; 95%-ный ДИ 1,39-71,86; $p = 0,022$).

В сравнении с мужчинами вероятность излечения у женщин была значительно выше. Возраст более 60 лет, длительные сроки заболевания, предшеству-

ющее лечение резервными препаратами снижали вероятность эффективного лечения. Алкоголизм и/или наркомания, а также курение оказали неблагоприятное влияние на результаты терапии. Из всех сопутствующих заболеваний, имевшихся у пациентов, лишь наличие ХОБЛ было ассоциировано с неблагоприятным исходом лечения. Проведенный многофакторный анализ выявил предикторную значимость для эффективного лечения сочетания таких факторов, как применение бедаквилина в комбинации с циклосерином/теризидоном, а также пол и возраст пациента (табл. 2).

НР на химиотерапию зарегистрированы у 10/57 (17,5%) пациентов и не влияли на исход лечения ($p = 0,48$, Pearson Chi-Square).

Использованные схемы химиотерапии были эффективны как среди пациентов с МЛУ и преШЛУ, так и среди пациентов с ШЛУ возбудителя (15/16 (93,8%), 10/14 (71,4%) и 18/27 (66,7%) соответственно, $p = 0,22$; Pearson Chi-Square).

Заключение

Проведенный многофакторный анализ данных продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость бедаквилинсодержащих РХТ при МЛУ/ШЛУ-ТБ, даже несмотря на предшествующее длительное неэффективное лечение. В ходе исследования продемонстрировано, что пролонгированный прием бедаквилина более 24 нед. не был ассоциирован с высоким уровнем НР и показал высокую эффективность химиотерапии в целом среди пациентов с МЛУ-ТБ. Эффективность терапии имеет прямую зависимость как от ряда биосоциальных факторов, так и от включения в схему лечения других ПТП. Значительный вклад в положительный исход бедаквилинсодержащего курса химиотерапии вносило применение циклосерина/тиризидона. Факторами, ассоциированными с неэффективными

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с эффективностью бедаквилинсодержащих режимов химиотерапии при МЛУ/ШЛУ-ТБ легких

Table 2. Factors associated with efficacy of bedaquiline-containing regimens for MDR/XDR pulmonary tuberculosis

Фактор	Число пациентов, абс. (%)		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	эффективное лечение (n = 43)	неэффективное лечение (n = 14)	ОШ (95%-ный ДИ)	p	сОШ (95%-ный ДИ)	p
Женский пол	22 (51,2)	2 (14,3)	6,29 (1,25-31,51)	0,025	3,54 (1,27-9,86)	0,016
Возраст > 60 лет	1 (2,3)	3 (21,4)	0,09 (0,01-0,92)	0,043	0,19 (0,39-0,88)	0,034
Длительность ТБ > 3 лет	12 (27,9)	8 (57,1)	0,29 (0,08-1,00)	0,05	-	-
Предшествовавшее лечение ПТП 2-го ряда	20 (55,6)	10 (90,9)	0,13 (0,02-1,00)	0,05	-	-
Включение Cs/Tzd в схему ХТ	37 (86,0)	6 (42,9)	8,22 (2,1-32,21)	0,003	4,50 (1,75-11,54)	0,002
Наличие ХОБЛ	1 (2,3)	3 (21,4)	0,09 (0,01-0,92)	0,043	-	-
Алкогольная и/или наркотическая зависимость	10 (23,3)	8 (57,1)	0,23 (0,06-0,81)	0,02	-	-
Курение	21 (48,8)	11 (84,6)	0,17 (0,03-0,88)	0,03	-	-

Примечание: сОШ – скорректированное отношение шансов, ХТ – химиотерапия

исходами лечения, являлись: возраст более 60 лет, наличие сопутствующей ХОБЛ, алкогольной и/или наркотической зависимости, курение. Исходы лече-

ния туберкулеза были хуже у мужчин, пациентов с длительным туберкулезным анамнезом и применением ПТП 2-го ряда на предыдущих этапах лечения.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за помощь при наборе материала и подготовке статьи заместителю главного врача по медицинской части ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава РФ Лапыревой Ирине Алексеевне и кандидату медицинских наук, врачу-бактериологу ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Батыршиной Яне Рэмовне

Gratitude. The authors express their deepest gratitude for the help in the collection of materials and compilation of the manuscript to Irina A. Lapyreva, the Deputy Chief Physician for Medical Activities of Moscow Regional Clinical TB Dispensary, the Russian Ministry of Health, and Yana R. Batyrshina, Bacteriologist of the Novosibirsk Tuberculosis Research Institute

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54.
2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.
3. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-16. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15.
4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Дата обращения 20.05.2020 г.).
7. Кондакова М. Н., Хабилов В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновцев А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.
8. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Разина А. Ю., Докторова Н. П. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 138-139.
9. Пирогова Н. Д., Лешок С. Н., Шипунова Л. В., Белобородова Н. Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53-58.
10. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
11. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 49-54. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Fillipov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Chernousova L.N., Bagdasaryan T.R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9-16. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15.
4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
5. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Use guidelines for Sirturo®. Registration number: ЛП-002281. (In Russ.) Epub., Available: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>. (Accessed 20.05.2020).
7. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39-43. (In Russ.)
8. Parolina L.E., Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Razina A.Yu., Doktorova N.P. Clinical efficacy of pulmonary tuberculosis treatment with multiple drug resistance of mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 138-139. (In Russ.)
9. Pirogova N.D., Leshok S.N., Schipunova L.V., Beloborodova N.G. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 53-58. (In Russ.)
10. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)
11. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)

12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М., 2015.
13. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P.1700387.
14. Global tuberculosis report 2019 WHO/CDS/TB/2019.15– Geneva, World Health Organization, 2018. – 283 p.
15. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D., Lachatre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Frechet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – P. 1601799.
16. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 544.
17. Kim J. H., Kwon O. J., Kim Y. S., Park M. S., Hwang S., Shim T. S. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 45-51.
18. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of Bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* – 2019. – Vol 25, № 5. – P. 936-943.
19. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection // *Lancet HIV.* – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. e201-e204.
20. Pym A. S., Diacon A. H., Tang S. J. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 564-574.
21. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G. et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 699-706.
22. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.05.2020).
23. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2013. (Epub.), Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.05.2020).
24. Zhao Y., Fox T., Manning K. et al. Improved treatment outcomes with Bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68, № 9. – P. 1522-1529.
12. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 2015.
13. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 1700387.
14. Global tuberculosis report 2019 WHO/CDS/TB/2019.15, Geneva, World Health Organization, 2018. 283 p.
15. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D., Lachatre M., Marigot-Outtandy D., Bernard C., Veziris N., Robert J., Yazdanpanah Y., Caumes E., Frechet-Jachym M. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, pp. 1601799.
16. Jones J., Mudaly V., Voget J., Naledi T., Maartens G., Cohen K. Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 544.
17. Kim J.H., Kwon O.J., Kim Y.S., Park M.S., Hwang S., Shim T.S. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation. *Respir. Investig.*, 2020, vol. 58, no. 1, pp. 45-51.
18. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of Bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 5, pp. 936-943.
19. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K.E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. e201-e204.
20. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 564-574.
21. Schnippel K., Ndjeka N., Maartens G. et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 9, pp. 699-706.
22. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.05.2020).
23. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.*, 2013, (Epub.), Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0061918/> (Accessed 29.05.2020).
24. Zhao Y., Fox T., Manning K. et al. Improved treatment outcomes with Bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2019, vol. 68, no. 9, pp. 1522-1529.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Ставицкая Наталья Васильевна

доктор медицинских наук,
исполняющая обязанности директора.
Тел.: 8 (383) 203-78-25.
E-mail: director@nsk-niit.ru

Фелькер Ирина Геннадьевна

заведующая научно-организационным отделом.
Тел.: 8 (383) 203-76-91.
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.

Natalia V. Stavitskaya

Doctor of Medical Sciences,
Acting Director.
Phone: +7 (383) 203-78-25.
Email: director@nsk-niit.ru

Irina G. Felker

Head of Scientific Organizational Department.
Phone: +7 (383) 203-76-91.
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Жукова Елена Михайловна

ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8 (383) 203-83-57.

E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Elena M. Zhukova

Leading Researcher.

Phone: +7 (383) 203-83-57.

Email: zhukovaem@ngs.ru

Глиф Асиет Исмаиловна

ГБУЗ МО «Московский областной клинический

противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ,

врач-эндокринолог.

141132, Московская область, Щелковский район,

д. Сукманиха, влад. 1Б.

Тел.: 8 (496) 255-80-28.

E-mail: asena-86@mail.ru

Asiet I. Tlif

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,

Endocrinologist.

1b, Village of Sukmanikha,

Schelkovsky Raion,

Moscow Region, 141132.

Phone: +7 (496) 255-80-28.

Email: asena-86@mail.ru

Докторова Наталья Петровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр фтизиопульмонологии и инфекционных

заболеваний» МЗ РФ,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник.

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

E-mail: drndok@mail.ru

Natalia P. Doktorova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology

and Infectious Diseases,

Candidate of Medical Sciences, Researcher.

Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,

Moscow, 127473

Email: drndok@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ

(Сеченовский университет),

доктор медицинских наук,

профессор кафедры фармакологии Института фармации.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: +7 (499) 248-05-53.

E-mail: D624254@gmail.com

Dmitry A. Kudlay

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

(Sechenov University),

Doctor of Medical Sciences,

Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute.

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Phone: +7 (499) 248-05-53.

Email: D624254@gmail.com

Поступила 26.06.2020

Submitted as of 26.06.2020



Случай саркомы Капоши у больного туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Н. В. КУЗЬМИНА, Н. В. НЕЛИДОВА

БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, РФ

РЕЗЮМЕ

Приведен клинический случай развития саркомы Капоши у пациента с сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции с выраженным снижением Т-клеточного иммунитета, вирусных гепатитов В и С, приверженностью к употреблению наркотических веществ и алкоголя. Также пациент имел низкую приверженность к лечению противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами.

Ключевые слова: туберкулез, саркома Капоши, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Случай саркомы Капоши у больного туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 63-68. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-63-68>

A clinical case of Kaposi sarcoma in a patient with TB/HIV co-infection

N. V. KUZMINA, N. V. NELIDOVA

Surgut State University, Surgut, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of Kaposi sarcoma in a patient with concurrent tuberculosis, HIV infection with severely compromised T-cell immunity, viral hepatitis B and C, and substances and alcohol abuse. Also, the patient had low adherence to treatment with anti-tuberculosis and antiretroviral drugs.

Key words: tuberculosis, Kaposi sarcoma, HIV infection

For citations: Kuzmina N.V., Nelidova N.V. A clinical case of Kaposi sarcoma in a patient with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 7, P. 63-68. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-63-68>

Для корреспонденции:

Кузьмина Наталья Владимировна
E-mail: kuzmina_nv@surgu.ru

Correspondence:

Natalya V. Kuzmina
Email: kuzmina_nv@surgu.ru

Последние десятилетия ВИЧ-инфекция оказывает существенное влияние на распространение туберкулеза в мире [1]. В результате поражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) иммунокомпетентных клеток у больных, помимо туберкулеза, наблюдается развитие СПИД-индикаторных инфекций и новообразований, и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции более чем у половины больных туберкулезом клиническая симптоматика обусловлена и другими вторичными заболеваниями [3].

В числе первых к оппортунистическим заболеваниям при ВИЧ-инфекции отнесена саркома Капоши (СК) [5]. В ходе пандемии ВИЧ-инфекции прослеживается изменение частоты развития СК: в первые годы она встречалась у каждого третьего больного и входила в число самых распространенных СПИД-индикаторных заболеваний, в дальнейшем частота СК снизилась более чем в 10 раз, что объясняется массовым применением антиретровирусной терапии (АРВТ) [2].

Данных о распространенности СК и клинических вариантах ее течения у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации немного [4, 9, 10]. По данным А. С. Подымовой и др., частота выявления СК в Свердловской области за 1998-2015 гг. составила 0,61 на 1 000 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (всего 48 пациентов) [7]. По данным Шахгильдян В. И. и др., среди оппортунистических за-

болеваний у больных ВИЧ-инфекцией на долю СК приходится около 1% [11].

СК является многоочаговой злокачественной опухолью сосудистого происхождения с преимущественным поражением кожных покровов. Заболевание ассоциировано с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8) и характеризуется множественными новообразованиями эндотелиальной природы. Отмечается выраженный полиморфизм высыпаний на коже: наряду с пятнами, папулами, бляшками, опухолевидными образованиями овальной и круглой формы, выявляются многочисленные элементы вытянутой и веретенообразной формы. Относительно частым ранним проявлением СК могут быть узелки сферической или полусферической формы величиной от просыанного зерна до мелкой горошины.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается склонность СК к быстрой генерализации и поражению лимфатических узлов, легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, селезенки. Висцеральные поражения могут быть бессимптомными и выявляются лишь при эндоскопическом, рентгенологическом и других исследованиях, а также на аутопсии [6]. При генерализованной форме и поражении лимфатических узлов СК может осложняться лимфедемой (нарастающим отеком мягких тканей пораженной области), чаще нижних конечностей, лица и наружных половых органов [5, 8].

Так как в практике фтизиатра СК встречается не часто, то приводим одно из наших клинических наблюдений сочетания туберкулеза, СК, гепатитов В и С у пациента с ВИЧ-инфекцией.

Пациент С. (41 год) поступил в КУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский клинический противотуберкулезный диспансер» 13.04.2018 г. с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, периодическое повышение температуры тела до 38,0-38,5°C, кашель со слизисто-гнойной мокротой, кожные высыпания по всему телу в виде темно-багровых пятен диаметром от 0,5 до 1,0 см, приподнятых над уровнем кожи и умеренно зудящих, периодический зуд верхних век.

Из анамнеза заболевания установлено: хронический вирусный гепатит С диагностирован в 1996 г., ВИЧ-инфекция – в 2015 г. Туберкулез легких [диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ(+)] впервые выявлен 25.12.2017 г. во время пребывания пациента в пенитенциарном учреждении. Начато лечение по 1-му режиму химиотерапии в интенсивной фазе, получено всего 58 доз. После освобождения в феврале 2018 г. пациент прервал лечение, на обследование не являлся.

Из анамнеза жизни известно, что при флюорографическом исследовании органов грудной клетки в феврале 2016 г. патологии не выявлено. Контакт с больным туберкулезом возможен в местах лишения свободы, где пациент находился дважды (с 2002 по 2011 г. и с 2016 по 2018 г.). Постоянного места жительства на момент обращения в противотуберкулезный диспансер не имел, по профессии электросварщик, не работает. В центре Анти-СПИД наблюдался нерегулярно, приверженности к АРВТ нет. Из вредных привычек отмечает курение в течение 15 лет, периодическое употребление алкоголя и наркотических веществ.

За 2 мес. до обращения в противотуберкулезный диспансер отметил появление кашля со слизисто-гнойной мокротой, быструю утомляемость, потливость, нарастание усталости, высыпания на коже. При дообследовании 13.04.2018 г. подтвержден ранее выставленный диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ(+), 1А группа диспансерного учета, ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний. Предположено развитие СК. Больной госпитализирован в специализированное отделение для лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, ориентирован в месте и времени. Критика к заболеванию снижена. Индекс массы тела – 21,5. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Кожные покровы бледной окраски, обычной температуры и влажности. На коже по всему телу имеются полиморфные элементы, представленные пятнистыми и узелковыми высыпаниями вытянутой формы, размером от 0,5 × 1 см до 1 × 4 см, фиолетово-красного, красновато-коричневого цвета,

с гладкой поверхностью (рис. 1), узел на верхнем веке правого глаза.



Рис. 1. Пациент С., 41 год. Кожные элементы у больного на передней поверхности туловища при поступлении

Fig. 1. Patient С., 41 years old. Skin lesions in the patient on the anterior surface of the body upon admission to hospital

На верхних и нижних конечностях высыпания расположены по ходу лимфатических сосудов и представлены инфильтративно-бляшечными элементами синюшно-багрового цвета.

На коже ладоней и тыла стоп видны (рис. 2) темно-коричневые пятна, мелкие атрофические рубцы на месте разрешившихся изъязвлений и до 10 плотных округлой формы безболезненных узлов с четкими границами темно-красного цвета размером до горошины. На коже подошв визуализируются продольные сплошные инфильтрированные бляшки с гладкой поверхностью темно-красного цвета размером 4 × 10 см, единичные небольшие мягкие опухоли на ножке находятся под пальцами стоп. В области голеностопных суставов с переходом на латеральные поверхности стоп отмечаются конгломераты плотных безболезненных опухолей с



Рис. 2. Пациент С., 41 год. Кожные элементы на ладони при поступлении

Fig. 2. Patient С., 41 years old. Skin lesions on the palm upon admission to hospital

гладкой поверхностью, насыщенно-красного цвета, величиной с ладонь. На слизистой оболочке полости рта и твердого неба определяется тестоватой консистенции инфильтрация фиолетового цвета с очаговым белесоватым налетом на поверхности.

Пальпируются мелкие безболезненные надключичные, подключичные, подмышечные лимфоузлы, единичные увеличенные до 1,0 см в диаметре лимфоузлы шейной и паховой групп.

Грудная клетка правильной формы. Дыхание в легких везикулярное, выслушиваются единичные сухие хрипы в верхних отделах. Частота дыхательных движений – 18 в 1 мин. Границы сердца не изменены, пульс 84 в 1 мин, ритмичен, достаточного наполнения. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, плотной консистенции, край чувствительный, ровный, умеренно болезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом раздражения брюшины нет. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез достаточный в течение суток, адекватный уровню выпитой жидкости. Периферических отеков нет. Стул оформленный, 1 раз в сутки. Функции тазовых органов контролирует.

В отделении при поступлении выполнено стандартное обследование.

Общий анализ крови: лейкоциты – $2,98 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,32 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 126 г/л, СОЭ – 37 мм/ч, эозинофилы – 0%, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, сегментоядерные нейтрофилы – 70%, лимфоциты – 18%, моноциты – 7%.

Биохимический анализ крови: АСТ – 62 ед/л, АЛТ – 128 ед/л, общий белок – 68,6 г/л.

Общий анализ мочи – без патологии.

Анализ крови на гепатиты В и С положительны.

Иммунограмма: $CD4^+$ – $0,008 \times 10^9$ /л, вирусная нагрузка – 2 040 000 коп/мл.

Исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии при поступлении: кислотоустойчивые микобактерии – отр., методом полимеразной цепной реакции ДНК МБТ не обнаружено. При бактериологическом исследовании на жидких и плотных питательных средах получен рост МБТ с сохраненной чувствительностью ко всем противотуберкулезным препаратам.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): в S_2 правого легкого – единичный очаг, в S_6 правого легкого – отграниченные мелкие очаги. Пневматизация, васкуляризация легочной ткани не изменены. Просветы крупных бронхов хорошо визуализируются, прослеживаются до сегментарных. Корни легких не расширены, структурны. Плевральные листки ровные, четкие. Паракостальная плевра не изменена. Диафрагма расположена обычно, синусы плевры свободные. Средостение не расширено, анатомическое соотно-

шение органов правильное. Лимфатические узлы не увеличены (рис. 3).

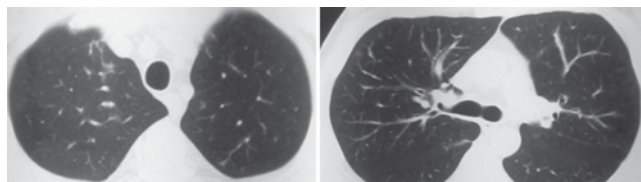


Рис. 3. Пациент С., 41 год. КТ ОГК при поступлении. В S_2 правого легкого единичный очаг. В S_6 правого легкого мелкие очаги

Fig. 3. Patient С., 41 years old. Chest CT by admission A single focus is visualized in S_2 . Minor foci are visualized in S_6 .

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости отмечены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, признаки гепатомегалии. Выполненные электрокардиография и спирометрия патологии не выявили.

Проведены консультации специалистов.

Консультация дерматолога: СК? Рекомендовано проведение биопсии для верификации диагноза.

Консультация психиатра-нарколога: наркотическая зависимость от нескольких психоактивных веществ.

Консультация инфекциониста: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, прогрессирование на фоне нерегулярного приема АРВТ. В20.0. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Хронический вирусный гепатит В минимальной степени активности. Генерализованная лимфоаденопатия. СК.

Для уточнения клинического диагноза после получения информированного согласия пациента произведена биопсия кожи с патологическими элементами на туловище, правой кисти, правой стопе. При гистологическом исследовании: в сетчатом слое дермы видны периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоидных элементов, гистиоцитов и плазмочитов, очаги пролиферации веретеновидных клеток в виде тяжей, переплетающихся в различных направлениях, с формированием узлов различного размера. Имеются мелкие пролиферирующие тонкостенные сосуды. В части узлов – очаговая лейкоцитарная инфильтрация. Заключение: морфологическая картина биоптата не противоречит диагнозу СК.

С учетом клинико-лабораторных и гистологических данных установлен диагноз: опухолевая СК, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией.

В отделении назначена специфическая терапия по поводу туберкулеза легких: 1-й режим химиотерапии (изониазид – 0,6 г, рифампицин – 0,6 г, этамбутол – 1,2 г, пиразинамид – 1,5 г); гепатопротекторы. По рекомендации врача-инфекциониста проводилась АРВТ: амвирен – 0,3 г, тенофовир – 0,3 г, симанод – 0,4 г.

Пациент очень часто пропускал прием противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, употреблял алкоголь, психоактивные вещества, в связи с чем неоднократно консультирован психиатром-наркологом, психотерапевтом, клиническим психологом.

Через 3 нед. с момента поступления у пациента появились жалобы на болезненные образования и отечность правой стопы. При осмотре кожные покровы стоп физиологической окраски, теплые на ощупь. Правая стопа отечна. Пульсация артерий на стопах отчетливая во всех доступных точках. По подошвенной поверхности правой стопы и в IV межпальцевом промежутке определяются множественные кожные утолщения овальной формы синюшного цвета размером от 0,5 до 2,5 см. При пальпации образования плотные, болезненные, несмещаемые. Сателлитов и очагов отсева нет. Трофических и чувствительных расстройств не выявлено. Опорная функция стопы не нарушена. Пациенту выполнены КТ стопы (заключение: картина аневризмальной костной кисты, островка остеосклероза пяточной кости) и ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей (заключение: гемодинамически значимой клапанной недостаточности подкожных и глубоких вен нижних конечностей и признаков тромбоза подкожных и глубоких вен нижних конечностей с обеих сторон не выявлено). Установлено осложнение СК – лимфедема мягких тканей правой стопы. Больному по рекомендации инфекциониста дополнительно к антиретровирусной и противотуберкулезной терапии назначены ацикловир 1,0 г и полисорб. На фоне лечения отмечен временный положительный эффект в виде уменьшения отека стопы, кожного зуда, уменьшения в размерах некоторых узлов.

В легких через 2 мес. приема противотуберкулезных препаратов достигнута слабоположительная динамика по КТ ОГК в виде рассасывания и уплотнения некоторых очагов. После получения 90 доз по интенсивной фазе 1-го режима противотуберкулезной терапии на фоне АРВТ, учитывая низкий иммунный статус, тяжелую сопутствующую патологию, низкую приверженность пациента к лечению, решено продлить интенсивную фазу до 150 доз. Также решено повторить курс ацикловира, но на этом фоне лимфедема прогрессировала, состояние пациента ухудшалось. Сначала появился отек век обоих глаз с резким сужением глазных щелей, затем отек всего лица (рис. 4), мошонки, усилился отек правой стопы. Развился слизисто-гнойный конъюнктивит.

Больному выполнено УЗИ мошонки 09.10.2018 г. (УЗ-признаки орхита правого яичка, округлого образования правого яичка, орхоэпидидимита левого яичка, округлого образования левого яичка), УЗИ мягких тканей лица 14.10.2018 г. (УЗИ-картина характерна для воспалительных изменений околоушной железы справа, отека мягких тканей орбит).



Рис. 4. Пациент С., 41 год. Развитие лимфедемы лица и шеи (снимок от 15.10.2018 г.)

Fig. 4. Patient С., 41 years old. Development of lymphedema of the face and neck (Photo as of 15.10.2018)

Вновь появился кашель со слизистой мокротой, прогрессировали одышка, потеря массы тела (на 5 кг в течение месяца). Аускультативно определялись крепитирующие хрипы в средних отделах обоих легких. КТ ОГК (15.10.2018 г.) демонстрировала уже отрицательную динамику в виде увеличения количества очагов в обоих легких, появления в средней и нижней долях правого легкого множественных центрилобулярных очагов, перибронхиальной инфильтрации, гидроторакса справа (рис. 5). Уровень CD4-лимфоцитов оставался крайне низким (от 15.10.2018 г. – $0,009 \times 10^9/\text{л}$).

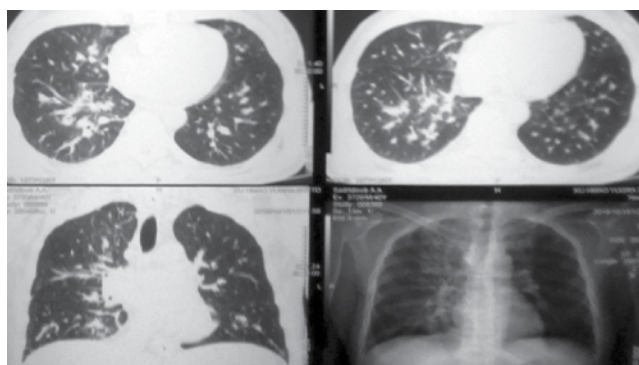


Рис. 5. Пациент С., 41 год. Компьютерная томография органов грудной клетки через 7 мес. наблюдения (описание в тексте)

Fig. 5. Patient С., 41 years old. Chest computed tomography in 7 months of follow-up (described in the text)

Проведенное исследование мокроты: пневмоцисты и МБТ не выявлены. По тяжести состояния фибробронхоскопия или открытая биопсия легкого для подтверждения бронхолегочного распространения СК не выполнялась.

Смерть больного наступила 10.11.2018 г.

Заключительный клинический диагноз

Основное комбинированное заболевание: болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением множествен-

ных инфекций – диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации, МБТ(+), генерализованная СК, орофарингеальный кандидоз.

Фоновое заболевание: пагубное употребление наркотических веществ и алкоголя.

Осложнения основного заболевания: синдром полиорганной недостаточности. Дыхательная недостаточность 2-3-й ст. Вторичная анемия тяжелой степени тяжести. Вторичная тромбоцитопения. Гипопротеинемия.

Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Хронический вирусный гепатит минимальной степени активности. Гидроцеле с обеих сторон. Отек полового члена.

При патолого-анатомическом вскрытии выявлены серозно-геморрагический отек легких, отек головного мозга, тяжелая дистрофия и некроз канальцевого эпителия почек, дистрофия гепатоцитов. Под серозной оболочкой тощей и подвздошной кишки и на разрезе в толще миокарда обнаружены единичные просовидные образования размером 1-2-3 мм белесоватого цвета. При макроскопическом исследовании правое легкое пониженной воздушности, плотной консистенции, плевральные листки

справа и слева утолщены с фиброзными спайками. По всем легочным полям очаги сливного казеозного некроза размером от 0,5 до 2,5 см. При гистологическом исследовании легких в ряде участков обнаруживаются обширные участки казеозного некроза, сливающиеся между собой, с наличием по периферии эпителиоидно-клеточной инфильтрации. Сопоставление заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов показало их полное совпадение.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует этапы развития сочетанной патологии туберкулез и СК у больного ВИЧ-инфекцией с выраженным снижением показателей Т-клеточного иммунитета, наличием парентеральных вирусных гепатитов В и С, приверженностью к употреблению наркотических веществ и алкоголя. На этом фоне при низкой приверженности к лечению у пациента отмечены прогрессирование и генерализация туберкулеза, генерализация СК, развитие ее осложнения в виде лимфедемы различной локализации, формирование синдрома полиорганной недостаточности, что и привело к летальному исходу.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Синицын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18.
2. Дашук А. М., Куцевляк Л. О. Клинические особенности саркомы Капоши у больных ВИЧ/СПИД-инфекцией // Актуальные проблемы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД-инфекции: материалы конференции, посвященной 125-летию проф. Попова И. С., Харьков, 20 октября 2016 г. – Харьков, 2016. – С. 195-205.
3. Зими́на В. Н., Васильева И. А., Кравченко А. В., Зюзю Ю. Р., Самойлова А. Г. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 3-10.
4. Иоанниди Е. А., Макарова И. В., Осипов А. В. Клиническая характеристика саркомы Капоши у больных ВИЧ/СПИД на фоне антиретровирусной терапии с учетом особенностей иммунного статуса // Вестник ВолГМУ. – 2018. – № 1 (65). – С. 91-93.
5. Казанцева К. В., Молочков А. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Прокофьев А. А., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 1. – С. 7-15.
6. Назарова О. И. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных и наркозависимых лиц (эпидемиологические и иммунологические аспекты): дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2006. – 166 с.
7. Подымова А. С., Прожерин С. В., Рямова Е. П. СПИД-ассоциированная саркома Капоши в регионе с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – № 4. – С. 9-14.
8. Рассохин В. В., Крестянинова А. Р. Саркома Капоши. Диагностика и лечение // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 114-124.
9. Ренев В. Д., Лиознов Д. А., Леонова О. Н., Некрасова А. В., Антонова Т. В. Клинико-лабораторная характеристика больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 53-57.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinitsyn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.)
2. Daschuk A.M., Kutsevlyak L.O. *Clinical specific features of Kaposi sarcoma in HIV/AIDS patients. Aktualnye problemy dermatologii, venerologii i VICH/SPID-infektsii: materialy konferentsii, posvyaschennoy 125-letiyu prof. Popova I.S.* [Topical Issues of Dermatology, Venereology and HIV / AIDS infection: Materials of the conference dedicated to the 125th anniversary of prof. Popova I.S.]. October 20, 2016, Kharkov, 2016, pp. 195-205. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Samoylova A.G. Diagnostics of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 3-10. (In Russ.)
4. Ioannidi E.A., Makarova I.V., Osipov A.V. Clinical characteristics of Kaposi sarcoma in HIV/AIDS patients treated with antiretroviral therapy with consideration of the immune status. *Vestn. VolgGMU*, 2018, no. 1 (65), pp. 91-93. (In Russ.)
5. Kazantseva K.V., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Prokofiev A.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V. Kaposi sarcoma: pathogenesis, symptoms, diagnostics and contemporary principles of treatment. *Ros. Journ. Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2015, no. 1, pp. 7-15. (In Russ.)
6. Nazarova O.I. *Opportunistic infections in HIV-infected patients and drug users (epidemiological and immunological aspects). Diss. kand. med. nauk.* [Opportunistic infections in HIV infected patients and drug users (epidemiological and immunological aspects). Cand. Diss.]. Omsk, 2006, 166 p.
7. Podymova A.S., Prozherin S.V., Ryamova E.P. AIDS-associated Kaposi sarcoma in the region with a high prevalence of HIV infection. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 2016, no. 4, pp. 9-14. (In Russ.)
8. Rassokhin V. V., Krestyaninova A. R. Kaposi sarcoma. Diagnostics and treatment. *Prakticheskaya Onkologiya*, 2012, vol. 13, no. 2, pp. 114-124. (In Russ.)
9. Renev V.D., Lioznov D.A., Leonova O.N., Nekrasova A.V., Antonova T.V. Clinical and laboratory characteristics of patients with HIV infection with newly diagnosed Kaposi sarcoma. *Journal Infektologii*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 53-57. (In Russ.)

10. Савченко С. В., Пысина М. Р., Тихонов В. В., Алексеев А. Ю., Гавар И. В., Морозова А. С. Экспертная оценка причин смерти ВИЧ-инфицированных по данным судебно-медицинских аутопсий // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 42-47.
11. Шахгильдян В. И., Ядрихинская М. С., Сафонова А. П., Домонова Э. А., Шипулина О. Ю., Альварес-Фигероа М. В., Долгова Е. А., Тишкевич О. А. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 1. – С. 24-30.
10. Savchenko S.V., Pysina M.R., Tikhonov V.V., Alekseev A.Yu., Gavar I.V., Morozova A.S. Expert assessment of the causes of death of HIV-infected according to forensic autopsies. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2013, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)
11. Shakhgildyan V.I., Yadrikhinskaya M.S., Safonova A.P., Domonova E.A., Shipulina O.Yu., Alvares-Figeroa M.V., Dolgova E.A., Tishkevich O.A. The structure of HIV-associated diseases and modern approaches to their laboratory diagnosis in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2015, no. 1, pp. 24-30. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Сургутский государственный университет,
628412, ХМАО – Югра, г. Сургут, просп. Ленина, д. 1.*

Кузьмина Наталья Владимировна
профессор кафедры многопрофильной клинической
подготовки.
E-mail: Kuzmina_nv@surgu.ru

Нелидова Наталья Владимировна
доцент кафедры многопрофильной клинической
подготовки.
E-mail: nelidova_nv@surgu.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Surgut State University,
1, Lenina Ave., Surgut, KhMAO – Yugra, 628412.*

Natalia V. Kuzmina
Professor of Department for Multiple Discipline Clinical
Training.
Email: Kuzmina_nv@surgu.ru

Natalia V. Nelidova
Associate Professor of Department for Multiple Discipline
Clinical Training.
Email: nelidova_nv@surgu.ru

Поступила 27.11.2019

Submitted as of 27.11.2019

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

- Новый механизм действия
- Высокая бактерицидная активность
- Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- Сокращение длительности лечения
- Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013