

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 99

3
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- 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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — №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. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — №1. — С.10–15.

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99
3
2021

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 кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ЛОВACHEVA 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

ОВСЯНКИНА 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, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», 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. 99

3

2021

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 Phthiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthiologists' 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 of Pharmacology Department of Pharmacy
Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

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

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

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:

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

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 99, № 3, 2021

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 через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

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: «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписано в печать: 31 марта 2021 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 99, no. 3, 2021

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 Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

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

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science 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 Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Signed to print: march 31, 2021

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.

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

«День белого цветка» и наследие Роберта Коха в музейных коллекциях <i>Тутурская М. С.</i>	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19 <i>Барышникова Л. А., Набаева М. Н., Военова Н. А., Логинова Н. А., Сиротко И. И.</i>	12
Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19 <i>Михеев А. В., Афтаева Е. В., Назакова С. С., Зиновьева З. В., Гаврикова И. Н.</i>	18
Нозологическая структура респираторных заболеваний с выделением доли ВИЧ-позитивных пациентов в пульмонологическом отделении больницы <i>Дубровская И. И., Пузырева Л. В., Янина О. А., Лобастов А. Ю., Диденко Н. Е., Друзенко А. В.</i>	23
Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью <i>Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петранова И. Ю., Юхименко Н. В.</i>	29
Сосудистая жесткость и альбуминурия как маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с хронической обструктивной болезнью легких <i>Бакина А. А., Павленко В. И., Нарышкина С. В.</i>	34
К вопросу о формировании очага туберкулезной инфекции в медицинских организациях общего профиля <i>Репина О. В., Голубкова А. А., Подгаева В. А.</i>	41
Комплексное лечение туберкулезного спондилита с краткосрочной предоперационной противотуберкулезной терапией <i>Голка Г. Г., Веснин В. В., Бурлана В. В., Фадеев О. Г., Олейник А. А.</i>	46
Современные аспекты туберкулеза у детей в отсутствие вакцинации БЦЖ <i>Кондакова М. Н., Агафонова А. С., Захарова О. П., Новалева Р. Г., Елькин А. В., Хабилов В. В.</i>	53
ОБЗОР	
Особенности обмена железа при туберкулезе <i>Абдуллаев Р. Ю., Номиссарова О. Г., Терентьева О. Р.</i>	58

ANNIVERSARY

White Flower Day and Robert Koch's legacy in museum collections <i>Tutorskaya M.S.</i>	7
---	---

ORIGINAL ARTICLES

Organization of activities of TB medical units in the context of the COVID-19 pandemic <i>Baryshnikova L.A., Kabaeva M.N., Voekova N.A., Loginova N.A., Sirotko I.I.</i>	12
Spontaneous pneumothorax as a complication of lung injury due to COVID-19 <i>Mikheev A.V., Aftaeva E.V., Kazakova S.S., Zinovieva Z.V., Gavrikova I.N.</i>	18
The nosological structure of respiratory diseases in the pulmonology in-patient unit specifying the proportion of HIV positive patients <i>Dubrovskaya I.I., Puzyreva L.V., Yanina O.A., Lobastov A.Yu., Didenko N.E., Druzenko A.V.</i> ..	23
Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis <i>Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V.</i>	29
Arterial stiffness and albuminuria as markers of endothelial dysfunction in those with chronic obstructive pulmonary disease <i>Bakina A.A., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V.</i>	34
On the formation of the center of tuberculosis infection in general medical units <i>Repina O.V., Golubkova A.A., Podgaeva V.A.</i>	41
Comprehensive treatment of tuberculous spondylitis with short course pre-operative anti-tuberculosis therapy <i>Golka G.G., Vesnin V.V., Burlaka V.V., Fadeev O.G., Oleynik A.A.</i>	46
Contemporary aspects of tuberculosis in children without BCG vaccination <i>Kondakova M.N., Agafonova A.S., Zakharova O.P., Kovaleva R.G., Elkin A.V., Khabirov V.V.</i> ..	53
REVIEW	
Specific parameters of iron metabolism in tuberculosis <i>Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Terentieva O.R.</i>	58

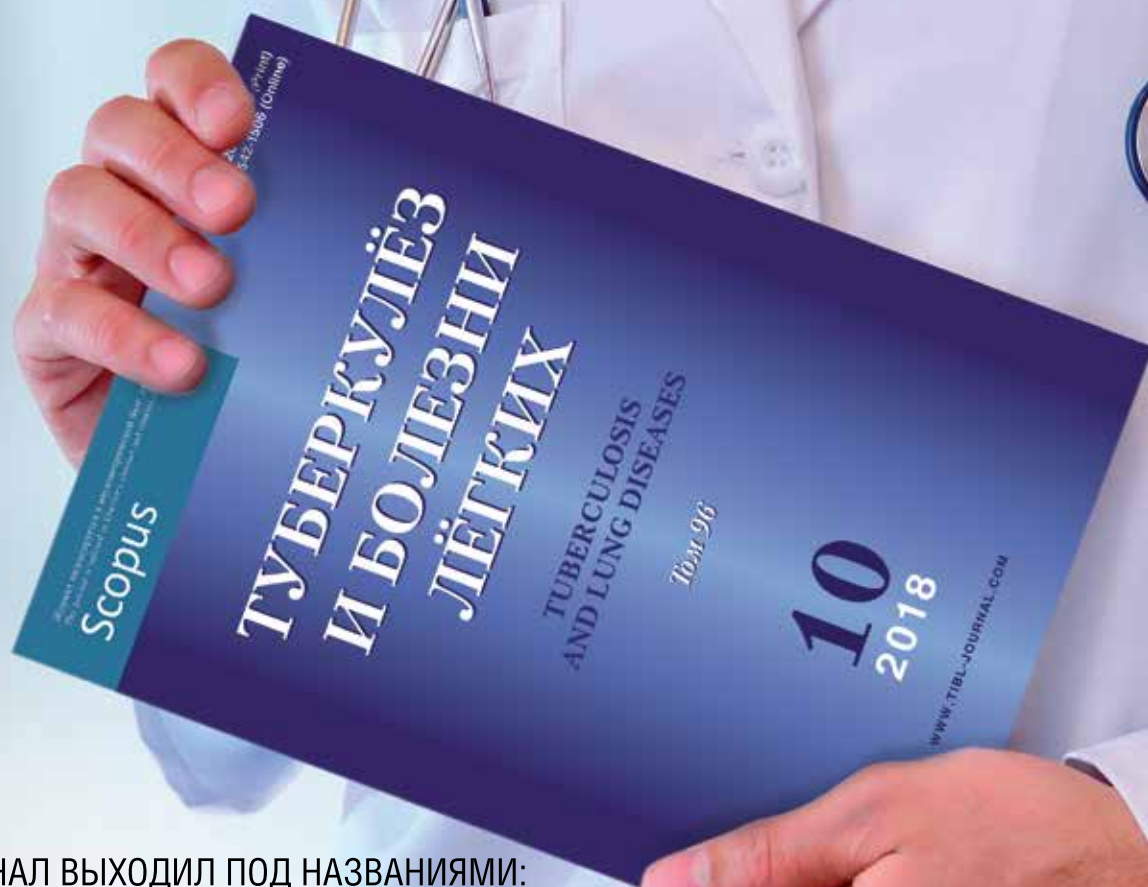
ЖУРНАЛ

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:

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- 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



«День белого цветка» и наследие Роберта Коха в музейных коллекциях

М. С. ТУТОРСКАЯ

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается история Всемирного дня борьбы с туберкулезом, а также история сохранения наследия Роберта Коха в России и Европе; 24 марта 1882 г. Роберт Кох изложил результаты своих исследований этиологии туберкулеза. Эти изыскания сделали возможными диагностику и лечение «белой чумы», которая остается самой смертоносной инфекцией в мире, с которой не может сравниться ни холера, ни малярия, ни СПИД, ни COVID-19.

Ключевые слова: Всемирный день борьбы с туберкулезом, Роберт Кох, «День белого цветка», медицинский музей

Для цитирования: Тutorskaya M. S. «День белого цветка» и наследие Роберта Коха в музейных коллекциях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 7-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-7-11>

White Flower Day and Robert Koch's legacy in museum collections

M. S. TUTORSKAYA

N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article tells the history of World Tuberculosis Day as well as the history of preserving the heritage of Robert Koch in Russia and Europe. On March 24, 1882, Robert Koch presented the results of his research on the etiology of tuberculosis. This research has made it possible to diagnose and treat the "white plague" which remains the deadliest infection in the world still killing more people than cholera, malaria, AIDS, and COVID-19.

Key words: World Tuberculosis Day, Robert Koch, White Flower Day, medical museum

For citations: Tutorskaya M.S. White Flower Day and Robert Koch's legacy in museum collections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 7-11. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-7-11>

Для корреспонденции:

Тutorskaya Мария Сергеевна
E-mail: gratcheva@gmail.com

Correspondence:

Maria S. Tutorskaya
Email: gratcheva@gmail.com

В настоящее время Всемирный день борьбы с туберкулезом отмечается 24 марта. Эта дата была предложена в 1982 г. Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких¹ в рамках мероприятий по празднованию столетней годовщины выступления Роберта Коха с докладом «Этиология туберкулеза» [9]. Около десятилетия спустя Всемирный день борьбы с туберкулезом был официально признан ежегодным мероприятием Всемирной ассамблеи здравоохранения Всемирной организации здравоохранения и Организации Объединенных Наций.

В России «Туберкулезный день» впервые праздновался 110 лет назад, в 1911 г. Однако он проводился не 24 марта, а 20 апреля – в день открытия Всероссийской лиги борьбы с туберкулезом. Мероприятия этого дня были организованы членами Секции по борьбе с туберкулезом в Москве и ее окрестностях московского отдела Русского общества охранения народного здравия и Санкт-Петербургского общества борьбы с бугорчаткой.

Ежегодное проведение «Туберкулезного дня» было предложено А. А. Владимировым на первом собрании Всероссийской лиги по борьбе с туберкулезом [4]. В задачи праздника входила как просве-

дительская деятельность, так и сбор средств. Общим собранием секции была утверждена следующая программа: продажа белого цветка, бесплатные лекции о туберкулезе, бесплатная раздача просветительских листов. Были напечатаны 1 000 больших плакатов, 22 000 маленьких, афиши мероприятий и 100 000 листов для бесплатной раздачи.

Большие плакаты (рис. 1) были развешаны по городу, на учреждениях, театрах, магазинах и уличных столбах, маленькие расклеивались в транспорте. Доход от проведения праздника составил 67 214 руб. 07 коп. Эти средства было решено потратить на расширение первой бесплатной амбулатории, создание и содержание второй бесплатной лечебницы и амбулатории в Москве, а также на постройку подмосковного санатория для больных туберкулезом. Кроме того, деньги были выделены на питание больных, раздачу одежды и дальнейшую просветительскую деятельность.

С 17 по 23 апреля 1911 г. в московских газетах печатались рекламные объявления и статьи о цели проведения «Дня белого цветка», о туберкулезе и борьбе с ним. Статьи в газетах «Русское слово», «Русские ведомости» и «Московские ведомости» были частью обширной просветительской про-

¹ Союз был основан на Парижской мирной конференции в 1920 г. Представители от России не были приглашены на конференцию и не вступили в союз.



Рис. 1. Секция по борьбе с туберкулезом. 20 апреля. Купите цветок ромашки. Плакат 1911 г. из коллекции Российского музея медицины

Fig. 1. Tuberculosis control section. April 20. Please buy a chamomile. The poster as of 1911 from the collection of the Russian Medicine Museum

граммы. Значительные сборы и массовое участие в мероприятии людей самых разных слоев общества обсуждалось как на медицинских съездах, так и в прессе. Впрочем, не обходилось и без казусов. В «Русских ведомостях» отмечали, что на адрес редакции стали приходить письма с вопросами о том, как правильно использовать купленные искусственные цветы в лечебных целях – оказалось, что некоторые покупатели приобретали их в качестве лекарства, а не как символ борьбы с «бичом человечества» [6].

В 1912, 1913 и 1914 г. к проведению «Дня белого цветка» присоединялись все новые отделения Лиги по борьбе с туберкулезом. Они проводились не только в Москве и Петербурге, но и по всей стране: в Крыму, в Саратове, Уфе и других городах Российской империи собиралась «народная лепта», читались лекции и печатались статьи и просветительские материалы (рис. 2).

С началом Первой мировой войны деятельность Лиги и ее секций велась в неразрывной связи с военными событиями. Были организованы лазареты для раненых и туберкулезных воинов, а в приютах-колониях были предоставлены места для детей туберкулезных воинов.



Рис. 2. Уфимский отдел Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом. Плакат 1912 г. из коллекции Российского музея медицины

Fig. 2. Ufa Department of All-Russia Tuberculosis Control League. The poster as of 1912 from the collection of the Russian Medicine Museum

Несмотря на то что во время Первой мировой войны, революции и Гражданской войны в России «Туберкулезные дни» практически не проводились, традиция сохранялась и в последующие годы [1]. А. А. Владимиров, предложивший организовать первый «День белой ромашки» в 1911 г., один из основателей Лиги по борьбе с туберкулезом, стал одним из организаторов советского здравоохранения и директором Государственного института экспериментальной медицины в Ленинграде. З. П. Соловьев, бывший секретарем Лиги, стал заместителем Н. А. Семашко – народного комиссара здравоохранения РСФСР. Председатель Лиги А. А. Воробьев стал директором Государственного туберкулезного института, созданного в 1921 г. В 1920-е годы «Дни белой ромашки» получили название «Туберкулезные трехдневники» и отмечались повсеместно (рис. 3).

Мероприятия, которые проводились и проводятся в этот день сейчас, как и вся направленность деятельности противотуберкулезных служб и институтов, неразрывно связаны с работами по



Рис. 3. К 5-му «Дню белой ромашки» 20 апреля 1915 г. Плакат 1915 г. из коллекции Российского музея медицины

Fig. 3. On the 5th White Flower Day as of April 20, 1915. The poster as of 1915 from the collection of the Russian Medicine Museum

исследованию туберкулеза, которые проводил Роберт Кох (1843-1910), удостоенный Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1905 г. Премия была присуждена ему «за исследования и открытия, касающиеся туберкулеза».

Одним из первых, кто предложил его кандидатуру, был Илья Мечников [11]. Еще в 1901 г., когда присуждалась первая подобная премия, он номинировал Коха за «работы по малярии и более ранние работы по сибирской язве, холере и туберкулезу». Всего с 1901 по 1906 г. было сделано 60 номинаций на его имя. Коха рекомендовали Адольф фон Штрюмпель и Карл Флюгге – профессора Вроцлавского университета, Карл Френкель, Карл Вернике и Вильгельм Ру из университета Галле, а также Эмиль Крепелин из Мюнхенского университета. В качестве основания для присуждения премии они отмечали заслуги Коха в бактериологии в целом, его исследования по сибирской язве, туберкулезу, тифу, холере, малярии и тропическим заболеваниям и практическое применение этих исследований.

Несмотря на то что из российских университетов номинаций на имя Коха не поступало – почти все они были поданы за И. П. Павлова² – за работой Коха пристально следили врачи Российской империи. Его работы по исследованию туберкулеза переводились на русский язык и обсуждались на страницах специализированных журналов и на съездах врачей. Они называли туберкулез «новый Карфаген», который должен быть разрушен, «белая чума» и «пролетарская болезнь». После создания Робертом Кохом туберкулина (или кохина, как его называли на рубеже веков) в 1890 г. «настало время паломничества как больных, так и врачей в Берлин» [5]. В этом «паломничестве» участвовало немало российских врачей: Недригайлов Виктор Иванович (1865-1923), Владимир Александрович (1862-1942), Попов Михаил Федорович (1854-1922), Мари Николай Николаевич (1858-1921), Исаев Василий Исаевич (1854-1911), Шульц Галина Карловна (1839-1917) [7]. Они были командированы или отправлялись в поездку на собственные средства для изучения нового метода

² Иван Петрович Павлов получил премию годом раньше, в 1904 г., «за работу по физиологии пищеварения».

лечения туберкулеза и приобретения «Koch'ой лимфы» для дальнейших исследований в собственных клиниках. Разочарование в этом методе лечения заставило врачей, да и самого Коха, обратить внимание на уже существовавшие и хорошо зарекомендовавшие себя методы лечения и профилактики.

В Нобелевской лекции Роберт Кох утверждал, что успешная борьба с туберкулезом складывается из внедрения учета заболеваемости, обустройства больниц, санаториев и социальных центров, а также информирования людей об опасности туберкулеза (в популярных статьях, на лекциях и выставках) [10]. В настоящее время профилактика распространения туберкулеза по-прежнему основывается на лечении, учете и информировании населения об этой болезни. Кох, называя больницы, санатории и социальные центры тяжелой артиллерией в борьбе с туберкулезом, подчеркивал, однако, что необходимы также популярные статьи, лекции и выставки, средства, поддерживающие у всех слоев общества живой интерес к борьбе с туберкулезом.

Первый мемориал Роберта Коха был создан в Германии, в прусском Королевском институте инфекционных заболеваний, которым Кох руководил с момента его создания в 1891 г. и до 1904 г. Роберт Кох был сторонником кремации, вопрос о целесообразности которой активно обсуждался на гигиенических конференциях и выставках, например в Турине в 1880 г. и в Берлине в 1883 г. Кох, как и Рудольф Вирхов, выступал за кремацию, в качестве профилактики распространения эпидемий холеры в 1890-е годы и завещал кремировать свое тело. Георг Гаффки, бывший директором института в 1910 г. и ученик Коха, обратился к министру по «канцелярским, образовательным и медицинским вопросам» с прошением передать прах Коха в институт; 4 декабря 1910 г. прах был перенесен в мавзолей, созданный на средства сотрудников института, коллег и друзей Роберта Коха в новом здании института на Доротеенштрассе. В 1912 г., в год тридцатилетия открытия туберкулезной палочки, институт был переименован в «Королевский институт инфекционных заболеваний имени Роберта Коха». В 1913 г. в прилегающем к мавзолею помещении был открыт музей. Он был расширен в 1960 г. в честь 50-летия со дня смерти Коха и обновлен в 2017 г. [12]. Еще один музей Коха был расположен в здании Королевского университета в Берлине³ в районе Митте. В 1960 г. музей был открыт в помещении, прилегающем к залу, в котором Роберт Кох представил свой доклад «Этиология туберкулеза» Берлинскому физиологическому обществу 24 марта 1882 г. В музее были представлены около 300 предметов, которые были изначально переданы Хедвиг Фрейберг, второй женой Коха, в Бранденбургский музей: свидетельство о рождении, дипломы, фотографии и письма, микроскоп 1880 г., подарки, охотничьи трофеи и

сертификат на присуждение Нобелевской премии 1905 г. К сожалению, музей был закрыт в 2009 г., а его фонды переданы в архив Берлинского университета Гумбольдта.

В России наследие Роберта Коха и история борьбы с туберкулезом, а также материалы по его профилактике представлены в Российском музее медицины в Москве, в Военно-медицинском музее и Музее гигиены в Санкт-Петербурге, в музеях туберкулезных больниц, санаториев и диспансеров [3]. В 2006 г. к 100-летию детского санатория – реабилитационного центра «Детские Дюны» в Сестрорецке, в котором с 1906 г. лечили детей, больных различными формами туберкулеза, была организована постоянная экспозиция фотографий учреждения. В 2007 г. был открыт музей Магаданского областного противотуберкулезного диспансера № 2 в поселке Дебин. В музее представлены исторические документы больницы, а также копии документов и фотографий писателя В. Т. Шаламова. В ноябре 2016 г. в Областной туберкулезной больнице № 3 г. Магнитогорска был открыт Музей фтизиатрической службы. Его экспозиция охватывает как общие вопросы истории изучения, диагностики и лечения туберкулеза, так и создания фтизиатрической службы Магнитогорска. Особое место в вышеперечисленных учреждениях занимает коллекция научного музея истории Центрального НИИ туберкулеза в Москве [2]. Музей был создан к 70-летию института и открыт 11 марта 1991 г. В его основе лежат материалы, посвященные Роберту Коху, плакаты Всероссийской лиги по борьбе с туберкулезом, а также экспонаты передвижных выставок, которые организовывал Ф. М. Блюменталь в начале XX в.

Музейные экспозиции, публикации в профессиональной литературе и в средствах массовой информации, мероприятия, приуроченные ко Всемирному дню борьбы с туберкулезом, – все это остается важными факторами ликвидации туберкулеза. Изыскания Роберта Коха сделали возможным диагностику «белой чумы», которая остается самой смертоносной инфекцией в мире, [8] с которой не может сравниться ни холера, ни малярия, ни СПИД, ни COVID-19.

Во многих медицинских журналах 24 марта 2020 г. вышли статьи, посвященные сравнительному анализу эпидемий туберкулеза и новой коронавирусной инфекции. Статья «Борьба с двумя пандемиями: призыв во Всемирный день борьбы с туберкулезом», опубликованная в журнале *Lancet*, начиналась следующими словами: «Мы столкнулись с беспрецедентной пандемией. Четверть населения мира инфицирована. С 2020 по 2021 г. заболеют еще 10 миллионов человек, 3 миллиона больных не будут диагностированы и не получат помощь. Более 1 миллиона – в основном самые уязвимые – умрут. Это не о COVID-19. Это о туберкулезе» [13]. Подобные воззвания были и в других журналах.

³ В настоящее время комплекс зданий Королевского университета в Берлине носит название «Форум Роберта Коха».

Указывалось, что для улучшения диагностики и лечения как COVID-19, так и туберкулеза необходимы исследования и инвестиции в системы здравоо-

охранения, преодоление стигматизации болезни и обеспечение равноправного доступа к медицинской помощи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорышева И. В., Шерстнева Е. В. Организация Наркомздравом РСФСР борьбы с социальными болезнями в 20-е годы XX века // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 243-246.
2. Капков Л. П. Неизвестные страницы истории организации советской фтизиатрической службы (продолжение) // Пробл. туб. – 2006. – № 2. – С. 54-58.
3. Пашков К. А., Чиж Н. В. Реестр Медицинских музеев России 2014. – М.: Совет по развитию историко-медицинских музеев при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. – 2014.
4. Первый туберкулезный день в Москве 1911 г. Секция по борьбе с туберкулезом в Москве и ее окрестностях Московское отделение Русского общества охранения нар. здоровья. М., 1912.
5. Прохоров П. Н. Биологические основы медицины. Вып. 1-3. – СПб.: В. И. Базилевский, 1896-1899. – 3 т. – С. 7.
6. Русские ведомости, – 21 апреля 1911 г. – С. 4.
7. Хан Х. Глобальная угроза инфекций и Роберт Кох, основатель медицинской микробиологии и ученый с мировым именем // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 6-17.
8. Alagna R., Besozzi G., Codecasa L., Gori A., Migliori G., Raviglione M., Cirillo D. Celebrating World Tuberculosis Day at the time of COVID-19 // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, № 4.
9. Koch R. Die Ätiologie der Tuberkulose (1882). In: Robert Koch. Klassische Texte der Wissenschaft. Springer Spektrum. – 2018. – Berlin. – Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56454-7_4.
10. Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1905/koch/lecture/>. Пер. с англ. Турской М. С. (дата обращения: 15.02.2020).
11. Nomination Database. Nomination for Nobel Prize in Physiology or Medicine. URL: <https://old.nobelprize.org/nomination/archive/show.php?id=6707> (дата обращения: 15.02.2020).
12. Rki.de. 2020. Rki - Museum And Mausoleum - Museum At The Robert Koch Institute. URL: https://www.rki.de/EN/Content/Institute/Museum_Mausoleum/museum_en.html (дата обращения: 15.02.2020).
13. Wingfield T. Cuevas L. E., MacPherson P., Millington K. A., Squire S. B. Tackling two pandemics: a plea on World Tuberculosis Day // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 536-538.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Турская Мария Сергеевна

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко»,
старший научный сотрудник.
105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 917-78-34.
E-mail: gratcheva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5635-6207>

REFERENCES

1. Egorysheva I.V., Sherstneva E.V. Organization by NarKomZdrav RSFSR to combat social diseases in the 20s of the twentieth century. *Problemy Sotsialnoy Gigeny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2018, vol. 26, no. 4, pp. 243-246. (In Russ.)
2. Kapkov L.P. The unknown pages of the history about organization of Soviet Tuberculosis Control Services. (continuation). *Probl. Tub.*, 2006, no. 2, pp. 54-58. (In Russ.)
3. Pashkov K.A., Chizh N.V. *Reyestr Meditsinskih muzeyev Rossii 2014*. [Register of Medical Museums of Russia 2014]. Moscow, Sovet Po Razvitiyu Istoriko-Meditsinskih Muzeyev Pri Ministerstve Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii Publ., 2014.
4. *Pervy tuberkulezny den v Moskve 1911 g. Sektsiya po borbe s tuberkulezom v Moskve i yeye okrestnostyakh Moskovskoye otdeleniye Russkogo obschestva okhraneniya nar. zdoraviya*. [The first Tuberculosis Day in Moscow, 1911. Section for tuberculosis control in Moscow and its environs. Moscow Branch of the Russian Society for People's Health Protection]. Moscow, 1912.
5. Prokhorov P.N. *Biologicheskiye osnovy meditsiny*. [Biological bases of medicine]. Iss. no. 1-3, St. Petersburg, V.I. Bazilevskiy, 1896-1899, vol. 3, pp. 7.
6. *Russkiye Vedomosti* [Russian News]. April 21, 1911, pp. 4.
7. Khan Kh. The global threat of infections and Robert Koch as a founder of medical microbiology and world-famous scientist. *Meditsinsky Alyans*, 2016, no. 3, pp. 6-17. (In Russ.)
8. Alagna R., Besozzi G., Codecasa L., Gori A., Migliori G., Raviglione M., Cirillo D. Celebrating World Tuberculosis Day at the time of COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 4.
9. Koch R. Die Ätiologie der Tuberkulose (1882). In: Robert Koch. *Klassische Texte der Wissenschaft*. Springer Spektrum. 2018, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56454-7_4.
10. Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1905/koch/lecture/>. Transl. from English by M.S. Turskaya. Accessed 15.02.2020.
11. Nomination Database. Nomination for Nobel Prize in Physiology or Medicine. Available: <https://old.nobelprize.org/nomination/archive/show.php?id=6707> (Accessed: 15.02.2020).
12. Rki.de. 2020. Rki, Museum And Mausoleum, Museum At The Robert Koch Institute. Available: https://www.rki.de/EN/Content/Institute/Museum_Mausoleum/museum_en.html (Accessed: 15.02.2020).
13. Wingfield T. Cuevas L.E., MacPherson P., Millington K.A., Squire S.B. Tackling two pandemics: a plea on World Tuberculosis Day. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, vol. 8, no. 6, pp. 536-538.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Maria S. Turskaya

N.A. Semashko National Research Institute of Public Health,
Senior Researcher.
12, Bd. 1, Vorontsovo Pole St.,
Moscow, 105064.
Phone: +7 (495) 917-78-34.
Email: gratcheva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5635-6207>



Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19

Л. А. БАРЫШНИКОВА², М. Н. КАБАЕВА², Н. А. ВОЕКОВА², Н. А. ЛОГИНОВА², И. И. СИРОТКО¹

¹Министерство здравоохранения Самарской области, г. Самара, РФ

²ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова», г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализирована организация работы ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова» в 2020 г. Разработан алгоритм обследования пациентов на COVID-19 при направлении в туберкулезное отделение. Изучены все случаи новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных туберкулезом в Самарской области в 2020 г. ($n = 31$). Меры инфекционной безопасности: организованы отдельные фильтр-боксы для сотрудников и пациентов в каждом структурном подразделении; выделены два наблюдательных отделения в зависимости от формы оказания медицинской помощи. Обследование пациентов на COVID-19 перед госпитализацией в туберкулезный стационар проводилось методом полимеразной цепной реакции при оказании медицинской помощи в плановой форме, экспресс-методом определения иммуноглобулинов М и G – при оказании помощи в неотложной/экстренной форме. Из 30 случаев прижизненного выявления сочетанной патологии (туберкулез + COVID-19) в 56,7% (17 человек) лечение COVID-19 осуществлялось в условиях стационара для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией, в 43,3% (13 человек) – амбулаторно, летальность составила 1/30 (3,33%).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, туберкулез, медицинская организация, меры инфекционной безопасности

Для цитирования: Барышникова Л. А., Кабаева М. Н., Воекова Н. А., Логинова Н. А., Сиротко И. И. Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 12-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17>

Organization of activities of TB medical units in the context of the COVID-19 pandemic

L. A. BARYSHNIKOVA², M. N. KABAIEVA², N. A. VOEKOVA², N. A. LOGINOVA², I. I. SIROTKO¹

¹Ministry of Health of Samara Region, Samara, Russia

²N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

ABSTRACT

The article analyzes the organization of work of N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary in 2020. The special procedure has been developed for COVID-19 tests in patients referred to TB department. All cases of the new coronavirus infection (COVID-19) in tuberculosis patients that occurred in the Samara region in 2020 ($n = 31$) were studied. Infection control activities are the following: separate filter boxes have been provided for personnel and patients in each department; two observational departments have been organized where patients are admitted depending on the type of medical care. The polymerase chain reaction has been used to examine patients for COVID-19 before admission to TB hospital for planned medical care, and express tests for immunoglobulins M and G have been used when patients were admitted in an emergency. Of the 30 cases of intravital detection of concurrent infections (tuberculosis + COVID-19), in 56.7% (17 people), COVID-19 was treated in the in-patient unit specializing in treatment of the new coronavirus infection, and in 43.3% (13 people), treatment was outpatient; lethality made 1/30 (3.33%).

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, tuberculosis, medical units, infection control measures

For citations: Baryshnikova L.A., Kabaeva M.N., Voeikova N.A., Loginova N.A., Sirotko I.I. Organization of activities of TB medical units in the context of the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 12-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17>

Для корреспонденции:

Барышникова Лада Анатольевна
E-mail: barishnikovalada@yandex.ru

Correspondence:

Lada A. Baryshnikova
Email: barishnikovalada@yandex.ru

Начавшееся в мире в 2019 г. распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), объявленное Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 г. [14], захватило и территорию Российской Федерации. Появилось много статей и обзоров по особенностям этиологии, патогенеза, диагностики и подходов к лечению COVID-19 [1, 4, 10, 13]. Оценены промежуточные итоги эпидемического процесса COVID-19 в Российской Федерации с января по июнь 2020 г. [11]. Пандемия COVID-19 оказывает существенное влияние на различные сферы здравоохранения, так как лечебные учреждения без принятия определенных мер становятся местами распростране-

ния инфекции. Делается вывод о необходимости соблюдения строгих мер инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях [2, 10, 12]. Требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность в РФ, регламентированы санитарным законодательством [5-7]. В 2020 г. были изданы новые документы в части санитарно-эпидемиологических правил [8] и временного порядка организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения COVID-19 [9].

Цель исследования: изучить возможности мер инфекционной безопасности в отношении COVID-19 при осуществлении деятельности противотуберку-

лезной медицинской организации, в том числе путем внедрения алгоритма обследования пациентов на COVID-19 при направлении на стационарное лечение по поводу туберкулеза.

Материал и методы

На первом этапе проанализирована организация работы ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова» (СОКПТД) в 2020 г. по предупреждению внутрибольничного распространения COVID-19. На втором этапе ретроспективно сплошным методом изучены все случаи COVID-19 в 2020 г. ($n = 31$) среди всех больных туберкулезом в Самарской области. Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных статистических методов [3].

Результаты исследования

В состав СОКПТД входит 13 структурных подразделений, расположенных в 5 городах Самарской области, из них 9 в областном центре – г. Самаре. В СОКПТД оказывается специализированная медицинская помощь по профилю «фтизиатрия» в амбулаторных и стационарных условиях. Круглосуточный коечный фонд СОКПТД составляет 930 коек: 4 отделения в г. Самаре, 4 отделения в других городах области (гг. Новокуйбышевск, Чапаевск, Отрадный, Похвистнево). Кроме того, в структуре СОКПТД имеется дневной стационар для взрослых на 75 коек и стационар на дому для взрослых на 75 коек, дневной стационар на 15 коек для детей. В условиях пандемии COVID-19 обеспечение инфекционной безопасности в каждом структурном подразделении СОКПТД с унифицированными требованиями к ее эффективности потребовало принятия управленческих и организационных решений и организации постоянного контроля их исполнения. Так, в марте 2020 г. в СОКПТД разработан локальный нормативный акт – приказ «Об организации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Данным приказом регламентирована организация оказания специализированной медицинской помощи в СОКПТД взрослым и детям в амбулаторных и стационарных условиях. Основными задачами являлись: предупреждение заноса в стационарные отделения возбудителя COVID-19 SARS-CoV-2 при поступлении пациентов; предупреждение распространения SARS-CoV-2 среди пациентов, уже находящихся на лечении; предупреждение заноса SARS-CoV-2 сотрудниками учреждения. В соответствии с данными задачами были определены и реализованы дополнительные меры инфекционной безопасности.

Дополнительные меры инфекционной безопасности для предупреждения заноса SARS-CoV-2

поступающими пациентами. Для оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях прием пациентов в каждом структурном подразделении организован через фильтр-бокс отдельно для взрослых и детей независимо от цели и кратности визита. Для работы в фильтр-боксе определены сотрудники, обеспеченные средствами индивидуальной защиты в установленном порядке. На этапе фильтр-бокса у каждого пациента осуществляется сбор расширенного эпидемического анамнеза (данные о посещении других стран/субъектов РФ, контактов с температурающими больными и больными с COVID-19, наличии температуры в течение последних 14 дней) и проводится термометрия. Данные заносятся в журнал приема в фильтр-боксе. При наличии у пациента повышенной температуры тела и/или неблагополучного эпидемического анамнеза пациент остается в фильтр-боксе, где осуществляется дальнейший осмотр и даются рекомендации в соответствии с имеющимися показаниями и общим состоянием пациента. Информация передается в обязательном порядке в поликлинику общей лечебной сети по месту проживания пациента.

Для оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара прием пациентов осуществляется в каждом стационарном отделении в приемном покое через организованный фильтр-бокс – палату с возможностью изолированного размещения пациента. Внутри СОКПТД определена маршрутизация для взрослых пациентов с туберкулезом в зависимости от формы необходимой медицинской помощи: отдельно для пациентов, госпитализируемых в плановом порядке и имеющих показания для неотложной госпитализации. Из имеющихся стационарных отделений для взрослых в СОКПТД выделены, соответственно, два обсервационных отделения.

Плановая госпитализация осуществляется в первое обсервационное отделение после предварительного амбулаторного обследования на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (мазок из носоглотки/ротоглотки). Для этого организована выездная бригада для забора материала на дому, что уменьшает число контактов пациентов. При получении положительного результата на SARS-CoV-2 информация передается в учреждение общей лечебной сети и принимается совместное решение о дальнейшей тактике лечения пациента с COVID-19 (стационарное инфекционное отделение или амбулаторные условия).

Неотложная госпитализация осуществляется во второе обсервационное отделение после предварительного обследования на COVID-19 по наличию в сыворотке крови иммуноглобулинов М и G (иммунохроматографический качественный экспресс-метод, с временем получения результата не более 30 мин). При выявлении положительного результата пациент размещается в фильтр-боксе приемного покоя стационарного отделения, где

проводится консультация врача-инфекциониста и при необходимости дообследование (метод ПЦР на SARS-CoV-2, количественное определение иммуноглобулинов М и G, рентгенологический метод), определяются условия дальнейшего лечения.

Госпитализация детей осуществляется в плановом порядке после предварительного обследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР (мазок из носоглотки/ротоглотки). Госпитализация детей в СОКПТД по неотложным и экстренным показаниям за анализируемый период не осуществлялась. Госпитализация законных представителей детей для ухода за ребенком также осуществляется при наличии обследования методом ПЦР на SARS-CoV-2. Для вновь госпитализированных детей выделены наблюдательные палаты, в которых ребенок находится в течение 14 дней.

Алгоритм обследования пациентов на COVID-19 при направлении в специализированный стационар для лечения туберкулеза представлен на рисунке.

Для оперативной госпитализации пациентов, имеющих неотложные/экстренные показания, в СОКПТД на базе самого крупного стационара организованы круглосуточные дистанционные консультации врача-фтизиатра в режиме 24/7 и подготовлено информационное письмо для медицинских организаций, подведомственных министерству здравоохранения Самарской области. Врачи любой специальности, в том числе скорой

медицинской помощи, госпиталей для больных с COVID-19 имеют возможность в круглосуточном режиме связаться с врачом-фтизиатром при подозрении на заболевание пациента туберкулезом. Врач-фтизиатр, используя региональные информационные ресурсы, осуществляет сбор анамнеза у пациента и просмотр медицинских изображений, в том числе рентгенологических данных компьютерной томографии грудной клетки (единый областной архив медицинских изображений «Комета»). По результатам консультации врач-фтизиатр оформляет медицинское заключение и формулирует наличие/отсутствие показаний к госпитализации в туберкулезное отделение СОКПТД.

Дополнительные меры инфекционной безопасности для предупреждения COVID-19 у пациентов, находящихся на лечении туберкулеза. Осуществляется термометрия у пациентов, находящихся на стационарном лечении с круглосуточным пребыванием. При возникновении повышения температуры тела пациент переводится в отдельную палату, за ним устанавливается тщательное наблюдение, при наличии показаний проводится обследование на COVID-19 с консультацией врача-инфекциониста и последующим решением вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента и месте его лечения. Осуществлен запрет на перемещение пациентов за пределы территории стационарного отделения, на посещение пациентов родственниками.

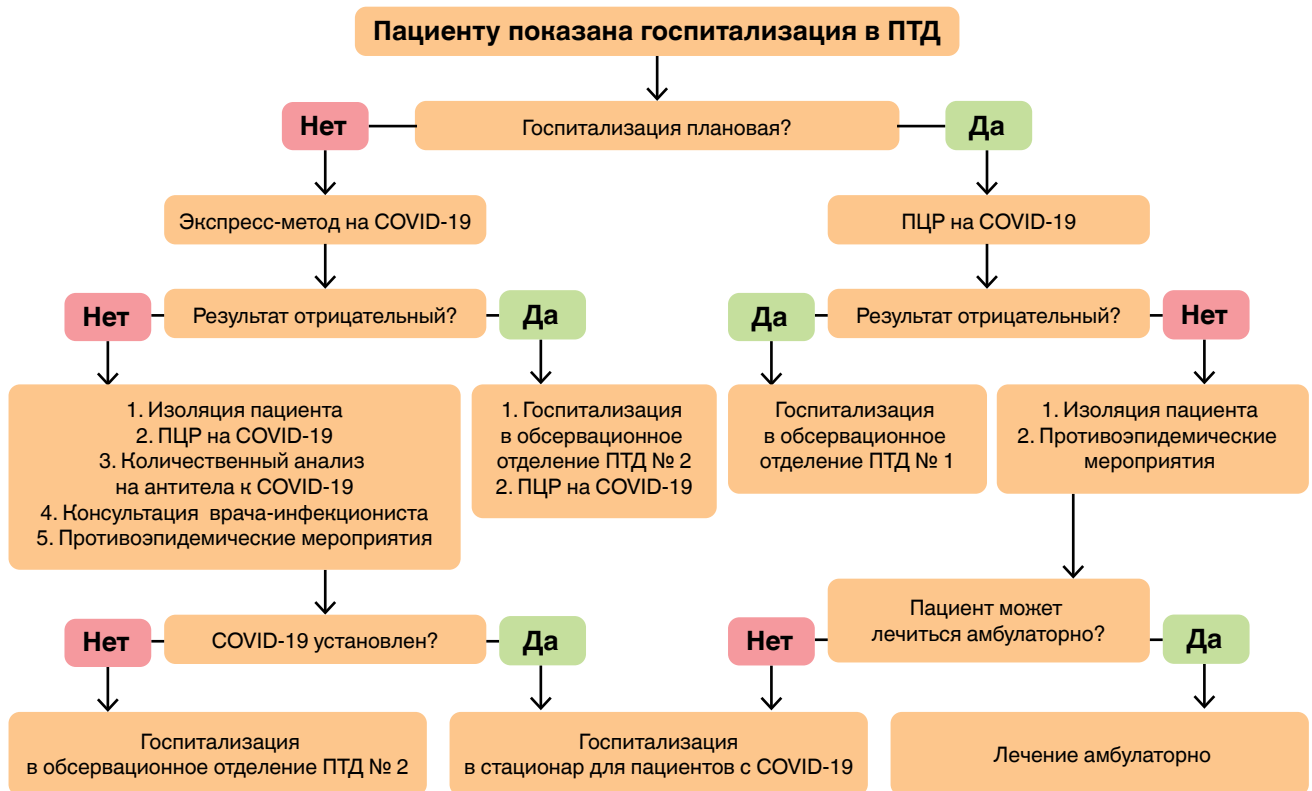


Рис. Алгоритм обследования пациентов на COVID-19 при направлении в стационар противотуберкулезного диспансера (ПТД)

Fig. Procedure for examining patients for COVID-19 when referred to the hospital of TB dispensary (TBD)

Работа дневного стационара для взрослых и детей в СОКПТД переведена на посещения пациентов на дому выездной бригадой медицинских работников дневного стационара и стационара на дому.

Дополнительные меры инфекционной безопасности для предупреждения заноса сотрудниками вируса SARS-CoV-2 в отделения. В каждом структурном подразделении СОКПТД организован для сотрудников отдельный вход с отдельным фильтр-боксом. В фильтр-боксе проводятся измерение температуры тела и сбор информации о самочувствии каждого сотрудника в начале рабочей смены. Данные заносятся в журнал фильтр-бокса для сотрудников. При выявлении у сотрудника повышенной температуры тела или нарушении самочувствия информация передается руководителю структурного подразделения, сотрудник к работе не допускается, ему дается рекомендация обратиться за медицинской помощью по месту жительства. Термометрия у сотрудников проводится также в середине и в конце рабочего дня. У сотрудников, возвращающихся к работе после временной нетрудоспособности, учитывается информация о результатах обследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР. При отсутствии данного обследования сотрудникам проводится обследование на COVID-19 экспресс-методом. При получении положительного результата на наличие иммуноглобулинов М сотруднику дается рекомендация обратиться за медицинской помощью для решения вопроса о допуске к работе.

Изменен формат проведения рабочих совещаний в структурных подразделениях. Еженедельный режим изменен на ежедневный, совещания проводятся дистанционно с использованием средств видеосвязи по защищенному каналу. В ежедневную повестку внесен вопрос кадрового обеспечения подразделения (наличие сотрудников на рабочих местах, число заболевших сотрудников, результаты работы фильтр-боксов, оказание медицинской помощи сотрудникам и др.). В отделе кадров анализируется информация о сотрудниках, вернувшихся из отпуска, командировок. С декабря 2020 г. организована работа по проведению вакцинации сотрудников СОКПТД против COVID-19.

Результаты анализа случаев заболевания COVID-19 больных туберкулезом. Всего в 2020 г. в Самарской области зарегистрирован 31 случай заболевания COVID-19 пациентов с туберкулезом. Мужчин было 21 (67,7%), женщин – 10 (32,3%). Первые 3 случая выявлены в мае 2020 г., затем 4 случая в июне, 1 – в июле, 0 – в августе, 3 – в сентябре, 6 – в октябре, 5 – в ноябре, 9 – в декабре. Таким образом, несмотря на небольшое количество случаев, динамика регистрации по месяцам соответствовала общей эпидемической ситуации COVID-19 в стране – после первой волны весной отмечено уменьшение числа больных в летний период и увеличение числа больных во вторую волну с осени.

Максимальное число – 9 больных туберкулезом – заболело COVID-19 в декабре 2020 г.

Из 31 случая 1 (3,2%) – установлен посмертно (прижизненных медицинских сведений нет), 30 (96,8%) случаев – прижизненно. Прижизненное выявление COVID-19 у 21/30 (67,7%) пациента с туберкулезом произошло при направлении их на стационарное (18 человек) или санаторно-курортное (3 человека) лечение. Таким образом было обеспечено предупреждение заноса новой коронавирусной инфекции в специализированные отделения с круглосуточным пребыванием пациентов. У остальных 9 пациентов с туберкулезом COVID-19 был выявлен при разных обстоятельствах. Обследована в поликлинике общей лечебной сети в связи с респираторными жалобами 1 пациентка, после получения положительного результата на SARS-CoV-2 госпитализирована в стационар для пациентов с COVID-19. У 4 пациентов, нуждавшихся в оказании медицинской помощи в неотложной форме, COVID-19 был выявлен в обсервационном отделении туберкулезного стационара. Они все переведены в стационар для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. Еще в 4 случаях COVID-19 выявлен во время прохождения стационарного лечения, пациенты обследованы в связи с появлением клинических симптомов (изменение самочувствия, повышение температуры тела, нарушение обоняния): 2 случая – в стационаре СОКПТД, 2 случая – в других медицинских организациях. По 2 случаям выявления COVID-19 во время стационарного лечения в СОКПТД проведены эпидемиологические расследования в установленном порядке. Случаи выявлены в октябре и в декабре 2020 г. в разных структурных подразделениях. Источники инфицирования SARS-CoV-2 в обоих случаях не установлены.

Таким образом, из 31 пациента с туберкулезом, заболевших COVID-19, было 27 (87,1%) пациентов, которые могли быть распространителями SARS-CoV-2 в стационаре СОКПТД, но 25/27 (92,6%) были своевременно изолированы благодаря противоэпидемическим мерам при госпитализации.

Из 30 пациентов с туберкулезом и прижизненно установленным диагнозом COVID-19 17 (56,7%) человек прошли лечение в стационаре для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией, умер 1 (3,33%). Показанием для госпитализации явилось: общее состояние средней тяжести или тяжелое и наличие/отсутствие выделения МБТ. В амбулаторных условиях 13/30 человек наблюдались или получали лечение по поводу COVID-19, исход заболевания – выздоровление. Решение о лечении в амбулаторных условиях принималось при удовлетворительном общем состоянии пациента и отсутствии выделения МБТ. Таким образом, из 30 пациентов с сочетанной патологией 29 (96,7%) выздоровели от COVID-19.

Заключение

В связи с пандемией COVID-19 в СОКПТД были предприняты организационные и управленческие решения для реализации дополнительных мер инфекционной безопасности. Основными мерами явились: организация фильтр-боксов для пациентов в каждом подразделении; определение маршрутизации при госпитализации пациентов в обсервационные отделения раздельно для госпитализаций в плановом порядке и по неотложным показаниям; дифференцированный подход к обследованию пациентов на COVID-19 при помощи метода ПЦР (для плановой госпитализации) и экспресс-метода определения иммуноглобулинов М и G (при госпитализации по неотложным показаниям); формирование бригады для обследования на COVID-19 в

амбулаторных условиях; разработка мероприятий контроля состояния здоровья сотрудников (отдельные фильтр-боксы, проведение совещаний в режиме видеоселекторов, контроль обследования на COVID-19 после временной нетрудоспособности, вакцинация). Выявление COVID-19 у больных туберкулезом происходило в 70,9% случаев при обследовании на амбулаторном этапе методом ПЦР. Пациенты, госпитализируемые по неотложным показаниям, обследованы при помощи экспресс-тестов с определением иммуноглобулинов М и G. Из 31 пациента с туберкулезом, заболевших COVID-19, было 27 (87,1%) пациентов, которые могли быть распространителями SARS-CoV-2 в стационаре СОКПТД, но 25/27 (92,6%) были своевременно изолированы благодаря противоэпидемическим мерам при госпитализации.

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. 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. – № 4. – С. 6-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
2. Екатеринчева О. Л., Малкова А. М., Карев В. Е., Кудрявцев И. В., Зинченко Ю. С., Потепун Т. Б., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 // Журнал Инфектологии, – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 117-123.
3. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
4. Панова А. Е., Куликова И. Б., Лагуткин Д. А., Винокуров А. С., Шульгина М. В., Васильева И. А. Коронавирусы – возбудители тяжелых респираторных заболеваний // Туб. и болезни легких. – 2020. – № 7. – С. 6-13.
5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 129 от 09.06.2003 г. «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1/3.2.1379-03 "Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней"».
6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 58 от 18.05.2010 г. «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"».
7. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 27 от 04.03.2016 г. «О внесении изменения № 1 в СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"».
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 15 от 22.05.2020 г. «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)"».
9. Приказ Минздрава России № 198 от 19.03.2020 г. «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».
10. 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.
11. Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлев Г. Ю., Плоскирева А. А., Акимкин В. Г. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 7-14.
1. 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, no. 4, pp. 6-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14>.
2. Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Specific parameters of tuberculosis diagnostics in case of concurrent COVID-19. *Journal Infekologii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 117-123. (In Russ.)
3. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
4. 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, no. 7, pp. 6-13. (In Russ.)
5. Edict no. 129 as of 09.06.2003 by Russian Chief State Sanitary Doctor On Introduction of Sanitary Epidemiological Requirements SP 3.1/3.2.1379-03 On General Requirements for Prevention of Infectious and Parasitic Diseases. (In Russ.)
6. Edict no. 58 as of 18.05.2010 by Russian Chief State Sanitary Doctor On Approval of SanPiN 2.1.3.2630-10 On Sanitary Epidemiological Requirements to Medical Organizations Performing Medical Activities. (In Russ.)
7. Edict no. 27 as of 04.03.2016 by Russian Chief State Sanitary Doctor On Amendment no. 1 to SanPiN 2.1.3.2630-10 On Sanitary Epidemiological Requirements to Medical Organizations Performing Medical Activities. (In Russ.)
8. Edict no. 15 as of 22.05.2020 by Russian Chief State Sanitary Doctor On Approval of Sanitary and Epidemiological Requirements SP 3.1.3597-20 On Prevention of the New Coronavirus Infection (COVID-19). (In Russ.)
9. Edict no. 198 as of 19.03.2020 by the Russian Ministry of Health On Temporary Order for Organization of Work of Medical Organizations in order to Prevent and Reduce the Risks of the Spread of New Coronavirus Infection COVID-19. (In Russ.)
10. 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 Infektsionnye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 6-13. (In Russ.) doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.6-13.
11. Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu., Ploskireva A.A., Akimkin V.G. The COVID-19 epidemic in the Russian Federation: interim results. Report 1. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 7-14. (In Russ.)

12. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Кудлай Д. А., Довгальук И. Ф. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы // Трансляционная медицина. 2020. – Т. 7, № 3. – С. 30-37.
13. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгальук 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.
14. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
12. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. Treatment options for COVID-19 patients: analysis of literature data. *Translyatsionnaya Meditsina*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 30-37. (In Russ.)
13. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.)
14. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva, WHO, 2020. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сиротко Илья Иванович

Министерство здравоохранения Самарской области,
доктор медицинских наук, руководитель управления
организации социально значимой и высокотехнологичной
помощи.
443020, г. Самара, ул. Ленинская, д. 73.
E-mail: domis@mail.ru

ГБУЗ «Самарский областной клинический
противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова»,
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.

Барышникова Лада Анатольевна

доктор медицинских наук, заместитель главного врача
по медицинской части.
Тел.: 8 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikoval@yandex.ru

Кабаева Марина Николаевна

главный врач.
Тел.: 8 (846) 975-29-18.
E-mail: soptd@yandex.ru

Воекова Наталья Артуровна

заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
Тел.: 8 (846) 975-29-27.
E-mail: nvoeкова@mail.ru

Логинова Наталья Александровна

заместитель главного врача по эпидемиологии.
Тел.: 8 (846) 975-29-08.
E-mail: loginovan65@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ilya I. Sirotko

Ministry of Health of Samara Region,
Doctor of Medical Sciences, Head of Department
for Organization of Socially Important and High-Tech Care.
73, Leninskaya St.,
Samara, 443020.
Email: domis@mail.ru

N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary,
154, Novo-Sadovaya St.,
Samara, 443068.

Lada A. Baryshnikova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head Physician for Medical Activities.
Phone: +7 (846) 975-29-25.
Email: barishnikoval@yandex.ru

Marina N. Kabaeva

Head Physician.
Phone: +7 (846) 975-29-18.
Email: soptd@yandex.ru

Natalia A. Voeкова

Deputy Head Physician
on Reporting and Statistics.
Phone: +7 (846) 975-29-27.
Email: nvoeкова@mail.ru

Natalia A. Loginova

Deputy Head Physician for Epidemiology.
Phone: +7 (846) 975-29-08.
Email: loginovan65@mail.ru

Поступила 26.01.2021

Submitted as of 26.01.2021



Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19

А. В. МИХЕЕВ, Е. В. АФТАЕВА, С. С. КАЗАКОВА, З. В. ЗИНОВЬЕВА, И. Н. ГАВРИКОВА

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить течение и клинические исходы спонтанного пневмоторакса (СП) у пациентов с поражением легких при COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клиничко-лучевых данных 11 пациентов (старше 18 лет) со СП при COVID-19, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии. У всех пациентов лабораторно подтвержден COVID-19. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки у больных отмечались признаки, характерные для вирусной пневмонии, и СП.

Результаты. В результате хирургического лечения СП – торакоцентеза на стороне пневмоторакса и закрытого дренирования плевральной полости – у 10/11 пациентов удалось в среднем за 4 сут (max = 7 сут) от момента его проведения ликвидировать СП и полностью расправить легкое. Летальный исход был у 1/11 (9,1%) пациента, который случился через 1 сут после диагностики и успешного дренирования двустороннего СП, при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, пневмоторакс, вирусная пневмония

Для цитирования: Михеев А. В., Афтаева Е. В., Казакова С. С., Зиновьева З. В., Гаврикова И. Н. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 18-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-18-22>

Spontaneous pneumothorax as a complication of lung injury due to COVID-19

A. V. MIKHEEV, E. V. AFTAeva, S. S. KAZAKOVA, Z. V. ZINOVIEVA, I. N. GAVRIKOVA

Ryazan State Medical University Named after Academician I. P. Pavlov, Rязan, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to study the course and clinical outcomes of spontaneous pneumothorax (SP) in patients with lung injury due to COVID-19.

Subjects and methods. Clinical and radiation data of 11 patients (above 18 years old) with SP due to COVID-19 were retrospectively analyzed, they all were treated in the thoracic surgery department. COVID-19 was confirmed in all patients by laboratory tests. According to the chest computed tomography, the patients had signs typical of viral pneumonia and SP.

Results. The surgical treatment of SP that included thoracocentesis on the pneumothorax side and closed drainage of the pleural cavity allowed resolving the pneumothorax and inflating the lung fully in 10/11 patients within 4 days on average (max = 7 days) from the moment when the surgery was done. The lethal outcome was in 1/11 (9.1%) patient which occurred 1 day after the diagnosis and successful drainage of the bilateral SP, the patient had symptoms of acute cardiovascular failure.

Key words: COVID-19, pneumothorax, viral pneumonia

For citations: Mikheev A.V., Aftaeva E.V., Kazakova S.S., Zinovieva Z.V., Gavrikova I.N. Spontaneous pneumothorax as a complication of lung injury due to COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 18-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-18-22>

Для корреспонденции:

Казакова Светлана Сергеевна
E-mail: kz-swetlana@yandex.ru

Correspondence:

Svetlana S. Kazakova
Email: kz-swetlana@yandex.ru

Спонтанный пневмоторакс (СП) является крайне редким осложнением у пациентов с COVID-19. По данным литературы, частота его не превышает 0,9-1,0% [1, 2]. И нет обоснованных сведений, что при COVID-19 увеличивается частота СП или пневмомедиастинума. В основном публикации посвящены описанию клинических случаев вирусной пневмонии, осложненной СП [3]. СП на фоне поражения легких при COVID-19 может приводить к более тяжелому течению заболевания с высокой вероятностью летального исхода [2].

Цель исследования: изучить течение и клинические исходы СП у пациентов с поражением легких при COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клиничко-лучевых данных пациентов со СП, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии и COVID-центре ГБУ РО «ОКБ» г. Рязани. Критерии включения в исследование: возраст более 18 лет (вне зависимости от пола), подтвержденное лабораторно (до или на момент госпитализации) наличие РНК SARS-CoV-2 в биоматериале, признаки вирусной пневмонии и СП по данным рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

Результаты

Под нашим наблюдением находились 11 пациентов, соответствующих критериям включения. Средний возраст составил 57,4 года (min = 40 лет; max = 70 лет). Среди пациентов было 10 мужчин и 1 женщина. Сроки от клинической манифестации заболевания COVID-19 до госпитализации в стационар существенно различались в каждом конкретном случае и варьировали от 7 до 30 сут. Ведущими жалобами являлись одышка при выполнении незначительной физической нагрузки, сухой кашель, тупая боль в грудной клетке. При поступлении в стационар стандартно определяли уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) методом пульсоксиметрии. Большинство больных (8/11 – 72%) имели сатурацию выше 90%, и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) не потребовалось во время всего срока лечения. С признаками дыхательной недостаточности и сатурацией 85–87% госпитализированы 2/11 (18%) пациента, им проводилась оксигенотерапия путем инсуффляции увлажненного кислорода через назальный катетер. У 1/11 (9%) пациента отмечалась сатурация 68%, что требовало проведения НИВЛ. Несколько пациентов имели сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – 1, гипертоническая болезнь – 4, сахарный диабет 2-го типа – 4, язвенная болезнь желудка – 1. У 3 пациентов наблюдалось сочетание кардиальной патологии и сахарного диабета 2-го типа. У 7/11 (64%) больных клинико-рентгенологически диагностирован правосторонний пневмоторакс, у 3/11 (27%) – левосторонний, у 1/11 (9%) – двусторонний. При госпитализации всем пациентам выполняли КТ ОГК.

Сложно было установить момент возникновения СП, но предположительно это случалось в течение нескольких дней от начала заболевания, провоцирующим фактором мог служить выраженный кашель.

В качестве хирургического лечения всем пациентам выполнены торакоцентез на стороне пневмоторакса, закрытое дренирование плевральной полости силиконовой дренажной трубкой диаметром 8–9 мм. При рентгенологических признаках коллапса всего легкого и отсутствии частичной его фиксации за счет спаечного процесса в плевральной полости установку дренажа в плевральную полость осуществляли по стандартной методике во 2-ом межреберье, с последующим проведением активной аспирации воздуха из плевральной полости. Дополнительное дренирование и другие виды хирургических вмешательств не потребовались. Лишь у 1 пациента отмечен длительный (4 сут) «сброс» воздуха по дренажу. Еще у 1 пациента потребовалось проведение нескольких плевральных пункций для удаления серозной жидкости из нижних отделов плевральной полости. На фоне проводимого лечения у 10 пациен-

тов удалось добиться клинического выздоровления, летальный исход был у 1/11 (9,1%) пациента. У этих 10 пациентов удалось достичь полного расправления легкого и купирования пневмоторакса. Дренаж из плевральной полости был удален в среднем через 4 сут от момента его постановки (max = 7 сут).

Консервативная медикаментозная терапия проводилась согласно установленным Минздравом РФ «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 от 26.10.2020 г. Средний койко-день составил 19,4 сут (min = 2 сут; max = 51 день). Длительное пребывание в стационаре было обусловлено не наличием СП, а течением основного заболевания – двухсторонней вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

На примере двух пациентов демонстрируем клинико-лучевую картину СП, ассоциированного с поражением легких при COVID-19.

Пациент К., 40 лет, заболел 14.01.2021 г., когда повысилась температура тела до 38,0°C. Состояние больного резко ухудшилось 21.01.2021 г. – появились одышка, чувство нехватки воздуха, был доставлен в ГБУ РО «ОКБ».

При поступлении в стационар общее состояние пациента тяжелое, сознание ясное. Состояние кожных покровов и слизистых оболочек: бледно-розовые, высыпаний нет. Температура тела 37,8°C. Органы дыхания: грудная клетка цилиндрической формы, дыхание спонтанное. Аускультативно – дыхание везикулярное, с обеих сторон ослаблено, частота дыхательных движений – 32 в минуту, сатурация кислорода 68% на НИВЛ. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс – 88 ударов в минуту. Артериальное давление 140/80 – мм рт. ст. Органы пищеварения: живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Мочеиспускание свободное.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты – $5,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 170 г/л, лейкоциты – $30,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $161 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы (п/я + с/я) – 97%, лимфоциты – 2%, моноциты – 1%, СОЭ – 2 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, мутная, реакция кислая, относительная плотность – 1018, белок – 0, плоский эпителий – единичный в поле зрения, лейкоциты – 5–6 в поле зрения, эритроциты – 4–7 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, билирубин общий – 33 мкмоль/л, билирубин прямой – 19,8 мкмоль/л, АсАТ – 61 е/л, АлАТ – 88 е/л, мочевины – 15,7 ммоль/л, креатинин – 0,102 ммоль/л, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 133,6 ммоль/л, СРБ – 39 мг/л, глюкоза – 8,5 ммоль/л, ПКТ – 0,988 нг/мл. Коагулограмма: фибриноген – 4,2 г/л, протромбиновый индекс – 11,6, МНО – 0,97, АЧТВ – 63,9 с, Д-димер – 4,5 мг/мл.

Результат мазка из ротоглотки и носоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР от 21.01.2021 г. положительный.

КТ ОГК от 21.01.2021 г.: с обеих сторон легкие коллабированы более чем на $\frac{1}{2}$ объема. В коллабированных легких мультилобарные множественные сливающиеся фокусы, очаги и участки «матового стекла» и консолидации, а также воздушные полости размерами до 3,5-4 см в диаметре. ВГЛУ мелкие, умеренно увеличены в количестве. Заключение: КТ-картина вирусной пневмонии. КТ-3-4, тяжелая. Двусторонний пневмоторакс (рис. 1).



Рис. 1. Пациент К., 40 лет, КТ ОГК в легочном окне (описание в тексте)

Fig. 1. Patient K., 40 years old, axial CT Chest organs in lung window (described in the text)

Пациент госпитализирован в торакальное отделение с диагнозом: двусторонняя внебольничная вирусная пневмония (КТ-3-4), тяжелое течение; двусторонний СП.

Оперативное лечение (21.01.2021 г.): под местной анестезией выполнены торакоцентез, дренирование обеих плевральных полостей. Проводилась интенсивная терапия. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Нарастали явления дыхательной недостаточности, сатурация кислорода 72-74% на НИВЛ. В 22:40 22.01.2021 г. зафиксирована остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия без эффекта. В 23:10 22.01.2021 г. констатирована биологическая смерть. Заключительный посмертный диагноз. Основной: двусторонняя внебольничная вирусная пневмония, КТ-3-4 (подтвержденная COVID-19), тяжелое течение. Осложнение основного: двусторонний СП; дыхательная

недостаточность III ст.; острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Пациентка А., 59 лет, поступила на стационарное лечение 13.01.2021 г. в COVID-отделение ОКБ г. Рязани с жалобами на общую слабость, одышку, чувство нехватки воздуха.

Из анамнеза известно, что с 04.01.2021 г. по 13.01.2021 г. находилась на стационарном лечении в Рязской ЦРБ с диагнозом: двусторонняя внебольничная вирусная пневмония, тяжелое течение КТ-3 (подтвержденный COVID-19). Отметила нарастание одышки 12.01.2021 г., при КТ ОГК был выявлен левосторонний пневмоторакс. Переведена для лечения в торакальное отделение ОКБ 13.01.2021 г.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, температура тела 37,0°C. Сатурация кислорода: 91% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа; индивидуальный целевой уровень HbA1C $\leq 7,0\%$; ожирение 2-й степени.

Результаты обследования: общий анализ крови: эритроциты – $5,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 157 г/л, лейкоциты – $22,5 \times 10^9/л$, тромбоциты – $340 \times 10^9/л$, СОЭ – 1 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачная, реакция кислая, относительная плотность 1 023, белок – 0, плоские эпителиальные клетки – единичные в поле зрения, сахар ++, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – единичные в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок – 73 г/л, общий билирубин – 12,8 мкмоль/л (прямой – 2,4 мкмоль/л), АЛАТ – 38 Ед, АсАТ – 76 Ед, мочевины – 19,9 ммоль/л, креатинин – 0,168 ммоль/л, СРБ – 8,3, глюкоза – 5,7 ммоль/л. Коагулограмма: фибриноген – 2,7 г/л, ПТВ – 12,9 с, МНО – 1,09, Д-димер – 2,5 мг/мл.

Результат ПЦР-диагностики на РНК SARS-CoV-2 (мазок из зева и носа) от 14.01.2021 г. – положительный.

КТ ОГК 13.01.2021 г.: по всем легочным полям с двух сторон определяются множественные фокусы, участки по типу «матового стекла» и зоны консолидации легочной ткани, сливающиеся между собой, а также изменения по типу crazy paving. Объем поражения правого легкого – около 75%. Левое легкое почти полностью коллабировано за счет обширного пневмоторакса. Внутригрудные лимфатические узлы без особенностей. Заключение: КТ-картина соответствует вирусной пневмонии, КТ-3, тяжелая, пневмоторакс слева (рис. 2).

Под местной анестезией 13.01.2021 г. выполнены торакоцентез слева, дренирование левой плевральной полости. УЗИ плевральных полостей (14.01.2021 г.): после дренирования слева расхождение листков плевры 32 мм, определяются фибриновые наложения и узкие полоски свободной жидкости. Справа без особенностей.

Проводилась консервативная антибактериальная, инфузионная, антикоагулянтная, гормонотерапия, антисекреторная терапия. На фоне лечения легкое

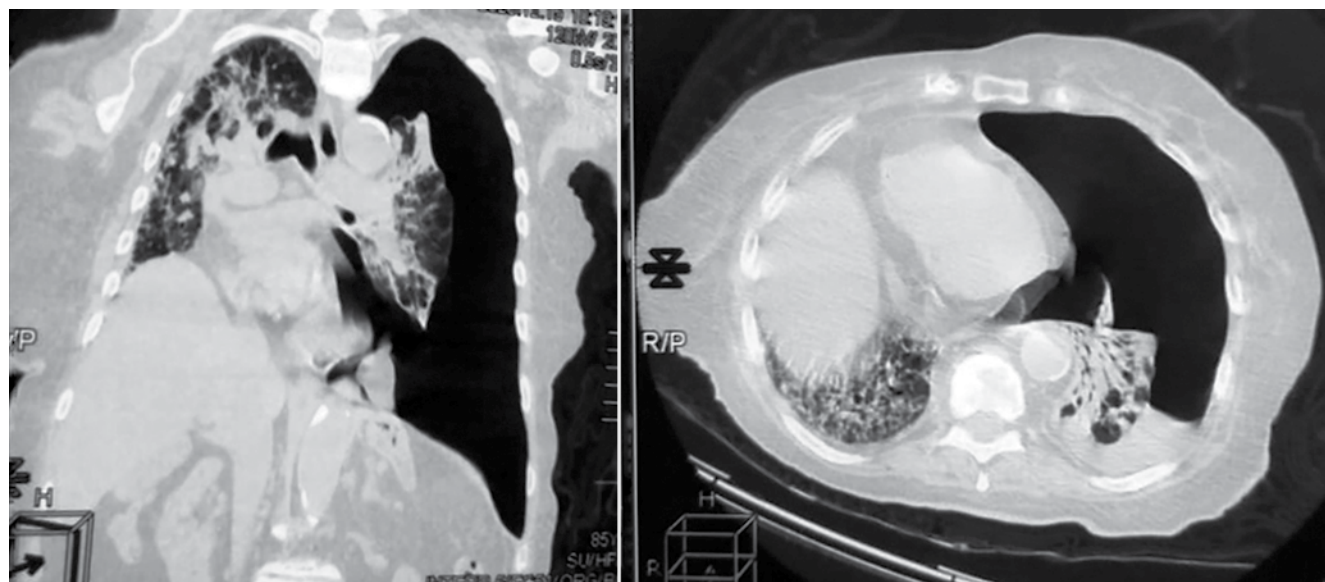


Рис. 2. Пациентка А., 59 лет, КТ ОГК корональный и аксиальный срезы в легочном окне (описание в тексте)
Fig. 2. Patient A., 59 years old, chest CT in coronal and axial sections in the lung window (described in the text)

расправилось, дренаж из плевральной полости удален. Спустя 14 дней пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Заключение

СП является опасным редким осложнением COVID-19. Диагностируется в основном при проведении КТ ОГК при нарастании одышки. Бывает односторонним и двусторонним. Лечение хирургическое – торакоцентез на стороне пневмоторакса и закрытое дренирование плевральной полости – оказалось эффективным у 10/11 пациентов и позволило в среднем за 4 сут от момента его постановки (max = 7 сут) ликвидировать СП и полностью расправить легкое. Летальный исход был у 1/11 (9,1%) пациента, который случился через 1 сут после диагностики и успешного дренирования двустороннего СП, при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности.

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. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. A507-A513.
2. López Vega J. M., Parra Gordano M. L., Díez Tascón A., Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease // *Emerg. Radiol.* – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 727-730. doi:10.1007/s10140-020-01806-0.
3. Suphi Aydın, Gürhan Öz, Ahmet Dumanlı, Aydın Balcı, Adem Gencer. A case of spontaneous pneumothorax in COVID-19 pneumonia // *J. Surg. Research* 3. – 2020. – P. 096-101.

REFERENCES

1. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10223), pp. A507-A513.
2. López Vega J.M., Parra Gordano M.L., Díez Tascón A., Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg. Radiol.*, 2020, vol. 27, no. 6, pp. 727-730. doi:10.1007/s10140-020-01806-0.
3. Suphi Aydın, Gürhan Öz, Ahmet Dumanlı, Aydın Balcı, Adem Gencer. A case of spontaneous pneumothorax in COVID-19 pneumonia. *J. Surg. Research* 3, 2020, pp. 096-101.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.
 Тел.: + 7 (4912) 97-18-01.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ryazan State Medical University named
 after Academician I.P. Pavlov,
 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026.
 Phone: +7 (4912) 97-18-01.

Казакова Светлана Сергеевна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.

E-mail: kz-swetlana@yandex.ru

Svetlana S. Kazakova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Phthisiology Department with Training in X-ray
Diagnostics.

Email: kz-swetlana@yandex.ru

Афтаева Елена Васильевна

ассистент кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.

E-mail: aftaeva.elena@gmail.com

Elena V. Aftaeva

Assistant of Phthisiology Department with Training in X-ray
Diagnostics.

Email: aftaeva.elena@gmail.com

Зиновьева Зоя Валерьевна

ординатор кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.

E-mail: zoyazinoveva.1994@mail.ru

Zoya V. Zinovieva

Resident Physician at Phthisiology Department with Training
in X-ray Diagnostics.

Email: zoyazinoveva.1994@mail.ru

Гаврикова Ирина Николаевна

ординатор кафедры фтизиатрии с курсом лучевой
диагностики.

E-mail: kubada57@gmail.com

Irina N. Gavrikova

Resident Physician at Phthisiology Department with Training in
X-ray Diagnostics.

Email: kubada57@gmail.com

Михеев Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры факультетской хирургии с курсом
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: almiheev77@mail.ru

Aleksey V. Mikheev

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Department of Faculty Surgery with Training in
Anesthesiology and Intensive Care.

Email: almiheev77@mail.ru

Поступила 3.02.2021

Submitted as of 3.02.2021



Нозологическая структура респираторных заболеваний с выделением доли ВИЧ-положительных пациентов в пульмонологическом отделении больницы

И. И. ДУБРОВСКАЯ², Л. В. ПУЗЫРЕВА¹, О. А. ЯНИНА², А. Ю. ЛОБАСТОВ², Н. Е. ДИДЕНКО², А. В. ДРУЗЕНКО²

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

²БУЗОО «Больница скорой медицинской помощи № 2», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить заболевания органов дыхания с выделением доли ВИЧ-положительных пациентов, являющихся причиной госпитализации в пульмонологическое отделение больницы скорой помощи.

Материалы и методы. Проанализированы все случаи госпитализации больных с 2016 по 2019 г. в пульмонологическое отделение БУЗОО «Больница скорой медицинской помощи № 2» г. Омска.

Результаты. Среди пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение больницы неотложной помощи за 2016-2019 гг., самой частой нозологией была пневмония – от 51,6% (2017 г.) до 63,2% (2019 г.), следующей по частоте была хроническая обструктивная болезнь легких – от 29,1% (2016 г.) до 18,1% (2019 г.). Средний койко-день при пневмонии увеличился от 9,2 (2016 г.) до 15,4 (2019 г.), что может свидетельствовать о более тяжелых случаях заболевания, обусловленных и увеличением доли пациентов с ВИЧ-положительным статусом с 22,4% (2016 г.) до 49,1% (2019 г.). Из пневмоний с установленным возбудителем чаще всего имели место бактериальные, но в 2019 г. отмечено значительное (до 19,3%) увеличение пневмоцистных пневмоний. Частота диагностики рака легкого колебалась от 1,2% (2018 г.) до 2,1% (2017 и 2019 г.), что связано с низким качеством ранней диагностики и госпитализацией уже при развитии осложнений. Частота выявления туберкулеза легких в пульмонологическом отделении имела ежегодную тенденцию к снижению – от 5,3% (2016 г.) до 3,3% (2019 г.), при этом средний койко-день до установления диагноза туберкулеза колебался от 4,9 (2016 г.) до 5,9 (2018 г.). Среди пациентов с выявленным туберкулезом ежегодно возрастала доля ВИЧ-положительных лиц – с 31,6% (2016 г.) до 87,2% (2019 г.).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусные пневмонии, бактериальные пневмонии, новообразования легких, туберкулез, пульмонологический стационар

Для цитирования: Дубровская И. И., Пузырева Л. В., Янина О. А., Лобастов А. Ю., Диденко Н. Е., Друзенко А. В. Нозологическая структура респираторных заболеваний с выделением доли ВИЧ-положительных пациентов в пульмонологическом отделении больницы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 23-28. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-23-28>

The nosological structure of respiratory diseases in the pulmonology in-patient unit specifying the proportion of HIV positive patients

I. I. DUBROVSKAYA², L. V. PUZYREVA¹, O. A. YANINA², A. YU. LOBASTOV², N. E. DIDENKO², A. V. DRUZENKO²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Emergency Relief Hospital no. 2, Omsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to identify respiratory diseases specifying the proportion of HIV-positive patients who have to be admitted to the pulmonology department of an emergency hospital.

Subjects and methods. All cases admitted to the pulmonology department of Emergency Relief Hospital no. 2, Omsk, from 2016 to 2019 were analyzed.

Results. Among patients admitted to the pulmonology department of the emergency hospital in 2016-2019, pneumonia was the most frequent nosology – from 51.6% (2017) to 63.2% (2019) followed by chronic obstructive lung disease – from 29.1% (2016) to 18.1% (2019). The average duration of hospital stay for pneumonia increased from 9.2 (2016) to 15.4 days (2019) that could be indicative of more severe cases due to the increased proportion of HIV positive patients from 22.4% (2016) to 49.1% (2019). Of pneumonia with the detected pathogen, cases of bacterial pneumonia were the most frequent, but in 2019 there was a significant (up to 19.3%) increase in pneumocystosis pneumonia. The frequency of lung cancer diagnostics ranged from 1.2% (2018) to 2.1% (2017 and 2019), which was associated with the low quality of early diagnosis and admission to hospital due to development of complications. The frequency of pulmonary tuberculosis detection in the pulmonology department tends to decrease every year – from 5.3% (2016) to 3.3% (2019), while the average duration of hospital stay before tuberculosis is diagnosed ranges from 4.9 (2016) to 5.9 days (2018). Among diagnosed tuberculosis patients, the proportion of HIV-positive people grows up every year – from 31.6% (2016) to 87.2% (2019).

Key words: HIV infection, viral pneumonia, bacterial pneumonia, lung neoplasms, tuberculosis, pulmonary in-patient unit

For citations: Dubrovskaya I.I., Puzyreva L.V., Yanina O.A., Lobastov A.Yu., Didenko N.E., Druzenko A.V. The nosological structure of respiratory diseases in the pulmonology in-patient unit specifying the proportion of HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 23-28. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-23-28>

Для корреспонденции:

Пузырева Лариса Владимировна
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Correspondence:

Larisa V. Puzyreva
Email: puzirevalv@mail.ru

По данным статистических источников, заболевания органов дыхания (ЗОД) составляют весомую

долю в структуре заболеваемости и смертности населения на территории Российской Федерации [8].

Заболеваемость внебольничными пневмониями на территории Омской области ежегодно растет. Так, если в 2011 г. показатель составлял 287,9, то в 2018 г. – уже 497,0 на 100 тыс. населения.

ЗОД являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, при этом пневмонии имеют часто атипичное течение [12] и длительный период обратного развития на фоне адекватной антибактериальной терапии [7, 9, 10], увеличивая сроки стационарного лечения [1].

Цель исследования: определить ЗОД с выделением доли ВИЧ-позитивных пациентов, являющихся причиной госпитализации в пульмонологическое отделение больницы.

Материалы и методы

Проанализированы все случаи госпитализации больных в 2016-2019 гг. в пульмонологическое отделение БУЗОО «Больница скорой медицинской помощи № 2» Омской области (БСМП № 2), работающей по неотложной помощи.

Пульмонологическое отделение БСМП № 2 развернуто на 60 коек, из которых 6 – в палате интенсивной терапии. Используются в работе рентгенологическая, эндоскопическая, ультразвуковая, функционально-диагностическая, лабораторная службы. Всем поступившим пациентам проводится комплекс обследования согласно стандартам оказания медицинской помощи в пульмонологии [6]. По показаниям проводятся фибробронхоскопия (до 75% всех пациентов), компьютерная томография органов грудной клетки (до 95%), консультации узких специалистов (терапевта, кардиолога, фтизиатра, торакального хирурга, онколога, гематолога и др.). Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных статистических методов [4].

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета Statistica 13.3. При нормальном распределении количественных показателей для сравнения использовали χ^2 , результаты считались значимыми при $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования

За исследуемый четырехлетний период в пульмонологическом отделении БСМП № 2 доля больных, поступивших по неотложной помощи, составляла 100%. В 2016 г. число пациентов, поступивших на госпитализацию, было больше по сравнению с 2018 г., темп снижения составил 15,4%. В 2019 г. число госпитализированных пациентов увеличилось до 2 638, темп прироста с 2018 г. составил 23,2%. Количество выписанных пациентов в связи с улучшением состояния от числа поступивших составило: в 2016 г. – 85,3%, в 2018 г. – только 83,8%, в 2019 г. – 86,5%, различия статистически

незначимы, $p_{\chi^2} > 0,05$. Доля умерших пациентов имела тенденцию к увеличению – с 6,3% (2017 г.) до 6,7% (2018 г.) и до 7,43% (2019 г.), различия статистически незначимы, $p_{\chi^2} > 0,05$. Доля пациентов, переведенных в другие стационары в связи с развитием иных заболеваний, требующих неотложного лечения, уменьшилась с 8,3% в 2016 г. до 6,1% в 2019 г.

Анализ возрастно-половой характеристики пациентов пульмонологического стационара выявил, что доля мужчин ежегодно составляла более 66%. Средний возраст пациентов был 49,7 года, наибольшая доля больных за четырехлетний период наблюдения была в возрасте 40-49 лет (28,7%) и 60 лет и старше (39,8%).

Анализ нозологической структуры по годам у пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение, представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, самой частой нозологией была пневмония – от 51,6% (2017 г.) до 63,2% (2019 г.), следующей по частоте была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с четкой и постоянной тенденцией к снижению с 29,1% (2016 г.) до 18,1% (2019 г.). Средний койко-день при пневмонии увеличился от 9,2 (2016 г.) до 15,4 (2019 г.), что может свидетельствовать о более тяжелых случаях заболевания.

Пролежено за четырехлетний период 814 (8,4%) пациентов с бронхиальной астмой, но начиная с 2017 г. число таких пациентов увеличилось, что совпало с уменьшением и сокращением в штате амбулаторного звена консультативной помощи врачей-пульмонологов, а также с нехваткой врачей-терапевтов в участковой службе. Частота выявления туберкулеза легких в пульмонологическом стационаре также имела ежегодную тенденцию к снижению – от 5,3% (2016 г.) до 3,3% (2019 г.), при этом средний койко-день пребывания пациента в пульмонологическом стационаре до установления диагноза туберкулеза колебался по годам от 4,9 (2016 г.) до 5,9 (2018 г.).

В некоторых случаях сложность диагностики и длительность пребывания в стационаре были связаны с особенностями течения туберкулеза, что выражалось в отсутствии бактериовыделения у пациентов и требовало проведения дообследования (компьютерной томографии органов грудной клетки, фибробронхоскопии с биопсией и лабораторной диагностики биологического материала методом полимеразной цепной реакции) и дифференциальной диагностики.

У ряда пациентов – от 1,2% (2018 г.) до 2,1% (2017 и 2019 г.), преимущественно у лиц пожилого возраста, при дообследовании ежегодно диагностировался рак легкого, что связано с низким качеством диагностики на догоспитальном этапе и направлении пациентов в стационар уже в поздних случаях при развитии осложнений в виде параканкрозной пневмонии. Также отмечено увеличение

количества случаев выявления злокачественных новообразований других локализаций – с 6 (0,2%) случаев в 2016 г. до 35 (1,3%) в 2019 г. В основном это пациенты, ранее не обращавшиеся за медицинской помощью и доставленные в стационар в связи с появлением вторичного поражения легких в результате метастатического процесса.

У ряда пациентов, все старше 54 лет, был выявлен инфаркт миокарда, который протекал под маской пневмонии, или же пневмония возникала на фоне инфаркта миокарда. Доля этих пациентов от 0,3 до 0,9%, что свидетельствует об отсутствии электрокардиографии на догоспитальном этапе (в машине скорой медицинской помощи, в приемном отделении стационара).

У пациентов с установленным туберкулезом в результате дообследования в пульмонологическом отделении был проанализирован ВИЧ-статус (табл. 2). Установлено, что среди них растет доля ВИЧ-положительных лиц – с 31,6% (2016 г.) до 87,2% (2019 г.), и это на фоне ежегодного уменьшения числа выявленных больных туберкулезом – со 133 человек (2016 г.) до 85 (2019 г.). Подобные изменения были описаны ранее и в других регионах РФ [3]. Всего за четырехлетний период в БСМП № 2 было выявлено и отправлено в специализированный стационар 248 больных

туберкулезом с ВИЧ-положительным статусом. Преимущественно обнаружен диссеминированный туберкулез легких – 43,1% (107 пациентов), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 23,4% (58), туберкулезный плеврит – у 18,1% (45), инфильтративный туберкулез – только у 14,5% (36), еще реже выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез – у 0,8% (2).

В табл. 3 представлены данные об этиологии пневмоний у пациентов с ВИЧ-положительным статусом, поступивших на лечение в 2016-2019 гг. Ежегодно доля пациентов с пневмонией и ВИЧ-положительным статусом возрастала среди пациентов, пролеченных в пульмонологическом отделении, – с 22,4% (2016 г.) до 49,1% (2019 г.). Из пневмоний с установленным возбудителем чаще всего имели место бактериальные, лишь в 2019 г. отмечено значительное увеличение пневмоцистных пневмоний до 19,3% на фоне снижения частоты бактериальных пневмоний. Диагностика пневмоцистной инвазии проводилась методом ПЦР-диагностики секрета из носовых ходов и зева в лаборатории БУЗОО «Центр-СПИД». Там же диагностировались и вирусные поражения легких при исследовании аспирата из бронхов. За четыре исследуемых года из 36 пациентов с ВИЧ-положительным статусом и бактериально-вирусной пневмонией цитомегаловирус выявлен у 19 (52,8%),

Таблица 1. Нозология у пациентов пульмонологического отделения БСМП № 2 по годам
Table 1. The nosologies in the patients of the pulmonology department of Emergency Relief Hospital no. 2 distributed by years

Нозология	2016 г. n = 2 531	2017 г. n = 2 429	2018 г. n = 2 141	2019 г. n = 2 638	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
	абс. (%)				средний койко-день			
Пневмония (J 09-J 18.9)	1 425 (56,3%)	1 253 (51,6%)	1 301 (60,8%)	1 667 (63,2%)	9,2	12,4	13,7	15,4
Абсцесс с пневмонией (J 85.1)	4 (0,2%)	1 (0,04%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)	6	20	15	0
Гнойно-некротические состояния нижних дыхательных путей (J 86,9)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	1 (0,04%)	10,5	2	1	9
Эксудативный плеврит (J 90)	37 (1,5%)	51 (2,1%)	67 (3,1%)	48 (1,8%)	8,5	14,92	10,6	15,1
Пневмоторакс (J 93.0- J93.1)	14 (0,6%)	11 (0,5%)	9 (0,4%)	10 (0,4%)	1,47	4	5,3	5,6
ХОБЛ (J 43.9-44.8)	736 (29,1%)	649 (26,7%)	435 (20,3%)	477 (18,1%)	10,96	10,9	10,8	11
Бронхиальная астма (J 45.8)	112 (4,4%)	279 (11,5%)	179 (8,4%)	244 (9,2%)	5,18	9,5	10,9	8,6
Бронхоэктатическая болезнь (J 47)	3 (0,1%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)	3 (0,1%)	8,33	0	14,5	7,2
Туберкулез легких (A 15.0-A 19.8)	133 (5,3%)	106 (4,4%)	91(4,3%)	86 (3,3%)	4,9	5,85	5,9	5,0
Рак легких (C 32.9-C 78.2)	35 (1,4%)	52 (2,1%)	26 (1,2%)	56 (2,1%)	7,76	10,3	8,6	10,1
Инфаркт миокарда (I21.1-22.8)	24 (0,9%)	8 (0,3%)	16(0,7%)	11 (0,4%)	4,6	8,3	7,4	4,3
ЗНО других локализаций (C43.7-C95.0)	6 (0,2%)	18 (0,7%)	13 (0,6%)	35 (1,3%)	10,7	4,2	6,4	7,0

Таблица 2. ВИЧ-статус пациентов с туберкулезом легких, выявленным в пульмонологическом отделении БСМП № 2 с 2016 по 2019 г.

Table 2. HIV status of pulmonary tuberculosis patients detected in the pulmonology department of Emergency Relief Hospital no. 2 from 2016 to 2019

ВИЧ-статус	Всего	2016 г., n = 133	2017 г., n = 106	2018 г., n = 91	2019 г., n = 86
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Положительный	248	42 (31,6%)	57 (53,8%)	74 (81,3%)	75 (87,2%)
Отрицательный	168	91 (68,4%)	49 (46,2%)	17 (18,7%)	11 (12,8%)

Таблица 3. Этиология пневмоний у ВИЧ-положительных пациентов в пульмонологическом отделении БСМП № 2 за 2016-2019 гг.**Table 3. Etiology of pneumonia in HIV positive patients in the pulmonology department of Emergency Relief Hospital no. 2 for 2016-2019**

Этиология	2016 г., n = 1 425	2017 г., n = 1 253	2018 г., n = 1 301	2019 г., n = 1 667
Пневмония у ВИЧ-положительных лиц, из них:	319 (22,4%)	527 (42,1%)	617 (47,4%)	819 (49,1%)
пневмоцистная	10 (3,1%)	16 (3,0%)	29 (4,7%)	158 (19,3%)
бактериальная	175 (54,9%)	265 (50,3%)	246 (39,9%)	289 (35,3%)
бактериальная + ЗНО легких	6 (1,9%)	7 (1,3%)	14 (2,3%)	15 (1,8%)
бактериальная и вирусная	4 (1,3%)	12 (2,3%)	11 (1,8%)	9 (1,1%)
неуточненная	124 (38,9%)	227 (43,1%)	317 (51,4%)	348 (42,5%)

вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа – у 9 (25,0%), вирус Эпштейна – Барр – у 8 (22,2%), при этом во всех случаях методом посева регистрировалась и бактериальная флора.

В некоторых случаях в органах грудной клетки были выявлены злокачественные новообразования в сочетании с бактериальной пневмонией. После лечения бактериальной инфекции пациенты направлялись в онкологические учреждения. Среди 42 пациентов с положительным ВИЧ-статусом, бактериальной пневмонией и злокачественным новообразованием органов грудной клетки преобладали неходжкинские лимфомы – 11 (26,2%) пациентов, саркома Капоши – 6 (14,3%), метастазы в легкие: при раке молочной железы – у 4,8%, при раке предстательной железы – у 2,4%.

Диагностика возбудителя – сложный процесс, который зависит от возможности лабораторий определять оппортунистические инфекции, вирусы и грибы, поэтому велико число пневмоний – 1 016 случаев с неуточненным возбудителем, доля этих случаев колеблется от 38,9% (2016 г.) до 51,4% (2018 г.). Кроме этого, на увеличение доли могли влиять следующие причины: пациенты с ВИЧ-положительным статусом часто принимают антибиотики без назначения врача, что затрудняет в последующем этиологическую верификацию пневмонии; они часто отказываются от проведения бронхоскопии (219/1 016 – 21,6%), сдачи мокроты на исследование (47/1 016 – 4,8%) и самовольно прерывают лечение в стационаре (228/1 016 – 22,4%).

Наиболее частыми микроорганизмами, выявленными при бактериальных пневмониях у ВИЧ-положительных пациентов (n = 1 053 случая), являлись *Staphylococcus aureus* (369 – 35,0%), *Streptococcus pneumoniae* (226 – 21,5%), *Haemophilus influenza* (217 – 20,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (163 – 15,5%). Также обнаружены и другие возбудители, явившиеся причиной развития бактериального поражения респираторного тракта: *Acinetobacter* (58 – 5,5%), *Salmonella enteritidis* (4 – 0,4%). Нередко встречалось

сочетанное поражение в виде сочетания бактериальных инфекций (у 318 – 30,2%).

Полученные нами данные соответствуют таковым в имеющихся публикациях: *Staphylococcus aureus* встречался при пневмонии более чем у 82% ВИЧ-положительных пациентов, являющихся потребителями инъекционных наркотиков. *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenza* чаще регистрировались у ВИЧ-положительных пациентов, не употребляющих инъекционные сильнодействующие и психотропные препараты [2, 11, 13-15].

Заключение

Среди пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение больницы неотложной помощи за 2016-2019 гг., самой частой нозологией была пневмония – от 51,6% (2017 г.) до 63,2% (2019 г.), следующей по частоте была ХОБЛ с четкой и постоянной тенденцией к снижению с 29,1% (2016 г.) до 18,1% (2019 г.). Средний койко-день при пневмонии увеличился от 9,2 (2016 г.) до 15,4 (2019 г.), что может свидетельствовать о более тяжелых случаях заболевания, обусловленных и увеличением доли пациентов с ВИЧ-положительным статусом с 22,4% (2016 г.) до 49,1% (2019 г.). Из пневмоний с установленным возбудителем чаще всего имели место бактериальные, но в 2019 г. отмечено значительное (до 19,3%) увеличение пневмоцистных пневмоний. Частота диагностики рака легкого колебалась от 1,2% (2018 г.) до 2,1% (2017 и 2019 г.), что связано с низким качеством ранней диагностики и госпитализацией уже при развитии осложнений. Частота выявления туберкулеза легких в пульмонологическом отделении имела ежегодную тенденцию к снижению – от 5,3% (2016 г.) до 3,3% (2019 г.), при этом средний койко-день до установления диагноза туберкулеза колебался от 4,9 (2016 г.) до 5,9 (2018 г.). Среди пациентов с выявленным туберкулезом ежегодно возрастала доля ВИЧ-положительных лиц – с 31,6% (2016 г.) до 87,2% (2019 г.).

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. Анопко В. П. Комплексная медико-экономическая оценка работа многопрофильного стационара // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 123-124.
2. Бородулина Е. А., Бородулин Б. Е., Поваляева Л. В., Черногаева Г. Ю., Вдохушкина Е. С. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 4. – С. 19-22.
3. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
4. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
5. Метод аппроксимации в Microsoft Excel. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://lumpics.ru/approximation-in-excel/> (дата обращения 10.11.19).
6. Муртазин А. И. Пульмонология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019. – 352 с.
7. Николенько В. В., Воробьева Н. Н., Николенько А. В., Окишев М. А. Клинические особенности течения внебольничных пневмоний, вызванных Streptococcus pneumoniae и Staphylococcus aureus, у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 5. – С. 9-14.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
9. Поваляева Л. В., Бородулин Б. Е., Бородулина Е. А., Черногаева Г. Ю., Чуманова Е. С. Факторы риска смерти пациентов с внебольничной пневмонией в современных условиях // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 816-820.
10. Пузырева Л. В., Панева М. А. Внебольничные пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 69-72.
11. Пузырева Л. В., Родкина Л. А., Мордык А. В., Конченко В. Д., Далабаева Л. М. Анализ инфекций нижних дыхательных путей с исследованием микробного пейзажа материала у ВИЧ-инфицированных пациентов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2018. – № 1. – С. 76-85.
12. Пьянзова Т. В., Лабутина А. В., Астудина О. И., Христенко О. Ю. Клинико-диагностические аспекты пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 63-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-1-63-64>.
13. Chou S. H., Prabhu S. J., Crothers K., Stern E. J., Godwin J. D., Pipavath S. N. Thoracic diseases associated with HIV infection in the era of antiretroviral therapy: clinical and imaging findings // Radiographics. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 895-911. doi: 10.1148/rg.344130115.
14. Figueiredo-Mello C., Naucier P., Negra M. D., Levin A. S. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 4. – P. e5778. doi:10.1097/MD.0000000000005778.
15. O'Connor J., Vjecha M. J., Phillips A. N., Angus B., Cooper D., Grinsztejn B., Lopardo G., Das S., Wood R., Wilkin A., Klinker H., Kantipong P., Klingman K. L., Jilich D., Herieka E., Denning E., Abubakar I., Gordin F., Lundgren J. D.; INSIGHT START study group. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per µL: secondary outcome results from a randomised controlled trial // Lancet HIV. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 105-112.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

БУЗОО «Больница скорой медицинской помощи № 2»,
644021, г. Омск, ул. Лизы Чайкиной, д. 7.
Тел.: 8 (3812) 95-64-33.

REFERENCES

1. Anopko V.P. Comprehensive medical and economic assessment of activities of a multidisciplinary hospital. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Journal*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. 123-124. (In Russ.)
2. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V., Chernogaeva G.Yu., Vdoushina E.S. Predictors of lethality due to community-acquired pneumonia in modern conditions of a pulmonary center. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2015, no. 4, pp. 19-22. (In Russ.)
3. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyvaylenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
4. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
5. *Metod approksimatsii v Microsoft Excel*. [The approximation method in Microsoft Excel]. (Epub.), Available: <https://lumpics.ru/approximation-in-excel/> (Accessed 10.11.19).
6. Murtazin A.I. *Pulmonologiya. Standarty meditsinskoy pomoschi. Kriterii otsenki kachestva. Farmakologicheskii spravochnik*. [Pulmonology. Medical standards. Quality assessment criteria. Formulary]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, 352 p.
7. Nikolenko V.V., Vorobieva N.N., Nikolenko A.V., Okishev M.A. Clinical features of the course of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in HIV infected patients. *Permskiy Meditsinskiy Journal*, 2016, vol. 33, no. 5, pp. 9-14. (In Russ.)
8. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g. Gosudarstvennyy doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2018]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-Being Publ., 2019. 254 p.
9. Povalyaeva L.V., Borodulin B.E., Borodulina E.A., Chernogaeva G.Yu., Chumanova E.S. Risk factors of death in patients with community-acquired pneumonia in modern conditions. *Kazanskiy Meditsinskiy Journal*, 2012, vol. 93, no. 5, pp. 816-820. (In Russ.)
10. Puzyreva L.V., Paneva M.A. Community-acquired pneumonia in HIV positive patients. *Byulleten Meditsinskoy Nauki*, 2019, vol. 13, no. 1, pp. 69-72. (In Russ.)
11. Puzyreva L.V., Rodkina L.A., Mordyk A.V., Konchenko V.D., Dalabaeva L.M. Analysis of lower respiratory tract infections with the testing of the microbial population in specimens in HIV infected patients. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*, 2018, no. 1, pp. 76-85. (In Russ.)
12. Pyanzova T.V., Labutina A.V., Astudina O.I., Khristenko O.Yu. Clinical and diagnostic aspects of pneumocystic pneumonia in the HIV infected patients *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 1, pp. 63-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-1-63-64>.
13. Chou S.H., Prabhu S.J., Crothers K., Stern E.J., Godwin J.D., Pipavath S.N. Thoracic diseases associated with HIV infection in the era of antiretroviral therapy: clinical and imaging findings. *Radiographics*, 2014, vol. 34, no. 4, pp. 895-911. doi: 10.1148/rg.344130115.
14. Figueiredo-Mello C., Naucier P., Negra M.D., Levin A.S. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 4, pp. e5778. doi:10.1097/MD.0000000000005778.
15. O'Connor J., Vjecha M.J., Phillips A.N., Angus B., Cooper D., Grinsztejn B., Lopardo G., Das S., Wood R., Wilkin A., Klinker H., Kantipong P., Klingman K.L., Jilich D., Herieka E., Denning E., Abubakar I., Gordin F., Lundgren J.D.; INSIGHT START study group. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per µL: secondary outcome results from a randomised controlled trial. *Lancet HIV*, 2017, vol. 4, no. 3, pp. 105-112.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Emergency Relief Hospital no. 2,
7, Lizy Chaykinoy St., Omsk, 644021.
Phone: +7 (3812) 95-64-33.

Дубровская Ирина Игоревна

врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим
отделением.

E-mail: dubrovskaia.iri@yandex.ru

Янина Ольга Алексеевна

врач-пульмонолог пульмонологического отделения.

E-mail: Olga.janina.1968@yandex

Лобастов Андрей Юрьевич

кандидат медицинских наук,

врач-пульмонолог пульмонологического отделения.

E-mail: aulobastov@mail.ru

Диденко Наталья Евгеньевна

врач-пульмонолог пульмонологического отделения.

E-mail: natacha-03@mail.ru

Друзенко Анна Владимировна

врач-пульмонолог пульмонологического отделения.

E-mail: druzenkoannaomsk@mail.ru

Пузырева Лариса Владимировна

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр,

врач-инфекционист, доцент кафедры фтизиатрии,
фтизиохирургии и инфекционных болезней.

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Тел.: 8 (3812) 53-26-66.

E-mail: puzirevalv@mail.ru

Irina I. Dubrovskaya

Pulmonologist, Head
of Pulmonology Department.

Email: dubrovskaia.iri@yandex.ru

Olga A. Yanina

Pulmonologist of Pulmonology Department.

Email: Olga.janina.1968@yandex

Andrey Yu. Lobastov

Candidate of Medical Sciences,

Pulmonologist of Pulmonology Department.

Email: aulobastov@mail.ru

Natalya E. Didenko

Pulmonologist of Pulmonology Department.

Email: natacha-03@mail.ru

Anna V. Druzenko

Pulmonologist of Pulmonology Department.

Email: druzenkoannaomsk@mail.ru

Larisa V. Puzyreva

Omsk State Medical University,

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist, Infectious
Disease Specialist, Associate Professor of Phthisiology,
Phthisiosurgery and Infectious Diseases Department.

12, Lenina St.,

Omsk, 644099.

Phone: +7 (3812) 53-26-66.

Email: puzirevalv@mail.ru

Поступила 18.03.2020

Submitted as of 18.03.2020



Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью*

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹, Н. В. ЮХИМЕНКО¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка переносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП) у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании дифференцированных режимов химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы: всего 89 детей (2-12 лет) с туберкулезом органов дыхания, все из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Выделено три группы пациентов: 1-я группа (17 чел.) – «малые формы», ХТ проводилась схемой из 3 ПТП, 2-я группа (35 чел.) – ограниченные процессы, схема ХТ из 4 ПТП; 3-я группа (37 чел.) – распространенные процессы, схема ХТ из 5 ПТП. В 1-й группе частота назначения ПТП следующая: Pto – в 94,1%, Z – в 76,5%, PAS – в 76,5%, Am – в 35,3%, E – в 17,6%, Cs – в 5,9% случаев. Во 2-й группе – следующая: PAS – в 94,3%, Z – в 80,0%, Pto – в 68,6%, Am – в 48,6% и Fq – в 45,7%, Cs – в 37,1%, E – в 25,7% случаев. В 3-й группе – следующая: Z – в 97,3%, PAS – в 89,2%, Pto – в 81,1%, Fq – в 73,0%, Am – в 70,3%, Cs – в 51,4% и E – в 37,8% случаев.

Результаты. В целом ХТ переносили удовлетворительно 50,6% (45 чел.) детей, неудовлетворительно – 49,4% (44 чел.), $p > 0,05$. Токсические реакции наблюдались статистически значимо чаще, чем аллергические: $63,6 \pm 7,3\%$ (28 чел.) и $36,4 \pm 7,3\%$ (16 чел.), $p < 0,05$. Виновниками развития токсических реакций были протионамид (24 чел.), пиразинамид (2 чел.), цикloserин (1 чел.), левофлоксацин (1 чел.), токсических реакций – амикацин (16 чел.). Нежелательные реакции статистически значимо чаще возникали при пятикомпонентной схеме ($67,6 \pm 7,7\%$) по сравнению с трех- и четырехкомпонентной ($29,4 \pm 11,4$ и $40,0 \pm 8,3\%$ соответственно), $p < 0,05$.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия, нежелательные побочные реакции, множественная лекарственная устойчивость, эпидемические очаги

Для цитирования: Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33>

Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis

M. F. GUBKINA^{1,2}, YU. YU. KHOKHLOVA¹, I. YU. PETRAKOVA¹, N. V. YUKHIMENKO¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the tolerability of anti-tuberculosis drugs (TB drugs) in children with respiratory tuberculosis and exposure to multiple and extensive drug resistant tuberculosis treated by individual chemotherapy (CT) regimens.

Subjects and methods: Totally, 89 children (2-12 years old) with respiratory tuberculosis, they all were exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. Patients were divided into three groups: Group 1 (17 patients) – minor forms, the chemotherapy regimen consisted of 3 TB drugs, Group 2 (35 patients) – limited lesions, the chemotherapy regimen consisted of 4 TB drugs, Group 3 (37 patients) – the disseminated disease, the chemotherapy regimen consisted of 5 TB drugs. The following TB drugs were used in Group 1: Pto – in 94.1%, Z – in 76.5%, PAS – in 76.5%, Am – in 35.3%, E – in 17.6%, and Cs – in 5.9% of cases. In Group 2: PAS – in 94.3%, Z – in 80.0%, Pto – in 68.6%, Am – in 48.6% and Fq – in 45.7%, Cs – in 37.1%, and E – in 25.7% of cases. In Group 3: Z – in 97.3%, PAS – in 89.2%, Pto – in 81.1%, Fq – in 73.0%, Am – in 70.3%, Cs – in 51.4%, and E – in 37.8% of cases.

Results. In general, chemotherapy was well tolerated by 50.6% (45 people) of children, and poorly – by 49.4% (44 people), $p > 0.05$. Toxic reactions were observed statistically significantly more often versus allergic ones: $63.6 \pm 7.3\%$ (28 persons) and $36.4 \pm 7.3\%$ (16 persons), $p < 0.05$. The culprits drugs causing toxic reactions were prothionamide (24 patients), pyrazinamide (2 patients), cycloserine (1 patients), and levofloxacin (1 patients), toxic reactions – amikacin (16 patients). Adverse reactions statistically significantly more often occurred when five-component regimen ($67.6 \pm 7.7\%$) was used versus three- and four-component regimens (29.4 ± 11.4 and $40.0 \pm 8.3\%$, respectively), $p < 0.05$.

Key words: tuberculosis, children, chemotherapy, adverse reactions, multiple and extensive drug resistance, epidemic foci

For citations: Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 29-33. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33>

Для корреспонденции:
Губкина Марина Федоровна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Marina F. Gubkina
Email: detstvocniit@mail.ru

*Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» (РК АААА-А16-116111150009-0) «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

При лечении туберкулеза важно не только достичь эффективного результата, но и снизить вероятность развития нежелательных побочных реакций. Ряд работ посвящен изучению переносимости как отдельных противотуберкулезных препаратов, так и их комбинаций, а также способам мониторинга и коррекции нежелательных побочных эффектов [1, 3, 4, 8, 9, 10]. Вопросы переносимости противотуберкулезных препаратов при проведении химиотерапии у детей с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) в литературе мало освещены несмотря на важность этого вопроса [2, 7]. По существующим стандартам лечения у пациентов этой категории используется не только пяти-шестикомпонентная схема лечения, но и достаточное количество препаратов с возрастными ограничениями [5]. Разработаны и клинически апробированы режимы химиотерапии туберкулеза у детей с «малыми формами» и ограниченными процессами из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ, исключающие применение препаратов, к которым установлена лекарственная устойчивость МБТ у источника инфекции, а также позволяющие уменьшить количество назначаемых препаратов [3].

Цель исследования: оценить переносимость противотуберкулезных препаратов у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ и ШЛУ возбудителя при использовании дифференцированных режимов химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 89 детей в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст $7,6 \pm 0,4$ года) с туберкулезом органов дыхания, все они из очагов с МЛУ и ШЛУ МБТ. В структуре клинических форм наиболее часто встречались туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (51,7%) и очаговый туберкулез легких (34,8%), реже – первичный туберкулезный комплекс (9,0%) и инфильтративный туберкулез легких (4,5%). В большинстве случаев на момент выявления заболевания при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) отмечались процессы в фазе кальцинации (60,0%), в фазе уплотнения (26,3%), в фазе инфильтрации (13,7%). Клинические симптомы интоксикации наблюдались у 80,9% детей: незначительной степени выраженности – у 40,3%, умеренной степени – у 54,2%, выраженные – у 5,5%. Физикальные изменения в легких определялись у 10,1% пациентов. Бактериовыделителей не было.

При назначении химиотерапии использовали дифференцированный подход к включению в схему конкретных препаратов и их количеству. Для каждого ребенка использовали только те препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность МБТ у предполагаемого источника инфекции. Дети с «малыми формами» туберкулеза по-

лучали 3 противотуберкулезных препарата (ПТП) на протяжении всего курса химиотерапии, с ограниченными процессами – 4 ПТП в интенсивную фазу и 3 ПТП в фазу продолжения, с распространенными процессами – 5 ПТП в интенсивную фазу и 4 ПТП в фазу продолжения. Для лечения использовали следующие препараты: пиразинамид (Z), протионамид (Pto), парааминосалициловую кислоту (PAS), амикацин (Am), фторхинолоны (Fq), этамбутол (E), циклосерин (Cs). При назначении препаратов с возрастными ограничениями (E, Fq, Cs) получали информированное согласие родителей или законных представителей детей. У детей с избыточной массой тела соответственно ей рассчитывали суточную дозу противотуберкулезных препаратов. Эффективность проводимой химиотерапии оценивали по клинко-рентгенолабораторным данным в период проведения основного курса химиотерапии, а также по данным отдаленных наблюдений: отсутствие рецидива через 1-3 года после завершения лечения. В период проведения химиотерапии осуществлялся клинический и лабораторный мониторинг переносимости препаратов. Клинический мониторинг заключался в осмотре пациентов, анализе предъявляемых жалоб. Лабораторный контроль проводился 1 раз в месяц, при необходимости чаще, и включал: клинический анализ крови и мочи; оценку функции печени по показателям активности ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамил-транспептидазы), содержанию общего билирубина и тимоловой пробы; оценку функционального состояния почек по показателям пробы Реберга (величине клубочковой фильтрации, реабсорбции воды в канальцах, содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови); оценку состояния электролитного обмена по показателям уровня калия, магния, натрия в сыворотке крови; определяли уровень мочевого кислоты; проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, ЭКГ. При необходимости проводили консультацию узких специалистов: офтальмолога при назначении этамбутола, оториноларинголога при назначении амикацина, аллерголога при наличии в анамнезе аллергопатологии, гастроэнтеролога при наличии в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта. Для превентивной коррекции гепатотоксических реакций всем детям назначали гепатопротекторы.

Проведена оценка переносимости противотуберкулезных препаратов у детей, получающих различное количество препаратов в стартовой комбинации. Выделено 3 группы пациентов: 1- группа – химиотерапия проводилась с использованием 3 ПТП в схеме лечения при «малых формах» (17 чел.); 2-я группа – химиотерапия проводилась с использованием в стартовой комбинации 4 ПТП при ограниченных процессах (35 чел.); 3-я группа – химиотерапия проводилась с использованием в стартовой комбинации 5 ПТП при распространенных процессах (37 чел.).

В 1-й группе наиболее часто назначали Pto, Z и PAS: 94,1; 76,5; 76,5% соответственно, Am использовали в 35,3%, E – в 17,6%, Cs – в 5,9% случаев.

Во 2-й группе частота использования препаратов была следующей: PAS – в 94,3%, Z – в 80,0%, Pto – в 68,6%, Am – в 48,6%, Fq – в 45,7%, Cs – в 37,1%, E – в 25,7% случаев.

В 3-й группе частота использования препаратов была следующей: Z – в 97,3%, PAS – в 89,2%, Pto – в 81,1%, Fq – в 73,0%, Am – в 70,3% случаев, реже назначали Cs – в 51,4% и E – в 37,8% случаев.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Office Excel (2007), критерия χ^2 Пирсона для многопольных таблиц, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования

В целом химиотерапию переносили удовлетворительно 50,6% (45 чел.) детей, неудовлетворительно – 49,4% (44 чел.), $p > 0,05$. Нежелательные реакции достоверно чаще возникали в интенсивную фазу химиотерапии (в первые 2-3 мес. лечения) – $68,2 \pm 7,0\%$ (у 30 из 44 чел.), по сравнению с фазой продолжения – $31,8 \pm 7,0\%$ (у 14 из 44 чел.), $p < 0,05$.

Нежелательные реакции достоверно чаще возникали при использовании пятикомпонентной схемы ($67,6 \pm 7,7\%$) по сравнению с трех- и четырехкомпонентной ($29,4 \pm 11,4$ и $40,0 \pm 8,3\%$ соответственно), $p < 0,05$.

Токсические реакции наблюдались достоверно чаще, чем аллергические: $63,6 \pm 7,3\%$ (28 чел.) и $36,4 \pm 7,3\%$ (16 чел.), $p < 0,05$. Основными препаратами-виновниками токсических реакций были протионамид (24 чел.), пиразинамид (2 чел.) циклосерин (1), левофлоксацин (1), аллергических реакций – амикацин (16 чел.).

Аллергические реакции в основном проявлялись в виде эозинофилии, реже в виде кожных высыпаний и наблюдались в первые 2-3 мес. лечения. Для их купирования проводилась инфузионная и антигистаминная терапия, иногда гормонотерапия короткими курсами. В среднем продолжительность лечения с использованием схем, включающих амикацин, составила $2,4 \pm 0,4$ мес. При необходимости продолжить интенсивную фазу проводили замену другим препаратом, если к этому сроку была достигнута положительная динамика, переходили на фазу продолжения лечения с использованием 4 ПТП при пятикомпонентной стартовой схеме и 3 ПТП – при четырехкомпонентной.

Амикацин был назначен 49 детям: 1-я группа – 6 чел., 2-я группа – 17 чел., 3-я группа – 26 чел.

Как в целом, так и в сравниваемых группах у большинства детей переносимость амикацина была удовлетворительной: 1-я группа – 66,7% (4 чел.), 2-я группа – 70,6% (12 чел.), 3-я группа – 65,4%

(17 чел.), всего – 67,4% (33 чел.). В 1-й группе аллергические реакции на амикацин наблюдались в 33,3% (2 чел.) случаев, во 2-й группе – 29,4% (5 чел.), в 3-й группе – 34,6% (9 чел.); всего – 32,6% (16 чел.). Различий между группами по частоте развития нежелательных реакций на амикацин не выявлено: $\chi^2 = 0,128$, критическое значение $\chi^2 = 5,991$, $p > 0,05$.

Токсические реакции с одинаковой частотой отмечались как в первые месяцы лечения (14 чел.), так и в более отдаленные сроки (14 чел.) и сопровождались в основном диспепсическими явлениями (тошнота, боли в эпигастрии, эпизоды рвоты) на прием протионамида, суставным синдромом (боли в коленных суставах) на пиразинамид (3-я группа), появлением хромоты (тендовагинит) и фотодерматоза на левофлоксацин (2-я группа), гипервозбудимостью на циклосерин (3-я группа). При развитии токсических реакций применяли дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Протионамид был назначен 70 детям: 1-я группа – 16 чел., 2-я группа – 24 чел., 3-я группа – 30 чел. Как в целом, так и в сравниваемых группах у большинства детей переносимость протионамида была удовлетворительной: 1-я группа – 81,2% (13 чел.), 2-я группа – 66,7% (16 чел.), 3-я группа – 56,7% (17 чел.); всего – 65,7% (46 чел.). Реже отмечались диспепсические расстройства: 1-я группа – 18,8% (3 чел.), 2-я группа – 33,3% (8 чел.), 3-я группа – 43,3% (13 чел.); всего – 34,3% (24 чел.). По частоте развития нежелательных реакций на протионамид в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено: $\chi^2 = 2,814$, критическое значение $\chi^2 = 5,991$, $p > 0,05$.

Различия между группами заключались в том, что в 1-й и 2-й группах частота диспепсических реакций была статистически значимо ниже, чем отсутствие побочных реакций на протионамид ($p < 0,05$), а в 3-й группе различий в частоте возникновения и отсутствия нежелательных реакций на протионамид не наблюдалось ($p > 0,05$).

Неустранимые побочные реакции, потребовавшие отмены препарата-виновника, наблюдались в целом в 30,3% случаев (27 чел.): амикацин отменен у 16 пациентов, протионамид – у 7 пациентов, пиразинамид – у 2 пациентов, циклосерин – у 1, левофлоксацин – у 1 пациента.

Все пациенты, включенные в исследование, эффективно завершили курс химиотерапии.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие неустранимых побочных реакций на левофлоксацин.

Пациент П., 5 лет (2012 г.р.), находился на лечении в младшем детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с диагнозом: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева в фазе частичной кальцинации, МБТ(-). Контакт со взрослым больным туберкулезом с МЛУ МБТ (HRSK_mCmEPto).

При поступлении: жалоб нет. Температура 36,0°C. Физическое развитие выше среднего, гармонич-

ное (рост – 119 см, масса тела – 24 кг). Состояние удовлетворительное. Симптомы интоксикации незначительной степени выраженности. Кожа сухая, бледная, периорбитальный цианоз. Тургор тканей снижен. Зев не гиперемирован, миндалины гипертрофированы, налетов нет. Периферические лимфатические узлы пальпируются в четырех группах до II-III размера, плотноэластической консистенции, множественные, безболезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. По органам – без патологических изменений.

Результаты обследования. Анализ крови, мочи, функция печени, почек в норме. Микробиологическое исследование: смыв с верхних дыхательных путей, моча (3-кратно) всеми методами (люминесцентная микроскопия, метод ПЦР, посев в системе Bactec MGIT 960) – результаты отрицательные. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 15 мм, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – папула 20 мм.

Химиотерапию получал по индивидуальному режиму с учетом данных о лекарственной устойчивости МБТ у источников инфекции: 4 ПТП – ZPASCsLfx (5 мес.). Переносимость препаратов неудовлетворительная. Отмечены нежелательные реакции на левофлоксацин в виде тендовагинита левого голеностопного сустава и фотодерматоза. Препарат был отменен, явления непереносимости купированы. Лечение продолжено в комбинации ZPASCs (4 мес.). Общий курс составил 9 мес. Исчезновение симптомов интоксикации отмечено через 4 мес. К окончанию лечения масса тела увеличилась на 3,0 кг. На КТ ОГК через 6 мес. лечения определяется нарастание кальцинации в бронхопульмональной группе внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) слева.

Через 1 год после окончания лечения по данным КТ ОГК картина стабильная: кальцинаты в бронхопульмональной группе ВГЛУ слева прежних размеров. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 15 мм папула, проба с АТР – 15 мм папула.

Данное наблюдение демонстрирует развитие неустраняемых побочных реакций на левофлоксацин через 5 мес. химиотерапии, потребовавших отмены препарата. В связи с положительной клинко-рентгенологической динамикой процесса лечение продолжено с использованием схемы из 3 ПТП. Эффективность выбранного режима химиотерапии также была подтверждена результатами обследования через 1 год после окончания основного курса лечения – отсутствие рецидива.

Заключение

Применен дифференцированный подход к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ, отличающийся от стандартных IV и V режимов меньшим количеством препаратов в стартовой комбинации при «малых формах» (3 препарата) и ограниченных процессах (4 препарата), при сохранении 5 препаратов в случаях с распространенными процессами. Правомочность использования подобных режимов доказана эффективными результатами лечения и отсутствием рецидива туберкулеза через 1-3 года после завершения курса химиотерапии. Показана лучшая переносимость химиотерапии при использовании трех- и четырехкомпонентной схемы препаратов по сравнению с пятикомпонентной. Нежелательные реакции развивались при использовании 3 ПТП в $29,4 \pm 11,4\%$ случаев, 4 ПТП – $40,0 \pm 8,3\%$, 5 ПТП – $67,6 \pm 7,7\%$ ($p < 0,05$).

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. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 31-36. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36>.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонифицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29>.
3. 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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
4. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S. The level of uric acid in blood serum new patients suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 31-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36>.
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.YU. Individual approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29>.
3. 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
4. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.

5. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – 2020. – 54 с. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/359>. (Дата обращения 20.03.2020).
6. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
7. Сапожникова П. А., Никишова Е. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 44-49.
8. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Щегерцов Д. Ю., Филинук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>.
10. Shovkun L., Kudlay D.A., Nikolenko N., Campos E., Franchuk I. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54 (S63). – PA2970.
5. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. 2020, 54 p. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/359>. (Accessed 20.03.2020)
6. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine.* [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
7. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshev A.O. Diagnostics and treatment of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 44-49. (In Russ.)
8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>.
10. Shovkun L., Kudlay D.A., Nikolenko N., Campos E., Franchuk I. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54 (S63), PA2970.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.

Хохлова Юлия Юрьевна
врач младшего детского отделения.

Петракова Ирина Юрьевна
кандидат медицинских наук, заведующая младшим
детским отделением.

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mail: disstub@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.

Yulia Yu. Khokhlova
Physician of Junior Children Department.

Irina Yu. Petrakova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: disstub@gmail.com

Поступила 2.06.2020

Submitted as of 2.06.2020



Сосудистая жесткость и альбуминурия как маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с хронической обструктивной болезнью легких

А. А. БАКИНА, В. И. ПАВЛЕНКО, С. В. НАРЫШКИНА

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Благовещенск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить состояние жесткости артериальной стенки и уровень альбуминурии (АУ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и изучить наличие и характер ассоциации исследуемых показателей с клинико-лабораторными параметрами ХОБЛ.

Материалы и методы. Проведено обследование 70 больных ХОБЛ, разделенных на 4 группы в зависимости от выраженности клинической симптоматики и числа обострений (ЧО), перенесенных за 12 предшествующих месяцев. Помимо стандартных методов обследования, оценены уровень АУ, скорость распространения пульсовой волны на аорте (СРПВ_а), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI).

Результаты. Повышение АУ зарегистрировано у 51,4% лиц, преимущественно имеющих частые обострения. Увеличение CAVI и СРПВ_а также преобладало у лиц с высокой ЧО и выявлено у 37,1 и 14,3% пациентов соответственно. Обнаружена связь значений СРПВ_а и CAVI с АУ и клинико-лабораторными параметрами ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная ригидность, эндотелиальная дисфункция, альбуминурия, воспаление

Для цитирования: Бакина А. А., Павленко В. И., Нарышкина С. В. Сосудистая жесткость и альбуминурия как маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 34-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-34-40>

Arterial stiffness and albuminuria as markers of endothelial dysfunction in those with chronic obstructive pulmonary disease

A. A. BAKINA, V. I. PAVLENKO, S. V. NARYSHKINA

Amur State Medical Academy, Blagoveshensk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the state of arterial stiffness and the level of albuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to investigate the presence and nature of the association of the studied parameters with clinical and laboratory parameters of COPD.

Subjects and methods. 70 patients with COPD were examined, they all were divided into 4 groups depending on severity of clinical symptoms and number of exacerbations suffered in the previous 12 months. Additionally to standard examinations, albuminuria level, the pulse wave velocity in aorta (PWV_a), and cardio-ankle vascular index (CAVI) were assessed.

Results. The increased albuminuria level was registered in 51.4% of patients mainly suffering from frequent exacerbations. The increased CAVI and PWV_a also prevailed in individuals with a high frequency of exacerbation and their higher levels were found in 37.1% and 14.3% of patients, respectively. PWV_a and CAVI values were found to be associated with albuminuria level and clinical and laboratory parameters of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial stiffness, endothelial dysfunction, albuminuria, inflammation

For citations: Bakina A.A., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Arterial stiffness and albuminuria as markers of endothelial dysfunction in those with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 34-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-34-40>

Для корреспонденции:

Бакина Анастасия Алексеевна
E-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Correspondence:

Anastasia A. Bakina
Email: anastasia_darchi@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает важное место в общей структуре заболеваемости и смертности. Известно, что лидирующей причиной летальных исходов у больных ХОБЛ являются кардиоваскулярные события [1, 7, 15]. К факторам, влияющим на развитие кардиореспираторной коморбидности, современные исследователи относят эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и системное воспаление [9, 16]. Известным маркером дисфункции эндотелия является избыточная жесткость артериальной стенки, часто развивающаяся при ХОБЛ [6], а альбуминурия (АУ), отражающая

почечную дисфункцию и генерализованное повреждение эндотелия сосудов, способна как самостоятельно увеличивать смертность от сердечно-сосудистой патологии, так и потенцировать негативное влияние иных сосуществующих факторов [11]. На настоящий момент не до конца изученным остается вопрос о влиянии клинических, биохимических, иммунологических характеристик ХОБЛ на артериальную ригидность и АУ. В литературе практически не освещено наличие ассоциации между почечной дисфункцией, проявляющейся АУ, и параметрами сосудистой жесткости у больных ХОБЛ.

Цель исследования: оценить состояние жесткости артериальной стенки и уровень АУ у больных ХОБЛ и определить наличие и характер ассоциации исследуемых показателей с клинико-лабораторными параметрами ХОБЛ.

Материалы и методы

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России, разработан с учетом Приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» с поправками от 2013 г. Включение пациентов в исследование осуществлялось после письменного оформления информированного согласия.

В контролируемое выборочное одномоментное исследование включено 70 лиц с документально подтвержденной ХОБЛ в возрасте от 45 до 60 лет. На момент включения в исследование пациенты находились в отделениях пульмонологического профиля ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» и ДНЦ ФПД и получали терапию по поводу обострения ХОБЛ согласно действующим стандартам медицинской помощи.

Направленный метод отбора пациентов обеспечивал максимальную однородность исследуемого контингента и осуществлялся с учетом критериев не включения. Так, в исследование не вошли лица старше 60 лет, больные ХОБЛ крайне тяжелого течения, пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, заболеваниями почек, туберкулезом, онкопатологией или перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании жалоб, данных анамнеза и физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Хроническая обструктивная болезнь легких», утвержденными Минздравом России (2018), руководством Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) (2017) [10] и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. При оценке жалоб и анамнестических данных учитывали результаты опросника Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT), отражающего роль ХОБЛ в повседневной жизни пациента, и данные шкалы Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council questionnaire, mMRC). При этом результат теста CAT < 10 и балл шкалы mMRC 0-1 расценивались как малая выраженность клиниче-

ской симптоматики, а при SAT ≥ 10 и mMRC ≥ 2 симптомы считались выраженными. Частоту обострений (ЧО) ХОБЛ, перенесенных пациентом, учитывали за период 12 мес., предшествующих включению в исследование. Под обострением понимали внезапно возникшее ухудшение респираторных симптомов, влекущее необходимость в интенсификации терапии [10]. Если ЧО соответствовала 0 или 1 обострению, не приведшему к госпитализации, это расценивалось как низкий риск обострений, при ЧО, равной 1, обострению, приведшему к госпитализации, или ≥ 2 – как высокий риск. Пациенты были разделены на 4 группы согласно классификации ABCD: группа А (малая выраженность клиники, низкий риск), группа В (выраженная клиника, низкий риск), группа С (малая выраженность клиники, высокий риск) и группа D (выраженная клиника, высокий риск).

У лиц, курящих табакосодержащие изделия, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) с использованием формулы: ИКЧ = (число сигарет, выкуриваемых за одни сутки, шт. × число лет курения, годы)/20 (пачек/лет).

Ростовесовые показатели использовали для расчета индекса массы тела Кетле (ИМТ): ИМТ = (масса тела, кг)/(рост, м²), (кг/м²). Оценку показателя выполняли согласно современным рекомендациям [3].

Инструментальные методики исследования включали исследование вентиляционной функции легких методом спирометрии с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ. Значение ОФВ₁, регистрируемое после проведения пробы с бронходилатирующим лекарственным препаратом короткого действия, применяли для оценки степени тяжести ограничения скорости воздушного потока [10]. Оценку жесткости артериальной стенки осуществляли с использованием методики сфигмоманометрии на аппарате VaSera VS-1000. К исследуемым параметрам относили измерение скорости распространения пульсовой волны на аорте (СРПВ_а), основанное на регистрации пульсовых волн на каротидно-фemorальном участке, а также оценку правого и левого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (R/L-CAVI), предназначенных для диагностики ранних этапов формирования атеросклероза. Значение CAVI более 9,0 является патологическим и считается вероятным признаком развития атеросклеротических поражений артерий.

Комплекс лабораторных исследований, осуществляемых по стандартным методикам, включал проведение клинического и биохимического анализа крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ). О дисфункции эндотелия судили по уровню суточной экскреции альбумина с мочой (АУ), который определяли иммунотурбидиметрическим методом. Значение АУ < 30 мг/сут считали нор-

мальным или незначительно повышенным (А1-категория АУ), уровень в диапазоне 30-300 мг/сут характеризовал умеренно повышенную АУ (А2-категория АУ), А3-категория АУ (значительное повышение показателя) диагностировалась при АУ > 300 мг/сут [13].

Хранение, систематизацию и статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением программ Microsoft Office Excel и Statistica 10 для операционной системы Microsoft Windows [5]. Для обработки номинальных признаков рассчитывали абсолютную (*n*) и относительную (%) частоты их выявления. Сравнение групп по категориальному признаку проводили с применением критерия χ^2 Пирсона, при значении показателей менее 10 использовали поправку Йетса, менее 5 – двусторонний точный критерий Фишера. Все количественные признаки подверглись определению вида распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. При описании признаков использовали значение медианы (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. Результат обработки данных фиксировали в формате Me [Q1; Q3]. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с применением U-критерия Манна – Уитни. Наличие и направленность связи между признаками определяли путем проведения корреляционного анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). За критический уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования: 95,7% (*n* = 67) обследованных являлись мужчинами, среднее значение возраста в общей когорте составило 60 [50; 60] лет, длительность течения ХОБЛ равнялась 10 [5; 20]

годам. Курили 92,9% (*n* = 65) пациентов, при этом ИКЧ определялся на уровне 30 [15; 40] пачек/лет. Показатель ИМТ составил 24,7 [22,0; 27,8] кг/м², при этом нормальные значения наблюдались менее чем в половине случаев. Так, дефицит массы тела определялся у 2,9% (*n* = 2) больных, нормальные значения индекса – у 47,1% (*n* = 33) лиц, избыток массы тела выявлен у 30,0% (*n* = 21) пациентов, ожирение I и II степеней зафиксировано у 15,7% (*n* = 11) и 4,3% (*n* = 3) обследованных соответственно. Полученные данные согласуются с результатами исследования Т. В. Блиновой и др., которая также отмечала превышение нормальных значений ИМТ у большинства больных ХОБЛ [2].

Согласно классификации ABCD, к группе А отнесен 21,4% (*n* = 15) больных, в группу В – 18,6% (*n* = 13) пациентов, группы С и D – 18,6% (*n* = 13) и 41,4% (*n* = 29) лиц из 70 включенных в исследование. Группы пациентов были сопоставимы по половозрастным характеристикам, длительности ХОБЛ, ИКЧ, ИМТ. Средние значения теста САТ, шкалы mMRC и ЧО в группах обследуемых представлены в табл. 1.

При оценке степени тяжести ХОБЛ выявлено, что 8,6% (*n* = 6) пациентов имели легкое течение заболевания, заболевание средней степени тяжести наблюдалось в 20% (*n* = 14) случаев, а большая доля обследованных (71,4%, *n* = 50) представлена лицами, страдающими тяжелой ХОБЛ. Средний уровень ОФВ₁ у пациентов, включенных в исследование, составил 38,4 [30,9; 55,0]%. Результаты отдельных показателей лабораторных исследований приведены в табл. 2.

Интересно, что существенные различия уровня АУ отмечены лишь между группами, отличающи-

Таблица 1. Значения теста САТ, шкалы mMRC и число обострений, перенесенных за предшествующие 12 мес., у пациентов разных групп

Table 1. CAT and mMRC scores and the number of exacerbations experienced in the previous 12 months in patients from different groups

Показатель	Группа пациентов				<i>p</i>
	A (<i>n</i> = 15)	B (<i>n</i> = 13)	C (<i>n</i> = 13)	D (<i>n</i> = 29)	
САТ, балл*	7 [5; 8]	21 [16; 23]	9 [7; 9]	24 [21; 29]	$p_{AB} < 0,0001^{**}$ $p_{AC} = 0,019^{**}$ $p_{AD} < 0,0001^{**}$ $p_{BC} < 0,0001^{**}$ $p_{BD} = 0,08$ $p_{CD} < 0,0001^{**}$
mMRC, балл*	1 [0; 1]	2 [2; 3]	1 [1; 1]	3 [2; 4]	$p_{AB} < 0,0001^{**}$ $p_{AC} = 0,17$ $p_{AD} < 0,0001^{**}$ $p_{BC} = 0,0002^{**}$ $p_{BD} = 0,18$ $p_{CD} < 0,0001^{**}$
ЧО*	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	$p_{AB} = 0,4$ $p_{AC} < 0,0001^{**}$ $p_{AD} < 0,0001^{**}$ $p_{BC} < 0,0001^{**}$ $p_{BD} < 0,0001^{**}$ $p_{CD} = 0,4$

Примечание: * – отражено в формате Me [Q1; Q3]; ** – статистически значимые различия между группами; САТ – Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test, mMRC – Modified British Medical Research Council questionnaire, ЧО – частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес.

Таблица 2. Результаты отдельных лабораторных показателей у пациентов разных групп
Table 2. Individual laboratory parameters in patients from different groups

Показатель	Группа пациентов				p
	A (n = 15)	B (n = 13)	C (n = 13)	D (n = 29)	
Leu, в 10 ⁹ /л*	7,8 [6,4; 8,3]	10,6 [6,8; 11,7]	9,0 [7,9; 11,2]	9,5 [7,7; 14,2]	$p_{AB} = 0,14$ $p_{AC} = 0,30$ $p_{AD} = 0,03^{**}$ $p_{BC} = 0,83$ $p_{BD} = 0,70$ $p_{CD} = 0,48$
СРБ, мг/л*	1,2 [0,2; 3,8]	4,8 [4,2; 11,4]	6,2 [4,9; 12,3]	10,5 [5,0; 14,3]	$p_{AB} = 0,003^{**}$ $p_{AC} = 0,0001^{**}$ $p_{AD} < 0,0001^{**}$ $p_{BC} = 0,17$ $p_{BD} = 0,04^{**}$ $p_{CD} = 0,29$
AУ, мг/сут*	23,0 [14,0; 30,0]	19,0 [16,0; 27,0]	35,0 [34,0; 39,0]	32,0 [23,0; 68,0]	$p_{AB} = 0,52$ $p_{AC} = 0,002^{**}$ $p_{AD} = 0,02^{**}$ $p_{BC} = 0,002^{**}$ $p_{BD} = 0,02^{**}$ $p_{CD} = 0,96$

Примечание: * – отражено в формате Ме [Q1; Q3]; ** – статистически значимые различия между группами;
Leu – лейкоциты, СРБ – С-реактивный белок, АУ – альбуминурия

мися по ЧО, в то время как статистически значимой разницы между пациентами групп А и В, С и D, различающимися по выраженности клинической симптоматики, не зарегистрировано.

Лейкоцитоз наблюдался у 35 пациентов из 70 включенных в исследование. При этом статистически чаще повышение уровня лейкоцитов в крови выявляется у лиц с выраженной клинической симптоматикой (группы В + D) в сравнении с группами больных, клиника ХОБЛ у которых выражена мало (группы А + С) ($p = 0,04$). В это же время значимой разницы между частотой встречаемости лейкоцитоза между группами с высокой и низкой ЧО не обнаружено ($p = 0,7$).

У 54,3% ($n = 38$) обследованных зарегистрирован повышенный уровень СРБ, при этом в группе D он встречался чаще. Частота встречаемости превышающих норму значений СРБ согласуется с данными источников литературы [2].

А1-категория АУ, характеризующаяся нормальными значениями показателя, наблюдалась у 48,6% ($n = 34$) лиц, а умеренное повышение маркера (А2-категория АУ) определено у 51,4% ($n = 36$). Факт частой выявляемости патологических уровней АУ у больных ХОБЛ находит место в исследованиях современных авторов. Так, в исследовании F. K. Shayo (2018 г.) высокие значения АУ обнаруживались у трети обследованных лиц с ХОБЛ и были ассоциированы с клиническими характеристиками заболевания [14].

Обнаружено, что у пациентов с высокой ЧО (группы С + D) чаще встречается А2-категория АУ, для больных с низкой ЧО более характерно наличие нормальных значений параметра ($p = 0,0008$). Значимых отличий в частоте проявлений повышенного уровня АУ между лицами с выраженными (В + D)

и маловыраженными (А + С) клиническими проявлениями ХОБЛ не зарегистрировано.

Преобладание А2-категории АУ и статистически более высокие значения АУ в группах с частыми обострениями (С и D) могут свидетельствовать о значимой роли обострений ХОБЛ в формировании эндотелиальной дисфункции, в частности такого ее проявления, как АУ.

При проведении корреляционного анализа определено наличие статистически значимой прямой связи умеренной силы между уровнем АУ и СРБ ($R_s = 0,32, p < 0,008$), ИМТ ($R_s = 0,30, p = 0,03$), баллом по шкале mMRC ($R_s = 0,28, p = 0,02$), ЧО ($R_s = 0,48, p < 0,0001$), что свидетельствует о влиянии как клинических, так и лабораторных параметров ХОБЛ на состояние эндотелия. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проводимых S. Jassal et al. [12].

При оценке результатов сфигмоманометрии существенной разницы между значениями R-CAVI и L-CAVI не выявлено ($p = 0,79$), в связи с чем при дальнейших расчетах применялся лишь показатель R-CAVI. Данные, отражающие сосудистую жесткость у обследованных больных ХОБЛ, приведены в табл. 3.

Значение R-CAVI более 9,0 обнаружено в 37,1% ($n = 26$) случаев (при этом на долю пациентов группы D пришлось 27,1% ($n = 19$), группы С – 7,1% ($n = 5$), а группы В – лишь 2,9% ($n = 2$); повышения параметра у лиц группы А не зарегистрировано). Таким образом, обнаружена статистически значимая разница частоты встречаемости повышенных значений R-CAVI между группами А и С ($p = 0,01$), А и D ($p < 0,0001$), В и D ($p = 0,006$), отличающихся ЧО, что также может свидетельствовать о значимой роли обострений в формировании

Таблица 3. Показатели артериальной ригидности у пациентов разных групп

Table 3. Parameters of arterial stiffness in patients from different groups

Показатель	Группа пациентов				p
	A (n = 15)	B (n = 13)	C (n = 13)	D (n = 29)	
СРПВ _a , м/с*	6,7 [6,2; 7,0]	7,9 [7,1; 9,3]	8,7 [8,0; 8,9]	9,4 [8,8; 10,0]	$p_{AB} = 0,01^{**}$ $p_{AC} = 0,0002^{**}$ $p_{AD} < 0,0001^{**}$ $p_{BC} = 0,45$ $p_{BD} = 0,005^{**}$ $p_{CD} = 0,03^{**}$
R-CAVI, ед.*	6,7 [6,5; 7,0]	7,5 [7,2; 8,6]	8,3 [8,0; 9,7]	9,6 [7,9; 9,9]	$p_{AB} = 0,01^{**}$ $p_{AC} = 0,0002^{**}$ $p_{AD} < 0,0001^{**}$ $p_{BC} = 0,09$ $p_{BD} = 0,002^{**}$ $p_{CD} = 0,2$

Примечание: * – отражено в формате Ме [Q1; Q3]; ** – статистически значимые различия между группами; СРПВ_a – скорость распространения пульсовой волны на аорте, R-CAVI – правый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

эндотелиальной дисфункции. Полученная частота встречаемости повышенных значений R-CAVI несколько меньше, чем в некоторых исследованиях [4], что, вероятно, можно объяснить большим спектром критериев не включения, учитываемых нами. Уровень СРПВ_a > 10,0 м/с, рассматриваемый в современных рекомендациях в качестве фактора, влияющего на общий сердечно-сосудистый риск [8], выявлен у 14,3% (n = 10) больных ХОБЛ (все они имели значение R-CAVI более 9,0), из которых 2 пациента относились к группе С, 8 – к группе D, однако статистически значимой разницы не выявлено.

Следует отметить, что повышение артериальной ригидности сопровождалось увеличением уровня АУ. Так, обнаружена прямая взаимосвязь умеренной силы между значениями СРПВ_a и R-CAVI с АУ ($R_s = 0,53, p < 0,0001$ и $R_s = 0,63, p < 0,0001$ соответственно). Также установлено наличие ассоциации СРПВ_a и R-CAVI с возрастом пациента ($R_s = 0,39, p = 0,0008$ и $R_s = 0,39, p = 0,0009$ соответственно), ИКЧ ($R_s = 0,36, p = 0,002$ и $R_s = 0,33, p = 0,005$ соответственно), суммарным баллом теста САТ ($R_s = 0,51, p < 0,0001$ и $R_s = 0,48, p < 0,0001$ соответственно) и шкалы mMRC ($R_s = 0,47, p < 0,0001$ и $R_s = 0,47, p < 0,0001$ соответственно), ЧО ($R_s = 0,46, p < 0,0001$ и $R_s = 0,48, p < 0,0001$ соответственно), уровнем лейкоцитов ($R_s = 0,36, p = 0,01$ и $R_s = 0,35, p = 0,02$ соответственно), СРБ ($R_s = 0,55, p < 0,0001$ и $R_s = 0,62, p < 0,0001$ соответственно). Полученные ассоциации не противостоят данным исследований, в которых также отмечена связь жесткости артериальной стенки с маркерами воспаления, возрастом пациента и другими показателями [6]. Большая часть клинико-лабораторных характеристик ХОБЛ, связанных с такими маркерами эндотелиальной

дисфункции, как АУ, СРПВ_a и R-CAVI, являются модифицируемыми, что может позволить проводить их своевременную коррекцию и уменьшить негативное влияние на состояние эндотелия.

Выводы

1. Повышенный уровень АУ как признак эндотелиальной дисфункции встречается у каждого 2-го обследованного пациента с ХОБЛ. При этом степень выраженности и частота выявления повышенных значений АУ увеличиваются с ростом ЧО заболевания.
2. У больных ХОБЛ ригидность артериального русла нарушена, что проявляется повышением СРПВ_a и R-CAVI. Более выраженные изменения показателей отмечаются у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ и выраженной клинической симптоматикой.
3. Наличие связи между значениями АУ, СРПВ_a и R-CAVI может указывать на возможность комплексного их исследования у больных ХОБЛ для более точного выявления изменений артериальной стенки.
4. Выявлена взаимосвязь между АУ и СРБ, ИМТ, баллом по шкале mMRC, ЧО; корреляция СРПВ_a и R-CAVI с возрастом пациента, ИКЧ, суммарным баллом теста САТ, шкалы mMRC, ЧО, уровнем лейкоцитов, СРБ. Большинство из показателей, ассоциированных с АУ и параметрами артериальной ригидности, являются потенциально модифицируемыми, что может позволить минимизировать шанс развития сердечно-сосудистых патологий у больных ХОБЛ путем разработки индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.

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

- Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. – ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Блинова Т. В., Страхова Л. А., Лавренюк Н. А., Умнягина И. А. Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 566-573. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-566-573.
- Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации / со-председатели Е. В. Шляхто, С. В. Недогода, А. О. Конради. – СПб., 2017. – 164 с.
- Кулик Е. Г., Павленко В. И., Нарышкина С. В. Ассоциация артериальной ригидности с маркерами дисфункции сосудистого эндотелия и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 67. – С. 31-36. DOI: 10.12737/article_5a9f273cb8bdc0.80232446.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Мамаева М. Г., Демко И. В., Салмина А. Б., Собко Е. А., Малиновская Н. А., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Соловьева И. А. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 113-120. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-113-120.
- Павленко В. И., Колосов В. П., Нарышкина С. В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. – Благовещенск: ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2014. – 260 с.
- Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yildiz A. I., Uludag B., Alacam Z. N., Sancopur A. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD // Clin. Respir. J. – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 751-756. DOI: 10.1111/crj.12412.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017. [Электронный ресурс] URL: <https://goldcopd.org>.
- Hillege H. L., Fidler V., Diercks G. F., van Gilst W. H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D. J., Gans R. O., Janssen W. M., Grobbee D. E., de Jong P. E. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 14. – P. 1777-1782. DOI: 10.1161/01.cir.0000031732.78052.81.
- Jassal S. K., Langenberg C., von Muhlen D., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study) // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, № 9. – P. 1275-1280. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.12.030.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Intern. Suppl. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.48.
- Shayo F. K., Lutale J. Albuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study in an African patient cohort // BMC Pulm Med. – 2018. – № 18. – P. 125. DOI: 10.1186/s12890-018-0694-5.
- Sin D. D., Wu L., Man S. F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 6. – P. 1952-1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
- Zhang X. L., Chi Y. H., Wang L. F., Wang H. S., Lin X. M. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention // Respirology. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 723-729. DOI: 10.1111/resp.12295.
- Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A. Serum cytokine profile in chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology in the stable phase of the disease and its association with other inflammation markers. *Pulmonologiya*, 2015, vol. 25, no. 5, pp. 566-573. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-566-573.
- Diagnostika, lecheniye, profilaktika ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolevaniy. Natsionalnyye klinicheskiye rekomendatsii*. [Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines]. Co-chairs E.V. Shlyakhto, S.V. Nedogoda, A.O. Konradi. St. Petersburg, 2017, 164 p.
- Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Association of arterial stiffness with markers of vascular endothelial dysfunction and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten Fiziologii i Patologii Organov Dykhaniya*, 2018, Issue 67, pp. 31-36. (In Russ.) doi: 10.12737/article_5a9f273cb8bdc0.80232446.
- Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Mamaeva M.G., Demko I.V., Salmina A.B., Sobko E.A., Malinovskaya N.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Solovieva I.A. Clinical and pathogenetic features of formation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 113-120. (In Russ.) doi:10.18821/0023-2149-2016-94-2-113-120.
- Pavlenko V.I., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. *Osobennosti komorbidnogo techeniya, prognozirovaniye i lecheniye khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdtsa*. [Features of the comorbid course, prediction and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease]. Blagoveschensk, FGBU DNTs FPD SO RAMN Publ., 2014, 260 p.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnyye Gipertenzii*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 6-31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yildiz A.I., Uludag B., Alacam Z.N., Saricopur A. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *Clin. Respir. J.*, 2017, vol. 11, no. 6, pp. 751-756. doi: 10.1111/crj.12412.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017. Epub, Available: <https://goldcopd.org>.
- Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F., van Gilst W.H., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J., Gans R.O., Janssen W.M., Grobbee D.E., de Jong P.E. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*, 2002, vol. 106, no. 14, pp. 1777-1782. doi: 10.1161/01.cir.0000031732.78052.81.
- Jassal S.K., Langenberg C., von Muhlen D., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am. J. Cardiol.*, 2008, vol. 101, no. 9, pp. 1275-1280. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.030.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Intern. Suppl.*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.48.
- Shayo F.K., Lutale J. Albuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study in an African patient cohort. *BMC Pulm Med.*, 2018, no. 18, pp. 125, doi: 10.1186/s12890-018-0694-5.
- Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*, 2005, vol. 127, no. 6, pp. 1952-1959. doi: 10.1378/chest.127.6.1952.
- Zhang X.L., Chi Y.H., Wang L.F., Wang H.S., Lin X.M. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Respirology*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 723-729. doi: 10.1111/resp.12295.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.
Тел.: + 7 (962) 284-62-90.

Бакина Анастасия Алексеевна
аспирантка.
E-mail: anastasia_darchi@mail.ru
ORCHID: 0000-0003-2653-8661

Павленко Валентина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: agmapedfac@mail.ru

Нарышкина Светлана Владимировна
доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Amur State Medical Academy,
95, Gorkogo St.,
Blagoveschensk, Amur Region, 675000.
Phone: +7 (962) 284-62-90.

Anastasia A. Bakina
Postgraduate Student.
Email: anastasia_darchi@mail.ru
ORCHID: 0000-0003-2653-8661

Valentina I. Pavlenko
Doctor of Medical Sciences, Professor.
Email: agmapedfac@mail.ru

Svetlana V. Naryshkina
Doctor of Medical Sciences, Professor.
Email: stepdoc@mail.ru

Поступила 5.07.2020

Submitted as of 5.07.2020



К вопросу о формировании очага туберкулезной инфекции в медицинских организациях общего профиля

О. В. РЕПИНА¹, А. А. ГОЛУБКОВА², В. А. ПОДГАЕВА¹

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

²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать частоту поступления больных туберкулезом в медицинские организации общего профиля, дать медико-социальную характеристику пациентов – источников микобактерий туберкулеза, формирующих внутрибольничные очаги туберкулезной инфекции.

Материалы и методы. В качестве источника информации использованы отчетная форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», данные годовой отчетной формы «Анализ заносов инфекционных заболеваний», оформляемой МАУ «Городской центр медицинской профилактики» г. Екатеринбурга, журнал учета инфекционных заболеваний (форма № 060/у), 74 документа «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у) на пациентов, госпитализированных с туберкулезом в терапевтическое отделение городской больницы.

Результаты. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом населения г. Екатеринбурга, существенного уменьшения частоты госпитализации пациентов с этим заболеванием в медицинские организации общего профиля не отмечалось. Из всех больных туберкулезом, госпитализированных в медицинские организации общего профиля, $40,0 \pm 2,7\%$ приходится на терапевтические отделения. Время нахождения больных туберкулезом с бактериовыделением в терапевтическом отделении до момента выписки в 70% случаев составляло более 7 дней. Фаза распада диагностирована у $56,8 \pm 5,8\%$, у $13,5 \pm 4,0\%$ было массивное бактериовыделение, зафиксированное при бактериоскопии мокроты. Частота сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией – $43,2 \pm 5,8\%$.

Заключение. В условиях терапевтических отделений формируется высокий риск заражения возбудителем туберкулеза пациентов и персонала, находившихся в контакте с больным туберкулезом.

Ключевые слова: медицинские организации, заносы туберкулезной инфекции, эпидемические риски

Для цитирования: Репина О. В., Голубкова А. А., Подгаева В. А. К вопросу о формировании очага туберкулезной инфекции в медицинских организациях общего профиля // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 41-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-41-45>

On the formation of the center of tuberculosis infection in general medical units

O. V. REPINA¹, A. A. GOLUBKOVA², V. A. PODGAEVA¹

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

²Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze the frequency of admission of tuberculosis patients to general medical units, to describe medical and social parameters of patients – sources of tuberculous mycobacteria which form a nosocomial center of tuberculosis infection.

Subjects and methods. The following sources of information were used: Reporting Form no. 8 on Active Cases of Tuberculosis, data from the Annual Reporting Form on Analysis of Infectious Diseases Carrying drawn up by City Center for Medical Prevention in Yekaterinburg, Register of Infectious Diseases (Form no. 060/y), and 74 documents of Medical File of the Patient Receiving In-Patient Treatment (Form no. 003/y) for tuberculosis patients admitted to a therapy department of the city hospital.

Results. Despite the decreasing tuberculosis incidence among Yekaterinburg residents, there was no significant decrease in the frequency of hospital admissions of patients with this disease to general medical units. Of all tuberculosis patients admitted to general medical units, $40.0 \pm 2.7\%$ were admitted to therapy departments. Duration of stay in a therapy department of tuberculosis patients excreting tuberculous mycobacteria made more than 7 days for 70% of such cases before they were discharged. The destruction phase was diagnosed in $56.8 \pm 5.8\%$, $13.5 \pm 4.0\%$ had massive bacterial excretion documented by sputum microscopy. The frequency of TB/HIV co-infection made $43.2 \pm 5.8\%$.

Conclusion. In a therapy department, there is a high risk of getting infected with tuberculosis infection among patients and personnel who are exposed to a tuberculosis case.

Key words: medical organizations, carrying of tuberculosis infection, epidemic risks

For citations: Repina O.V., Golubkova A.A., Podgaeva V.A. On the formation of the center of tuberculosis infection in general medical units. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 41-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-41-45>

Для корреспонденции:
Репина Оксана Викторовна
E-mail: repinaov@mail.ru

Correspondence:
Oksana V. Repina
Email: repinaov@mail.ru

В последние годы в связи с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции обострилась ситуация с туберкулезом, являющимся одним из часто встреча-

ющихся заболеваний у таких больных [2, 4]. Лица с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции до момента постановки диагноза «туберкулез» посеща-

ют и зачастую госпитализируются в медицинские организации общего профиля (МООП), превращая место своего пребывания в очаги туберкулезной инфекции. По данным [6], объем контаминации производственной среды, спецодежды и рук персонала микобактериями туберкулеза (МБТ) в МООП достигал 13,9%. В более поздних исследованиях [5, 7], основанных на молекулярно-генетическом методе, выявлена широкая циркуляция ДНК МБТ в поликлинике Центра СПИДа, в меньшей степени – в противотуберкулезном стационаре для больных с ВИЧ-негативным статусом. В поликлинике общего профиля ДНК МБТ не обнаружено. Тогда авторы сделали вывод, что контагиозность пациентов с туберкулезом более высокая при сочетании с ВИЧ-инфекцией, чем при ВИЧ-негативном статусе.

Местом наибольшего риска внутрибольничного заражения туберкулезом для пациентов и персонала являются больничные палаты, где самая высокая длительность контакта источника инфекции и восприимчивых лиц [6]. В результате создаются условия для активизации эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза, с последующим выносом инфекции за пределы стационара [1].

Цель исследования: проанализировать частоту поступления больных туберкулезом в МООП, дать медико-социальную характеристику пациентов – источников МБТ, формирующих внутрибольничные очаги туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

В ходе эпидемиологического анализа в качестве источника информации использованы отчетная форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», данные годовой отчетной формы «Анализ заносов инфекционных заболеваний», оформляемой МАУ «Городской центр медицинской профилактики» г. Екатеринбурга в соответствии с требованиями приказов правительства и министерства здравоохранения Свердловской области «О сдаче годовых отчетов по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (№ 1453-п от 15.11.2013 г., № 1290-п от 08.10.2014 г., № 2007-п от 04.12.2015 г., № 2171-п от 25.11.2016 г., № 1965-п от 14.11.2017 г., № 2198-п от 10.12.2018 г.).

Базой исследования для изучения медико-социального портрета больных туберкулезом являлось муниципальное автономное учреждение г. Екатеринбурга «Городская клиническая больница № 14», исходными документами служили журнал учета инфекционных заболеваний (форма № 060/у) терапевтического отделения МООП, «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у).

Проведены расчеты в период 2016-2018 гг. продолжительности нахождения пациентов с туберкулезом в терапевтическом отделении МООП до

постановки диагноза и перевода в специализированное учреждение.

При обработке полученных данных использовали определение средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий при нормальном распределении рассчитывали по t -критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$ [3].

Результаты исследования

Средний многолетний уровень заболеваемости туберкулезом населения на территории Свердловской области в период с 2008 по 2018 г. составлял $93,5 \pm 1,5\text{‰}$, с колебаниями от $119,9 \pm 1,7\text{‰}$ в 2008 г. до $72,2 \pm 1,1\text{‰}$ в 2018 г. Ряд показателей, характеризующих степень активности эпидемического процесса, имел положительную тенденцию. Так, распространенность туберкулеза с бактериовыделением в 2008 г. составляла $97,6 \pm 1,5\text{‰}$, а к 2018 г. снизилась до $77,0 \pm 1,3\text{‰}$, также уменьшился показатель распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза. Уровень смертности в этот период снизился в 2 раза, составив к 2018 г. $9,5 \pm 0,5\text{‰}$.

По данным МАУ «Городской центр медицинской профилактики» г. Екатеринбурга, в 2018 г. зарегистрировано 5 405 случаев заноса инфекционных заболеваний в МООП. В структуре инфекционных заносов доля туберкулеза колебалась от 4,3% в 2017 г. до 8,2% в 2015 г., в 2018 г. она составила 6,2% (336 случаев).

Анализ показателя частоты заносов туберкулеза в стационары МООП (на 1 000 пролеченных в стационаре больных) в течение 2013-2018 гг. (табл.) установил варьирование от самого низкого $0,8 \pm 0,06\text{‰}$ в 2013 г. до $1,9 \pm 0,09\text{‰}$ в 2014 и 2015 г., в 2018 г. величина его составила $1,4 \pm 0,07\text{‰}$. Средний многолетний уровень показателя за 2013-2018 гг. равен $1,5 \pm 0,07\text{‰}$. В 2013, 2017 и 2018 г. данный показатель был ниже среднего многолетнего уровня на 46,7; 20,0; 6,7% соответственно.

Установлено, что наибольшая доля заносов туберкулезной инфекции приходится на терапевтические отделения МООП, в 2013 г. она составила 54,5%, в 2018 г. – 40,0%. Показатель доли заносов туберкулеза в отделения хирургического профиля, реанимации и интенсивной терапии в 2018 г. был 19,8 и 22,6%. Отмечено увеличение доли заносов туберкулеза в родильные дома с 7,3% в 2014 г. до 16,7% в 2018 г., а также в педиатрические стационары с 0,5% до 0,9% по годам соответственно. Установлено, что частота госпитализации пациентов с туберкулезом в терапевтические отделения была сопоставима с таковой в отделения реанимации и интенсивной терапии, составляя в среднем в 2016-2018 гг. $3,1 \pm 0,3\text{‰}$ против $2,5 \pm 0,3\text{‰}$ в 2013-2015 гг.

В 2013-2018 гг. отмечена благоприятная тенденция к снижению частоты госпитализации больных туберкулезом в отделения терапевтического и хи-

Таблица. Заносы туберкулеза в МООП г. Екатеринбурга в 2013-2018 гг.

Table. Carrying of tuberculosis infection in general medical units of Yekaterinburg in 2013-2018

Годы	Общее количество инфекционных заносов	Число больных, пролеченных в стационарах	Заносы туберкулеза в МООП		
			абс.	доля в структуре инфекционных заносов (%)	на 1 000 больных, пролеченных в стационарах
2013	2 865	248 398	200	7,0	0,80 ± 0,06
2014	7 216	245 948	478	6,6	1,90 ± 0,09***
2015	5 307	231 765	436	8,2	1,90 ± 0,09***
2016	4 865	224 677	351	7,2	1,60 ± 0,08**
2017	6 180	227 151	267	4,3	1,20 ± 0,07**
2018	5 405	235 228	336	6,2	1,40 ± 0,07***

Примечание: различия статистически достоверны в сравнении с 2013 г.: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

ругического профиля, что обусловлено снижением уровня заболеваемости туберкулезом в г. Екатеринбурге, при этом в родильных домах и детских больницах она увеличилась.

Учитывая, что наибольшая доля (в среднем 46,6% за 6-летний период) пациентов с туберкулезом была госпитализирована в терапевтические отделения МООП г. Екатеринбурга, их медико-социальный портрет сформирован по данным 74 «Медицинских карт стационарных больных» терапевтического отделения «Городской клинической больницы № 14» г. Екатеринбурга. Частота госпитализации в это отделение пациентов с туберкулезом в 2018 г. составляла 13,9%, увеличившись с 3,2% в 2016 г. ($p < 0,05$), при среднемноголетнем показателе 11,1% за 2016-2018 гг. Средняя длительность пребывания пациентов с туберкулезом в отделении в 2016 г. составляла 6 дней, в 2017 г. – 10 дней, в 2018 г. – 11 дней, что соответствует продолжительности контакта пациентов отделения и персонала с источниками туберкулезной инфекции. Установлено, что в течение 2016-2018 гг. в данном терапевтическом отделении сформировалось 74 очага туберкулезной инфекции с высокой опасностью ее распространения.

При изучении возрастной структуры этих 74 пациентов с туберкулезом отмечено, что 63,5% были в возрасте 25-44 лет, 18,9% – в возрасте 45-54 лет, 17,6% – 55 лет и старше. Доля мужчин и женщин среди пациентов с туберкулезом составляла 74,3 и 25,7% соответственно. Наличие постоянного места работы было у 24,3% пациентов, пенсионеры и инвалиды составляли 4,1 и 12,2% соответственно, к группе неработающих граждан трудоспособного возраста относились 59,5% пациентов. Имели никотиновую и алкогольную зависимость 51,4 и 66,2% пациентов. Практически 40,0% пациентов на момент госпитализации или ранее употребляли внутривенные наркотики. На пребывание в местах лишения свободы указывали 27,0% пациентов. Ранее имели контакт с больным туберкулезом 27,0% пациентов, а еще у 27,0% ранее уже был диагностирован туберкулез.

Из 74 пациентов 23 (31,1%) были доставлены в больницу в экстренном порядке службой скорой медицинской помощи. Тяжесть состояния этих пациентов в основном (65,0%) определялась наличием интоксикационного синдрома и дыхательной недостаточности.

При поступлении 74 пациентов в терапевтическое отделение ведущими симптомами были: общая слабость ($95,9 \pm 2,3\%$), одышка ($94,6 \pm 2,6\%$), кашель ($90,5 \pm 3,4\%$), повышение температуры тела ($85,1 \pm 4,1\%$), выделение мокроты ($60,8 \pm 5,7\%$). Из 74 пациентов у 32 (43,2 ± 5,8%) была диагностирована ВИЧ-инфекция, при этом только 25 (33,8 ± 8,7%) получали антиретровирусную терапию. У 39,2 ± 5,7% пациентов в качестве сопутствующей патологии выявлена анемия, у 31,1 ± 5,4% – вирусные гепатиты, у 44,6 ± 5,8% – патология желудочно-кишечного тракта, в том числе токсический гепатит на фоне хронической алкогольной интоксикации.

В структуре клинических форм у 74 пациентов на долю инфильтративного туберкулеза приходилось 50%, диссеминированного туберкулеза – 14,9%, фиброзно-кавернозного – 8,1%, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов – 6,8%. Другие клинические формы туберкулеза (очаговый туберкулез, туберкулезный плеврит, цирротический туберкулез, казеозная пневмония) регистрировали в единичных случаях.

Двусторонний туберкулезный процесс в легких был установлен у 66,2 ± 5,5% больных. Фаза распада легочной ткани диагностирована у 42 (56,8 ± 5,8%) пациентов, бактериовыделение, подтвержденное методом бактериоскопии по Цилю – Нильсену, было у 10 (13,5 ± 4,0%) пациентов. При дальнейшем обследовании уже в противотуберкулезном учреждении (бактериоскопия по Цилю – Нильсену, посев на плотные питательные среды) число бактериовыделителей увеличилось до 40 (40,5 ± 5,7%).

Обращает внимание, что с момента госпитализации до постановки диагноза «туберкулез» пациенты находились в общих палатах терапевтического отделения. В ряде случаев время их пребывания достигало

ло 25-30 дней. Было прослежено время пребывания в терапевтическом отделении 40 больных туберкулезом легких с установленным (во время данной госпитализации или позже) бактериовыделением: менее 1 нед. – 12 пациентов, 1-2 нед. – 12 пациентов, более 2 нед. – 16 пациентов, то есть у 28 (70%) пациентов эти сроки составляли более 1 нед.

Среди 10 пациентов, у которых бактериовыделение выявили в терапевтическом стационаре, 6 имели срок госпитализации более 1 нед., у них был распространенный двусторонний туберкулезный процесс в легких с признаками дыхательной недостаточности.

После выписки из стационара МООП 50/74 (67,7 ± 5,4%) пациентов были направлены на консультацию в противотуберкулезный диспансер, 14/74 (18,9 ± 4,5%) переведены на лечение в туберкулезный стационар, 10 (13,5 ± 5,8%) пациентов умерли в терапевтическом отделении от туберкулеза либо сочетанной (туберкулез/ВИЧ-инфекция) патологии.

Выводы

1. При ежегодном снижении заболеваемости туберкулезом населения существенного уменьшения

частоты заносов туберкулеза в МООП г. Екатеринбурга не отмечалось. В 2018 г. наибольшее число заносов туберкулеза приходилось на терапевтические отделения – 40,0 ± 2,7%. Установлен рост частоты заносов туберкулеза в родильные дома и детские больницы.

2. Двусторонний туберкулез легких у пациентов, госпитализированных в МООП, установлен у 66,2 ± 5,5% больных, фаза распада диагностирована у 56,8 ± 5,8%, у 13,5 ± 4,0% было массивное бактериовыделение, зафиксированное при бактериоскопии мокроты. Частота сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией – 43,2 ± 5,8%.

3. Время нахождения больных туберкулезом с бактериовыделением в терапевтическом отделении МООП до момента выписки в 70% случаев составляло более 7 дней.

4. Терапевтические отделения МО являются перманентными очагами туберкулезной инфекции в связи с госпитализацией больных распространенными и эпидемически опасными формами туберкулеза. В условиях терапевтических отделений формируется высокий риск заболевания туберкулезом пациентов и персонала, находившихся в контакте с больным туберкулезом.

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. Еремеева Н. И., Вахрушева Д. В., Кравченко М. А., Канищев В. В., Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Голубева Л. А., Шарапова М. В. Мониторинг контаминации производственной среды лечебного учреждения возбудителем туберкулеза // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 102-119.
2. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
3. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
5. Сармометов Е. В., Сергеев В. И., Микова О. В., Зимина В. Н., Варецкая Т. А., Шмагин Д. В. Частота контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинской организации, оказывающей помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 40-44.
6. Семина Н. А., Корначев А. С., Журавлев А. Л., Лучинина С. В., Дмитриенко Ю. В., Гилева С. В. Особенности эпидемиологического процесса внутрибольничного туберкулеза в многопрофильных больницах // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 3. – С. 22-25.
7. Сергеев В. И., Сармометов Е. В., Зимина В. Н., Микова О. Е., Шмагин Д. В., Гибадулин Р. Г., Варецкая Т. А., Тукачева О. В. Обращаемость ВИЧ-инфицированных за медицинской помощью до и после выявления у них туберкулеза и частота контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды медицинских организаций // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 14-18.

REFERENCES

1. Eremeeva N.I., Vakhrusheva D.V., Kravchenko M.A., Kanishev V.V., Umpeleva T.V., Belousova K.V., Golubeva L.A., Sharapova M.V. Monitoring of contamination with tuberculous mycobacteria in the environment of a medical unit. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2016, no. 1, pp. 102-119. (In Russ.)
2. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyvaylenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
3. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
4. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
5. Sarmometov E.V., Sergeev V.I., Mikova O.V., Zimina V.N., Varetzkaya T.A., Shmagin D.V. The frequency of contamination with tuberculous mycobacteria of the environment of the medical organization providing care to HIV infected patients. *Meditsina v Kuzbasse*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 40-44. (In Russ.)
6. Semina N.A., Kornachev A.S., Zhuravlev A.L., Luchinina S.V., Dmitrienko Yu.V., Gileva S.V. Epidemiological parameters of nosocomial tuberculosis in multidisciplinary hospitals. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2007, no. 3, pp. 22-25. (In Russ.)
7. Sergeev V.I., Sarmometov E.V., Zimina V.N., Mikova O.E., Shmagin D.V., Gibadulin R.G., Varetzkaya T.A., Tukacheva O.V. Self-referral of HIV infected people for medical care before and after detection of tuberculosis and frequency of contamination with tuberculous mycobacteria of the working environment of medical organizations. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 14-18. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Репина Оксана Викторовна

врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (343) 333-44-33.
E-mail: repinaov@mail.ru

Подгаева Валентина Александровна

доктор медицинских наук, заместитель директора
филиала по организационно-методической работе.
Тел.: 8 (343) 333-44-63.
E-mail: podgayeva@mail.ru

Голубкова Алла Александровна

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»
Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А.
Тел.: 8 (495) 974-96-46.
E-mail: allagolubkova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Oksana V. Repina

*Phthisiologist.
Phone: +7 (343) 333-44-33.
Email: repinaov@mail.ru*

Valentina A. Podgayeva

*Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director of the Branch for Reporting and Statistics.
Phone: +7 (343) 333-44-63.
Email: podgayeva@mail.ru*

Alla A. Golubkova

*Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service
on Customers' Rights Protection and Human Well-being
Surveillance,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher.
3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123.
Phone: +7 (495) 974-96-46.
Email: allagolubkova@yandex.ru*

Поступила 28.05.2020

Submitted as of 28.05.2020



Комплексное лечение туберкулезного спондилита с краткосрочной предоперационной противотуберкулезной терапией

Г. Г. ГОЛКА, В. В. ВЕСНИН, В. В. БУРЛАКА, О. Г. ФАДЕЕВ, А. А. ОЛЕЙНИК

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных туберкулезным спондилитом путем использования краткосрочной предоперационной противотуберкулезной терапии (ПТТ).

Материалы и методы. Проведены экспериментальное и клиническое исследования. Эксперимент проводился на 40 морских свинках путем создания модели туберкулезного спондилита у 30 из них. В клинике изучена у 30 больных туберкулезным спондилитом эффективность кратковременной ПТТ препаратами второго ряда в предоперационном периоде, радикально-декомпрессивных пластических вмешательств с использованием раздвижного титанового кейджа в сравнении с 30 пациентами, у которых использованы классические методики подготовки и хирургического вмешательства.

Результаты. Созданная модель экспериментального туберкулезного спондилита позволила изучить особенности клинико-морфологического течения заболевания. Полученные результаты обосновали эффективность краткосрочной предоперационной ПТТ без риска генерализации заболевания после радикальных оперативных вмешательств.

Использованная у пациентов методика оперативного лечения туберкулезного спондилита с применением телескопических титановых кейджей на фоне краткосрочной предоперационной противотуберкулезной терапии с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и ее продолжение после операции существенно улучшили частоту отличных результатов лечения (до 54,0% против 32%). При этом значительно сокращен срок подготовки к радикальным операциям, снижена частота осложнений до 13,3% против 33,3%, сокращен срок стационарного лечения до 96 ± 12 койко-дней против 190 ± 21 ($p < 0,01$) и повышена возможность социальной реабилитации оперированных пациентов.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, передний спондилодез, оперативное лечение

Для цитирования: Голка Г. Г., Веснин В. В., Бурлака В. В., Фадеев О. Г., Олейник А. А. Комплексное лечение туберкулезного спондилита с краткосрочной предоперационной противотуберкулезной терапией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 46-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-46-52>

Comprehensive treatment of tuberculous spondylitis with short course pre-operative anti-tuberculosis therapy

G. G. GOLKA, V. V. VESNIN, V. V. BURLAKA, O. G. FADEEV, A. A. OLEYNIK

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

ABSTRACT

The objective: to increase the effectiveness of treatment of patients with tuberculous spondylitis by using short course pre-operative anti-tuberculosis therapy.

Subjects and methods. Experimental and clinical studies have been performed. The experiment was carried out on 40 guinea pigs by making a model of tuberculous spondylitis in 30 of them. In the clinic, the effectiveness of short course pre-operative anti-tuberculosis therapy with second line drugs, radical decompression plastic interventions using a sliding titanium cage was studied in 30 patients with tuberculous spondylitis versus 30 patients in whom classical methods of preparation and surgical intervention were used.

Results. The created model of experimental tuberculous spondylitis made it possible to study parameters of the clinical and morphological course of the disease. The results obtained substantiated the effectiveness of short course pre-operative anti-tuberculosis therapy without the risk of generalization of the disease after radical surgery.

The method of surgical treatment of tuberculous spondylitis used in patients and utilizing telescopic titanium cages against the background of short course pre-operative anti-tuberculosis therapy, taking into account the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* and therapy continuation after surgery, significantly improved the frequency of excellent treatment results (up to 54.0% versus 32%). At the same time, the period of preparation for radical surgery was significantly reduced, the frequency of complications went down to 13.3% versus 33.3%, the period of in-patient treatment decreased to 96 ± 12 bed-days versus 190 ± 21 ($p < 0.01$), and the chances of social rehabilitation of operated patients improved.

Key words: tuberculous spondylitis, anterior spine fusion, surgical treatment

For citations: Golka G.G., Vesnin V.V., Burlaka V.V., Fadeev O.G., Oleynik A.A. Comprehensive treatment of tuberculous spondylitis with short course pre-operative anti-tuberculosis therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 46-52. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-46-52>

Для корреспонденции:

Голка Григорий Григорьевич
E-mail: gr_golka@ukr.net

Correspondence:

Grigoriy G. Golka
Email: gr_golka@ukr.net

Туберкулезный спондилит в структуре костно-суставного туберкулеза (КСТ) у взрослых занимает ведущее положение и достигает 40-61,5% [8, 16].

Современный подход в лечении туберкулезного спондилита основан на применении радикальных, радикально-восстановительных и реконструктив-

ных операций, применение которых позволило в 70,5-80,0% случаев добиваться хороших результатов лечения, что существенно превышает эффективность консервативных методов лечения [2, 11]. Но до настоящего времени остается актуальным вопрос адекватной стабилизации позвоночника. Передний спондилодез как основополагающий ее компонент в подавляющем большинстве случаев выполняется аутоотрансплантатом [7, 9, 15, 17].

В литературе имеются отдельные публикации об использовании небиологических пластических материалов в хирургии КСТ [1, 17], в том числе керамических имплантов [5].

Несмотря на хороший результат передней костной пластики в ближайшем послеоперационном периоде, в отдаленном – частота неблагоприятных последствий колеблется от 16 до 40% [1, 9, 14].

Стационарное лечение больного активным туберкулезом позвоночника в настоящее время продолжается 6-10 мес., причем комплекс оперативных вмешательств не всегда дает желаемый результат.

Основные сведения о патогенезе туберкулеза как хронической специфической инфекции со времен Роберта Коха и до наших дней были получены путем экспериментальных исследований и их успеху способствовало то, что туберкулез относится к антропонозным инфекциям [7, 11].

Первые опыты по моделированию КСТ были проведены профессором А. Н. Чистовичем с сотрудниками Ленинградского института хирургии туберкулеза в 1935 г. [7]. Заслуги и достижения института в развитии экспериментального туберкулеза трудно переоценить. Всемирно известны работы П. Г. Корнева, Э. Н. Беллендира, посвященные изучению патогенеза КСТ на экспериментальных моделях [7, 11]. Однако в последние десятилетия практически отсутствуют публикации, посвященные экспериментальному моделированию туберкулезного спондилита и изучению влияния противотуберкулезной терапии (ПТТ) на течение заболевания. Остается нерешенным вопрос о длительности предоперационного лечения, возможности применения современных методик переднего спондилодеза.

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных туберкулезным спондилитом путем использования краткосрочной предоперационной ПТТ.

Материалы и методы

Данное исследование проведено в двух направлениях: экспериментальном и клиническом. В условиях эксперимента изучены современные особенности клинко-патоморфологического течения туберкулезного спондилита и влияние ПТТ на течение заболевания. В клинике изучена эффективность кратковременной ПТТ препаратами второго ряда в предоперационном периоде и радикально-де-

компрессивных пластических вмешательств с использованием раздвижного титанового кейджа для переднего спондилодеза в лечении больных туберкулезным спондилитом.

Экспериментальные исследования выполнялись на базе Харьковского института экспериментальной и клинической ветеринарной медицины УААН. Эксперименты проведены на 40 половозрелых (более 6 месяцев) морских свинок (средняя масса тела 350-500 г). Выбор животных обусловлен высокой восприимчивостью к микобактериям туберкулеза (МБТ) при схожем общем плане анатомического строения позвоночника с человеческим, допускающем возможность для целей исследования пренебречь его естественными сравнительными различиями. Протокол эксперимента на животных утвержден комиссией по биоэтике Харьковского национального медицинского университета (протокол № 3 от 2 марта 2016 г.) согласно правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях».

Моделирование туберкулезного спондилита проводилось на основе разработанного нами способа (патент № 112423 (UA) Украины) [3]. В основу изобретения поставлена задача создания модели туберкулезного спондилита, максимально близкого к натуральному процессу по его клинко-рентгенологическим и патоморфологическим признакам.

Для исследования использовались 40 морских свинок, которые были разделены на 4 равные группы (по 10 свинок каждая).

В группах 1, 2, 3 – проводилась инъекция 0,5 мл суспензии *M. tuberculosis* (0,1 мг сухой массы в 1 мл) в тело позвонка согласно методике [3].

Группа 4 – контрольная. Животным выполнялась инъекция стерильного физиологического раствора (0,9% – 0,5 мл) в тело позвонка по методике [3].

Группа 1 – проводилась ПТТ препаратами первого ряда (изониазид, стрептомицин, рифампицин).

Группа 2 – проводилась ПТТ препаратами второго ряда (амикацин, рифабутин, офлоксацин).

Группа 3 и 4 – ПТТ не проводилась.

Противотуберкулезные препараты вводились (парентерально) ежедневно в дозировках согласно массе тела животных.

Клиническим материалом данного исследования стали протоколы клинко-рентгенологического обследования, анализ лечения 60 пациентов с активным туберкулезным спондилитом, оперированных на базе отделения КСТ ОПТД № 1 г. Харькова и клинической базы кафедры травматологии и ортопедии ХНМУ в отделениях травматологии и ортопедии коммунального некоммерческого предприятия «Городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А. И. Мещанинова» Харьковского городского совета в период 2012-2017 гг. включительно, где лечились пациенты с туберкулезным спондилитом, не представлявшие

эпидемической угрозы для окружающих (отсутствие свищей и/или сочетания с туберкулезом легких). Пациенты разделены на две группы в зависимости от подходов к предоперационной подготовке и способа хирургической стабилизации деструктивного специфического процесса позвоночника: основная группа (ОГ), группа сравнения (ГС).

У пациентов ОГ и ГС проводилась предоперационная подготовка, выполнялись радикальные декомпрессивно-стабилизирующие операции некрэктомии, декомпрессия неврално-сосудистых структур позвоночного канала с последующим межтеловым спондилодезом. Все включенные в исследование пациенты не имели вторичных кифотических деформаций позвоночника, в связи с чем у них не имелось абсолютных показаний к дополнению передней реконструкции позвоночника задней инструментальной фиксацией.

В ОГ включены 30 пациентов с туберкулезным спондилитом грудных и поясничных позвонков, оперированных с применением раздвижного титанового кейджа для вентрального межтелового спондилодеза. Особенностью предоперационной подготовки было обязательное бактериологическое исследование с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, назначение по ее результатам краткосрочного (2-3 нед.) курса ПТТ с последующим проведением оперативного вмешательства. Основанием для такого краткосрочного срока предоперационной подготовки стали полученные результаты экспериментального исследования [4]. Особенностью оперативного этапа в ОГ было выполнение после санирующего этапа (декомпрессивная некрэктомия) переднего спондилодеза с помощью телескопического титанового кейджа.

Для предоперационной этиологической диагностики у пациентов ОГ выполнялись пункции абсцессов, пункционная и трепанационная биопсия тел позвонков либо операционная (открытая) биопсия. Малоинвазивные (пункционные) методы диагностики применены у 17 больных под контролем электронно-оптического преобразователя и рентгенографии, пункции забрюшинных абсцессов проводили под контролем УЗИ. Операционная биопсия проведена у 13 больных. Во всех случаях диагностические операции выполнялись из малоинвазивных задних доступов. Срок от момента забора патологического материала до получения результата составлял от 2 дней до 2 нед.

Микробиологические исследования, в том числе молекулярно-генетические, проводились в бактериологической лаборатории ОПТД № 1 г. Харькова. Этиологическая диагностика внедрена в практику лечения больных с КСТ в наших стационарах сравнительно недавно и основана на положительном опыте фтизиоортопедов [10, 13].

Патоморфологические исследования операционного материала, полученного у пациен-

тов обеих групп, проводились на базе патолого-анатомического отдела ОПТД № 1 г. Харькова. В сложных случаях консультативную помощь оказывала лаборатория морфологии соединительной ткани и экспериментального моделирования ГУ «ИППС им. проф. Н. И. Ситенко НАМН Украины».

В ГС включены ретроспективные данные 30 больных туберкулезным спондилитом с поражением грудных и поясничных позвонков, оперативное лечение которых осуществлялось с применением традиционных подходов: предоперационная подготовка проводилась в течение 2-3 мес. с использованием 4-5 противотуберкулезных препаратов без определения чувствительности к ним МБТ. При последующем оперативном вмешательстве, после выполнения декомпрессивной некрэктомии пораженных позвонков, выполняли передний спондилодез аутоотрансплантатом, взятым из фрагмента ребра (в случае торакального доступа) или из крыла подвздошной кости (в поясничном отделе позвоночника). Данные о пациентах ГС анализировали по историям болезни и рентгеновским архивам отделения КСТ Харьковской ОТБ № 1.

Критерии включения пациентов в исследование:

- туберкулезный спондилит в активной фазе, верифицированный патоморфологически и бактериологически;
- отсутствие ранее проводимых операций на позвоночнике.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст более 75 лет,
- наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

По возрасту (рис. 1), полу, количеству пораженных позвоночных двигательных сегментов, активности инфекционного воспалительного процесса пациенты ОГ и ГС практически идентичны, что обеспечило корректность сравнения результатов в ближайшем (3 мес.) и отдаленном периодах (1-2 года) наблюдения.

Распределение пациентов по полу в ОГ (м/ж = 20/10 = 66,4%/33,4%) и ГС (м/ж =

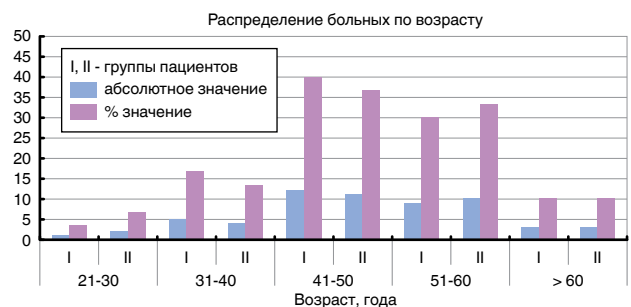


Рис. 1. Распределение больных по возрасту (I гр. = ОГ, II гр. = ГС)

Fig. 1. Distribution of patients by age (Group 1 = OG, Group 2 = GS)

18/12 = 59,9%/40,1%) не имело статистически значимых различий, как и средний возраст пациентов, составивший $38,2 \pm 9,6$ и $40 \pm 10,8$ года соответственно ($p > 0,05$).

Распределение больных по локализации поражения и количеству пораженных позвонков представлено на рис. 2. В подавляющем числе наблюдений в обеих группах отмечено поражение тел двух позвонков: в ОГ – 25 (83,25%), в ГС – также 25 (83,25%) пациентов. Наиболее часто в обеих группах поражались грудной и поясничный отделы позвоночника. При локализации процесса в месте перехода грудного в поясничный отдел позвоночника отмечалось наиболее частое вовлечение в воспалительный процесс тел трех позвонков.

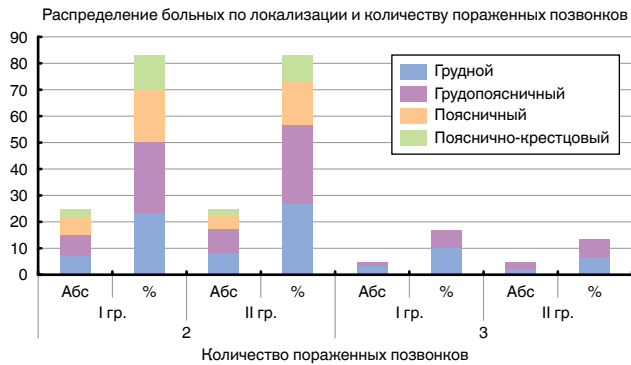


Рис. 2. Распределение больных по локализации и числу пораженных позвонков (I гр. = ОГ, II гр. = ГС)
Fig. 2. Distribution of patients by localization and number of affected vertebrae (Group 1 = OG, Group 2 = GS)

Для качественной оценки неврологических расстройств использовали шкалу Frankel/Asia [12], пациенты ОГ и ГС по тяжести неврологических расстройств принципиально не отличались.

Всем больным с впервые диагностированным туберкулезом позвоночника перед началом лечения проводилось комплексное обследование (клинико-рентгенологическое, лабораторное, инструментальное).

Для лечения больных ГС использовались методики оперативного лечения, включающие санацию абсцессов, резекцию или некрэктомию очага деструкции, стабилизацию пораженных отделов позвоночника с помощью переднего или переднебокового спондилодеза аутооттрансплантатом и иммобилизацию (разгрузку) в до- и послеоперационном периоде с использованием постельного режима на протяжении 3-5 мес.

В обеих группах оперативные вмешательства осуществлялись как этап лечения после базовой антибактериальной и патогенетической терапии.

При оперативных вмешательствах на грудном и поясничном отделах позвоночника предпочтение отдавали передним доступам, которые подробно описаны в монографии О. О. Коржа, Р. Р. Талышинского, М. И. Хвисяка [6].

После проведения санирующего и декомпрессионного этапа оперативного вмешательства пациентам обеих групп выполнялся передний спондилодез с использованием аутооттрансплантата (ГС) или раздвижного титанового кейджа, заполненного аутокостью (ОГ).

Таким образом, принципиальными отличиями ОГ от ГС было следующее:

1) обязательное исследование патологического материала из очага деструкции, полученного до реконструктивной операции на позвоночнике, с определением лекарственной чувствительности МБТ (ОГ);

2) краткосрочный предоперационный курс ПТТ в течение 2-3 нед. с учетом данных о лекарственной чувствительности МБТ (ОГ);

3) использование раздвижного телескопического титанового кейджа, заполненного аутокостью, при реконструкции передней колонны позвоночника (ОГ) вместо изолированного аутооттрансплантата (ГС).

Использование кейджей для переднего спондилодеза у пациентов с туберкулезным спондилитом по сравнению с аутооттрансплантатами имеет ряд преимуществ:

- титановые импланты по своим биомеханическим показателям превосходят кость. Такие конструкции способны выдерживать нагрузки более 3 т или 5 000 000 циклов с нагрузкой 1 т;
- частота формирования костного анкилоза при использовании титановых кейджей аналогична таковой при применении кости и достигает 80-93% [14, 17];
- телескопические телозамещающие импланты позволяют обеспечить восстановление высоты межтелового пространства;
- достигается фиксация и стабилизация опорных колонн позвоночного столба;
- имеется возможность индивидуального подбора конечной части в соответствии с анатомией пациента;
- можно корректировать сагиттальную деформацию позвоночника за счет дистракции [14, 17].

При большой протяженности деструкции, особенно поясничного отдела позвоночника, наличии выраженных неврологических осложнений пациенты ОГ соблюдали в послеоперационном периоде постельный режим в течении 3-6 нед. и использовали в период вертикализации и последующей реабилитации средства дополнительной внешней фиксации в виде жестких корсетов.

Результаты исследования

Экспериментальный раздел. Продолжительность эксперимента составляла 4 мес. Выведение животных из эксперимента осуществлялось поэтапно в соответствии с клинико-рентгенологическими стадиями спондилита: на преспондилитической

стадии (через 1 мес.) – 16 животных (по 4 из каждой группы) на спондилитической стадии (через 2,0-2,5 мес.) – 16 животных (по 4 из каждой группы). Постспондилитическую стадию (через 4 мес.) удалось получить лишь в экспериментальной группе 2, в которой проводилось лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда. По два животных из групп 1 и 3 погибли в сроки от 3 до 4 мес. из-за поражения туберкулезом жизненно важных органов и систем. Двое животных группы 4 в конце эксперимента не имели признаков инфекционного процесса. Из эксперимента животных выводили путем глубокого эфирного наркоза.

Подводя итоги эксперимента, можно сделать вывод, что во всех случаях (30 морских свинок) при данном методе заражения был получен туберкулезный спондилит, подтвержденный клинически и патоморфологически.

Также удалось проследить стадийность развития туберкулезного спондилита у морской свинки и соотнести фазы его эволюции со стадиями развития туберкулезного спондилита, изложенными в общепринятой классификации Э. Н. Белендира [11].

На основании гистологического исследования на разных этапах эксперимента установлено, что у животных, получавших ПТТ препаратами первого ряда, и у животных, которые не получали ПТТ, отмечались выраженные морфологические признаки активного туберкулезного воспаления в телах позвонков и паравертебральных тканях. Морфологическая картина туберкулезного спондилита характеризовалась наличием в костном очаге фокусов коагуляционного некроза, эпителиоидных гранул, большим количеством полиморфных лейкоцитов. Со временем в зоне деструкции разрастались коллагеновые волокна с наличием фибробластов, вытесняющих эпителиоидные гранулемы, постепенно формировалась рубцовая ткань. У животных, которых лечили препаратами второго ряда, уже на преспондилитической стадии отмечено подавление активности патологического процесса.

Степень выраженности деструктивных изменений в пораженных позвонках значимо не отличалась у нелеченных животных и у получавших препараты первого ряда. Отмечалась генерализация туберкулезного воспаления в виде специфического поражения крупных суставов и внутренних органов, что свидетельствует о низкой эффективности ПТТ препаратами первого ряда.

У животных, леченных препаратами второго ряда, выявлено угнетение патологического процесса с образованием соединительной ткани и наличием зоны, отделяющей очаг воспаления от здоровой ткани, в ранние сроки заболевания (1 мес.).

Полученные новые знания о патоморфологических особенностях течения в эксперименте спондилита на фоне ПТТ позволили проводить радикальные оперативные вмешательства на позвоночнике

у пациентов в более ранние сроки без риска генерализации туберкулезного процесса.

Для клинической оценки результатов лечения пациентов ОГ и ГС использовали балльную шкалу, предложенную Э. В. Ульрихом и А. Ю. Мушкиным [12].

Отдаленные результаты лечения изучены у 51 (85%) из 60 пациентов, в том числе у 26 (86,7%) больных ОГ и у 25 (83,3%) – ГС в срок от 2 до 10 лет. Оценить отдаленные результаты лечения у 9 пациентов, являющихся жителями отдаленных регионов Украины, не удалось. Клиническое, рентгенологическое, неврологическое обследование не выявило рецидива заболевания. При этом отличные, хорошие и удовлетворительные результаты по балльной шкале [12] получены у 14, 7 и 4 больных ОГ (54; 24,7; 15,4% соответственно) и у 8, 7 и 7 пациентов ГС (32; 28; 28% соответственно). Неудовлетворительные результаты отмечены только у 3 (12%) пациентов ГС, в ОГ таких пациентов не было.

Анализ результатов лечения больных в ГС обнаружил следующие особенности:

- пред- и послеоперационный периоды на фоне строгого постельного режима общей продолжительностью от 2-3 до 4-6 мес. (в зависимости от локализации и распространения процесса) обусловили длительную гиподинамию с негативным влиянием на функциональное состояние органов и систем с развитием лимфостаза (30,0%) и симптомов венозной недостаточности (36,7%) нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде;

- установлено значительное замедление репаративных процессов в костной ткани с формированием костного блока в зоне спондилодеза в сроки от 1 до 2 лет;

- выход больных на инвалидность I и II групп достигал 90%.

В ОГ в 93,3% случаев достигнуто улучшение или полное восстановление утраченной способности пациента к ходьбе. У 2 больных с нижней параплегией отсутствовал значимый регресс неврологической симптоматики. Только 5 (16,7%) человек сменили работу, у 23,3% установлена инвалидность III группы, у 53,3% – II группы, 2 (6,7%) пациента через 6-8 мес. вернулись к работе по исходной профессии.

Частота осложнений в ОГ составила 13,3% (4/30), у пациентов ГС – 33,3% (10/30).

Новая методика комплексного лечения туберкулезного спондилита позволила:

- существенно повысить эффективность лечения в отдаленные сроки с увеличением отличных результатов до 54,0% против 32% в ГС и уменьшением удовлетворительных (15,4% против 28,0%) и неудовлетворительных (0,0% против 12,0%; $p < 0,05$);

- существенно сократить срок стационарного этапа лечения – до 96 ± 12 койко-дней против 190 ± 21 ($p < 0,01$).

Выводы

1. Созданная модель экспериментального туберкулезного спондилита позволила изучить современные особенности клинико-морфологического течения заболевания. Полученные экспериментально результаты обосновывают эффективность использования краткосрочной предоперационной ПТТ с последующим проведением радикальных оперативных вмешательств без риска генерализации заболевания.

2. Использованная у пациентов методика оперативного лечения туберкулезного спондилита с

применением телескопических титановых кейджей при реконструкции позвоночника на фоне краткосрочной предоперационной противотуберкулезной терапии с учетом лекарственной устойчивости МБТ и ее продолжение после операции существенно улучшают результаты лечения. При этом значительно сокращается срок подготовки к радикальным операциям, снижается частота осложнений с 33,3 до 13,3%; сокращаются сроки стационарного лечения до 96 ± 12 койко-дней против 190 ± 21) ($p < 0,01$) и повышается возможность социальной реабилитации оперированных 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

REFERENCES

1. Беляков М. В., Кафтырев А. С., Гусева В. Н., Сердобинцев М. С., Мушкин А. Ю. Применение небиологических пластических материалов в хирургии костно-суставного туберкулеза // Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 203-214.
2. Бурлаков С. В., Олейник В. В., Вишневыский А. А. Влияние длительности заболевания туберкулезным спондилитом на развитие осложнений // Травматология и ортопедия России. – 2013. – Т. 1, № 67. – С. 61-66.
3. Веснин В. В., Голка Г. Г. Способ моделирования туберкулезного спондилита. – Украина. Патент 112423 (UA), 2016.
4. Голка Г. Г., Веснин В. В., Фадеев О. Г., Олейник А. О., Данищук З. Н., Новохатская, М. Ф. Экспериментальное моделирование туберкулезного спондилита // Травма. – 2018. – № 34. – С. 68-75.
5. Грунтовский Г. Х., Голка Г. Г., Танцур А. В. Оперативное лечение туберкулезного спондилита с применением керамических имплантатов // Пробл. туб. – 1998. – № 5. – С. 34-36.
6. Корж А. А., Талышинский Р. Р., Хвисюк Н. И. Оперативные доступы к грудным и поясничным позвонкам. – М.: Медицина, 1968.
7. Корнев П. Г. Хирургия костно-суставного туберкулеза. – Ленинград: Медицина, 1971.
8. Курпита В., Кузін І., Терлеєва Я., Рябченко К., Лепілова А., Бахмат В., Недоспасова О. Туберкульоз в Україні: аналітичний статистичний справочник за 2018 г. – Киев, 2019.
9. Левашев Ю. Н., Гярбуз А. Е. Костно-суставной туберкулез. – М.: Медицина и жизнь, 2003.
10. Мушкин А. Ю., Вишневыский А. А., Перецманас Е. О., Базаров А. Ю., Басанкин И. В. Инфекционные поражения позвоночника: Проект национальных клинических рекомендаций // Хирургия позвоночника. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 63-76.
11. Перельман М. И., Левашев Ю. Н. (2002). Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза: Практическое руководство. – М.: Медицина и жизнь.
12. Ульрих Э. В., Мушкин А. Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004.
13. Яблонский П. К. Фтизиатрия: Национальные клинические рекомендации. – М.: ГОЭТАР-МЕДИА, 2016.
14. Chang J. J., Ma X., Feng H. Y., Huo J. Z., Chen C., Zhang Y. N., Liu J. Clinical efficacy of single-stage posterior radical debridement, bone grafting and internal fixation in lumbar spinal tuberculosis with kyphotic deformity // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2016. – № 9. – P. 14383-14389.
15. Chung T. C., Yang S. C., Chen H. S., Kao Y. H., Tu Y. K., Chen W. J. Single-stage anterior debridement and fibular allograft implantation followed by posterior instrumentation for complicated tuberculous spondylitis: report of 20 cases and review of the literature // Medicine (Baltimore). – 2014. – № 93. – P. e190.
1. Belyakov M.V., Kaftyrev A.S., Guseva V.N., Serdobintsev M.S., Mushkin A. Yu. *Primeneniye nebiologicheskikh plasticheskikh materialov v khirurgii kostno-sustavnogo tuberkuleza*. Khirurgicheskoe lechenie kostno-sustavnogo tuberkuleza. [The use of non-biological plastic materials in the surgery of bone and joint tuberculosis. Surgery treatment of bone and joint tuberculosis]. St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2008, pp. 203-214.
2. Burlakov S.V., Oleynik V.V., Vishnevskiy A.A. Impact of tuberculosis spondylitis duration on the development of complications. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2013, vol. 1, no. 67, pp. 61-66. (In Russ.)
3. Vesnin V.V., Golka G.G. *Sposob modelirovaniya tuberkuleznogo spondilita*. [A method for modeling tuberculous spondylitis]. Ukraine, Patent 112423 (UA), 2016.
4. Golka G.G., Vesnin V.V., Fadeev O.G., Oleynik A.O., Danischuk Z.N., Novokhatskaya, M.F. Experimental modeling of tuberculous spondylitis. *Trauma*, 2018, no. 34, pp. 68-75. (In Russ.)
5. Gruntovskiy G.Kh., Golka G.G., Tantsura A.V. Surgical treatment of tuberculous spondylitis using ceramic implants. *Probl. Tub.*, 1998, no. 5, pp. 34-36. (In Russ.)
6. Korzh A.A., Talyshinskiy P.P., Khvysuk N.I. *Operativnyye dostupy k grudnym i poyasnichnym pozvonkam*. [Surgical access to the thoracic and lumbar vertebrae]. Moscow, Meditsina Publ., 1968.
7. Kornev P.G. *Khirurgiya kostno-sustavnogo tuberkuleza*. [Surgery of bone and joint tuberculosis]. Leningrad, Meditsina Publ., 1971.
8. Kurpita V., Kuzin I., Terleeva Ya., Ryabchenko K., Lepilova A., Bakhmat V., Nedospasova O. *Tuberkulez v Ukraine: analiticheskii statisticheskii spravochnik za 2018 g.* [Tuberculosis in Ukraine: analytical and statistical handbook for 2018]. Kiev, 2019.
9. Levashev Yu.N., Garbuz A.E. *Kostno-sustavnoy tuberkulez*. [Bone and joint tuberculosis]. Moscow, Meditsina i Zhizn Publ., 2003.
10. Mushkin A.Yu., Vishnevskiy A.A., Peretsmanas E.O., Bazarov A.Yu., Basankin I.V. Spinal infections: draft national clinical guidelines. *Khirurgiya Pozvonoch-nika*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 63-76. (In Russ.)
11. Perelman M.I., Levashev Yu.N. (2002). *Diagnostika i lecheniye vnelegochnogo tuberkuleza: prakticheskoye rukovodstvo*. [Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis: guidelines]. Moscow, Meditsina i Zhizn Publ.
12. Ulrikh E.V., Mushkin A.Yu. *Vertebrologiya v terminakh, tsifrah, risunkakh*. [Vertebrology in terms, numbers, and pictures]. St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2004.
13. Yablonskiy P.K. *Ftiziatriya. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Phthisiology. National clinical guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016.
14. Chang J.J., Ma X., Feng H.Y., Huo J.Z., Chen C., Zhang Y.N., Liu J. Clinical efficacy of single-stage posterior radical debridement, bone grafting and internal fixation in lumbar spinal tuberculosis with kyphotic deformity. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2016, no. 9, pp. 14383-14389.
15. Chung T.C., Yang S.C., Chen H.S., Kao Y.H., Tu Y.K., Chen W.J. Single-stage anterior debridement and fibular allograft implantation followed by posterior instrumentation for complicated tuberculous spondylitis: report of 20 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2014, no. 93, pp. e190.

16. Colmenero J. D., Ruiz-Mesa J. D., Sanjuan-Jimenez R., Sobrino B., Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis // *Eur. Spine J.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 579-586.
17. Garg R. K., Somvanshi D. S. Spinal tuberculosis: a review // *J. Spinal. Cord. Med.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 440-454.
16. Colmenero J.D., Ruiz-Mesa J.D., Sanjuan-Jimenez R., Sobrino B., Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur. Spine J.*, 2013, vol. 22, no. 4, pp. 579-586.
17. Garg R.K., Somvanshi D.S. Spinal tuberculosis: a review. *J. Spinal Cord. Med.*, 2011, vol. 34, no. 5, pp. 440-454.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Харьковский национальный медицинский университет,
61022, Украина, г. Харьков, пр. Науки, д. 4.*

Голка Григорий Григорьевич

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой травматологии и ортопедии.
Тел.: +38 (057) 707-73-80, 700-41-32.
E-mail: meduniver@kntmu.kharkov.ua, gr_golka@ukr.net*

Веснин Владимир Викторович

*кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры травматологии и ортопедии.
E-mail: vesninagroup@gmail.com*

Бурлака Виктор Владимирович

*кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры травматологии и ортопедии.
E-mail: viktorr75@gmail.com*

Фадеев Олег Геннадьевич

*кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры травматологии и ортопедии.
E-mail: fadeev1961@icloud.com*

Олейник Антон Александрович

*кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры травматологии и ортопедии.
E-mail: oliynykantont92@gmail.com*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kharkov National Medical University,
4, Nauki Ave., Kharkov, 61022, Ukraine.*

Grigoriy G. Golka

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Traumatology and Orthopedics.
Phone: +38 (057) 707-73-80, 700-41-32.
Email: meduniver@kntmu.kharkov.ua, gr_golka@ukr.net*

Vladimir V. Vesnin

*Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Department of Traumatology and Orthopedics.
Email: vesninagroup@gmail.com*

Viktor V. Burlaka

*Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Department of Traumatology and Orthopedics.
Email: viktorr75@gmail.com*

Oleg G. Fadeev

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Department of Traumatology and Orthopedics.
Email: fadeev1961@icloud.com*

Anton A. Oleynik

*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department
of Traumatology and Orthopedics.
Email: oliynykantont92@gmail.com*

Поступила 14.06.2020

Submitted as of 14.06.2020



Современные аспекты туберкулеза у детей в отсутствие вакцинации БЦЖ

М. Н. КОНДАКОВА, А. С. АГАФОНОВА, О. П. ЗАХАРОВА, Р. Г. КОВАЛЕВА, А. В. ЕЛЬКИН, В. В. ХАБИРОВ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ динамики заболевания туберкулезом детей, не вакцинированных БЦЖ, с учетом клинико-эпидемиологических показателей.

Материалы и методы. Проанализированы данные 66 детей, не вакцинированных БЦЖ и заболевших туберкулезом, по материалам Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер» в период 2006-2019 гг. включительно.

Результаты. В период 2006-2019 гг. в Санкт-Петербурге заболело туберкулезом 66 детей, не вакцинированных БЦЖ, из них 44 (66,7%) случая выявлены в 2013-2019 гг., когда частой причиной (22,7%) отсутствия вакцинации БЦЖ стал немотивированный отказ родителей.

Частота осложненного течения туберкулеза у невакцинированных детей составила 45,4%. В структуре медицинских противопоказаний к вакцинации БЦЖ ведущее место занимала ВИЧ-инфекция (58,2%) как в виде внутриутробного контакта с матерью, так и заболевания самого ребенка.

В 61,4% случаев невакцинированные дети, заболевшие туберкулезом, были из контакта со взрослым больным туберкулезом.

Летальный исход (за период 2013-2019 гг.) зарегистрирован у 3/44 детей, все в возрасте до 1 года, у всех была врожденная патология, что и явилось причиной смерти.

Ключевые слова: туберкулез, вакцинация, БЦЖ, дети

Для цитирования: Кондакова М. Н., Агафонова А. С., Захарова О. П., Ковалева Р. Г., Елькин А. В., Хабиров В. В. Современные аспекты туберкулеза у детей в отсутствие вакцинации БЦЖ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 53-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-53-57>

Contemporary aspects of tuberculosis in children without BCG vaccination

M. N. KONDAKOVA, A. S. AGAFONOVA, O. P. ZAKHAROVA, R. G. KOVALEVA, A. V. ELKIN, V. V. KHABIROV

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze the changes in tuberculosis incidence among children not vaccinated with BCG taking into account clinical and epidemiological indicators.

Subjects and methods. The data of 66 children who were not vaccinated with BSG and developed tuberculosis were analyzed. The data were obtained from medical files of St. Petersburg TB Dispensary from 2006 to 2019 inclusive.

Results. From 2006 to 2019 in St. Petersburg, 66 children not vaccinated with BCG fell ill with tuberculosis, of them, 44 (66.7%) cases were detected in 2013-2019, and the major reason (22.7%) of the lack of BCG vaccination was the unmotivated refusal of parents.

The incidence of complicated course of tuberculosis in unvaccinated children made 45.4%. In the structure of medical contraindications to BCG vaccination, HIV infection was the most prevalent (58.2%), including both as prenatal exposure to the mother and HIV positive status of the child. In 61.4% of cases, unvaccinated children who developed tuberculosis were exposed to adult tuberculosis patients.

The lethal outcome (for the period 2013-2019) was registered in 3/44 children, all under 1 year, all had a congenital pathology which made the cause of death.

Key words: tuberculosis, vaccination, BCG, children

For citations: Kondakova M.N., Agafonova A.S., Zakharova O.P., Kovaleva R.G., Elkin A.V., Khabirov V.V. Contemporary aspects of tuberculosis in children without BCG vaccination. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 53-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-53-57>

Для корреспонденции:

Кондакова Марина Николаевна
E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Correspondence:

Marina N. Kondakova
Email: marina.n.kondakova@gmail.com

Вакцина БЦЖ, разработанная французскими учеными в 1921 г., до сих пор остается одной из самых эффективных при специфической профилактике туберкулеза [1, 2, 6] и используется во многих странах мира. Было отмечено, что в последние годы в Российской Федерации наблюдается тенденция к отказу от вакцинации БЦЖ [3]. Так, если в 2009 г. в родильных домах вакцинировано БЦЖ около 95% детей, то в 2014 г. только 85,5% [5]. Дети раннего возраста остаются группой риска по заболе-

ванию и неблагоприятному течению туберкулеза. В настоящее время увеличивается число детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и возрастает частота выявления лекарственно-устойчивого туберкулеза у источника инфицирования детей [7]. Большинство детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции – из двойных, тройных семейных контактов, часто из «очагов с летальным исходом» [4, 8]. Установлено, что иммунизация вакциной БЦЖ-М является безопасной и эффектив-

ной для детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией, если они не инфицированы ВИЧ. Для детей с ВИЧ-инфекцией туберкулезная вакцина не обладает достаточной иммунной и клинической эффективностью [10]. Некомпетентные высказывания и публикации в средствах массовой информации о вредном воздействии вакцин на организм ребенка приводят к увеличению отказов от вакцинации. Не только в России, но и в других странах мира набирает популярность движение так называемых «антипрививочников», что не может не беспокоить органы здравоохранения.

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции американские ученые, исследуя заболеваемость в разных регионах мира, обнаружили, что вакцинация БЦЖ связана с меньшим уровнем заболеваемости и смертности от инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 [11]. При этом социально-экономический уровень развития страны не имел значения, а вот давность введения всеобщей вакцинации БЦЖ связана с меньшим числом случаев COVID-19. Это позволило предположить, что вакцинация БЦЖ оказывает положительный долгосрочный эффект на иммунную систему людей.

Цель исследования: анализ динамики заболевания туберкулезом детей, не вакцинированных БЦЖ, с учетом клинико-эпидемиологических показателей.

Материалы и методы

Работа основана на изучении статистических данных Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер» (ГПТД) о детях, не вакцинированных БЦЖ и заболевших туберкулезом в период с 2006-2019 гг. включительно. Проанализированы клинические формы туберкулеза, возрастные и эпидемиологические характеристики заболевших пациентов и причины отсутствия вакцинации БЦЖ. Метод исследования – анализ случаев без группы контроля [9].

Результаты исследования

Изучена динамика заболевания туберкулезом детей, не вакцинированных БЦЖ, в Санкт-Петербурге в 2006-2019 гг. (рис. 1).

Как следует из рис. 1, минимальное число заболевших туберкулезом детей, не вакцинированных БЦЖ, зарегистрировано в 2007-2009 гг. В последующие два года отмечен рост случаев заболевания со спадом в 2012 и 2013 г. Максимальное число заболевших было в 2014, 2015, 2016 г., снижение отмечено в 2017 г., оставаясь практически на одном уровне в 2018 и 2019 г.

В целом за период 2006-2019 гг. в Санкт-Петербурге туберкулез выявлен у 66 детей, не вакцинированных БЦЖ, из них у 44 (66,7%) это пришлось на период 2013-2019 гг. В этот же период



Рис. 1. *Случаи заболевания туберкулезом в 2006-2019 гг. детей, не привитых БЦЖ*

Fig. 1. *Tuberculosis cases in 2006-2019 among children not vaccinated with BCG*

(2013-2019 гг.) впервые выявлены дети с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции ($n = 4$) и зарегистрирован туберкулез у детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией ($n = 20$). Согласно приказу МЗ РФ № 109 от 2003 г., ВИЧ-инфекция у матери являлась абсолютным противопоказанием для вакцинации новорожденного. В настоящее время, согласно санитарно-эпидемиологическим правилам от 22.10.2013 г., иммунизация против туберкулеза детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, проводится в родильном доме в том случае, если была проведена трехэтапная химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (тремя антиретровирусными препаратами в течение не менее 8 нед. перед родами, во время родов и в периоде новорожденности). Для иммунизации применяется вакцина БЦЖ-М.

Исследованы данные о причинах отсутствия вакцинации БЦЖ среди детей Санкт-Петербурга за период 2013-2019 гг. За это время заболели туберкулезом 44 ребенка, не привитых БЦЖ. В 34 (72,3%) случаях причиной отсутствия вакцинации стали медицинские отводы, а в 10 (27,7%) случаях – отказ родителей.

Причиной медицинских отводов у 34 детей были: R75 (дети, рожденные от матерей с ВИЧ-инфекцией) – у 20 (58,8%) детей, ВИЧ-инфекция новорожденных – у 4 (11,8%), врожденные пороки развития – у 3 (8,8%), нейромиеопатия – у 1 (2,9%), недоношенность – у 1 (2,9%), иные причины у 5 (14,7%) детей. К «иным причинам» отнесены случаи, когда имевшиеся при рождении противопоказания были сняты через определенное время, но своевременное обследование с постановкой пробы Манту для решения вопроса о допуске к вакцинации БЦЖ не проводилось. Как следует из приведенных данных, подавляющее число медицинских отводов по вакцинации БЦЖ связано с ВИЧ-инфекцией (24/34 – 70,6%) у детей или их матерей.

Причиной отсутствия вакцинации у 10/44 (27,7%) детей без медицинских противопоказаний стал от-

каз родителей. Особенно тревожен факт, что у 6 из них в семьях выявлен взрослый больной туберкулезом легких. Среди отказавшихся от вакцинации своих детей БЦЖ были родители, которые в дальнейшем также отказались от постановки пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, что сделало невозможным раннее выявление туберкулеза. В данных случаях туберкулез выявлялся при наличии жалоб и уже развившейся клинической симптоматики (рис. 2).

Динамика случаев отказа родителей от вакцинации БЦЖ свидетельствует об актуальности этой проблемы с 2015 г.

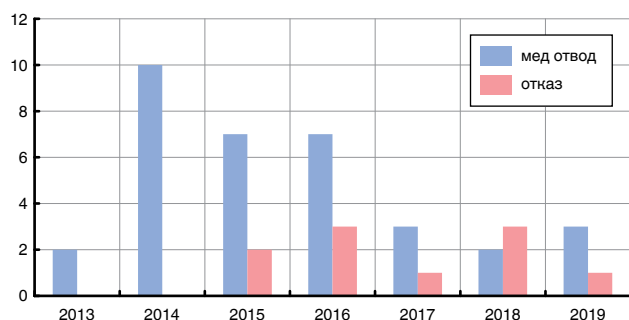


Рис. 2. Динамика случаев медицинских отводов и отказа родителей от вакцинации БЦЖ детей в 2013-2019 гг.

Fig. 2. Changes in the cases of medical withdrawals and parents' refusal to vaccinate children with BCG in 2013-2019

Изучены медико-социальные характеристики детей, не получивших противотуберкулезную вакцинацию и заболевших туберкулезом в 2013-2019 гг. Их средний возраст составил 3 года 4 месяца $\pm$ 9 месяцев.

Из них 36/44 (81,8%) детей не посещали детские дошкольные учреждения (ДДУ). Остальные 8 – посещали ДДУ до выявления у них туберкулеза, что могло представлять риск для здоровья окружающих детей.

Среди 44 заболевших 23 (52,3%) ребенка выявлены при обследовании по семейному контакту с больным туберкулезом, 14 (31,8%) – при массовой туберкулинодиагностике, 3 (6,8%) – при обследовании как группа риска, 4 (9,1%) – по обращаемости за медицинской помощью. При дальнейшем обследовании контакт с больным туберкулезом установлен еще у 4 детей. Таким образом, контакт с больным туберкулезом зарегистрирован у 27/44 (61,4%) заболевших туберкулезом невакцинированных детей, из них 5 детей были в условиях контакта с двумя больными взрослыми, 6 – находились в контакте с больными сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция, 2 ребенка были в контакте с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, 7 детей было из «очагов смерти». Следует отметить, что

стандартные курсы химиопрофилактики по контакту проведены у каждого третьего ребенка, однако этого метода медицинской профилактики оказалось недостаточно в условиях контакта с больным туберкулезом и отсутствием вакцинации БЦЖ, эти дети заболели в первые 2 года жизни.

Основными клиническими формами у 44 детей были: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 36 (81,8%; в том числе в фазе обсеменения и/или с бронхолегочными осложнениями – у 17), первичный туберкулезный комплекс – у 7 (15,9%; в том числе у 3 с осложненным течением), диссеминированный туберкулез – у 1 (2,3%) ребенка.

Таким образом, частота осложненного течения туберкулеза составила 45,4% (у 20/44 детей). Выявлены такие формы, как первичный туберкулезный комплекс в фазе распада, туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов, туберкулез селезенки, туберкулез печени. Из 20 детей с осложненным течением 13 (65,0%) были из контакта с больным туберкулезом. Все тяжелые формы осложненного течения были у детей из контакта.

Летальный исход (за период 2013-2019 гг.) зарегистрирован у 3/44 детей, все в возрасте до 1 года, у всех была врожденная патология: иммунодефицит (1 ребенок), нейромияопатия (1), врожденный порок сердца (1), что и явилось причиной смерти.

Прямой причинно-следственной связи между летальными исходами и туберкулезом в данных случаях нет. Однако нельзя исключить, что туберкулез мог привести к декомпенсации основного заболевания. Отказ от вакцинации БЦЖ у всех 3 умерших детей был обусловлен абсолютными медицинскими причинами.

Заключение

В период 2007-2019 гг. в Санкт-Петербурге заболело туберкулезом 66 детей, не вакцинированных БЦЖ, из них 44 (66,7%) случая выявлены в период 2013-2019 гг., когда частой причиной (22,7%) отсутствия вакцинации БЦЖ стал немотивированный отказ родителей. Частота осложненного течения туберкулеза у невакцинированных детей составила 45,4%.

В структуре медицинских противопоказаний к вакцинации БЦЖ ведущее место занимала ВИЧ-инфекция (58,2%) как в виде внутриутробного контакта с матерью, так и заболевания самого ребенка.

Чаще всего у невакцинированных детей, заболевших туберкулезом, встречался такой фактор риска, как контакт со взрослым больным туберкулезом (61,4%).

Летальный исход (за период 2013-2019 гг.) зарегистрирован у 3/44 детей, все в возрасте до 1 года, у всех была врожденная патология, что и явилось причиной смерти.

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. – № 3 (63). – С. 145-151.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
3. Васильева Е. Б., Лозовская М. Э., Клочкова Л. В., Яровая Ю. А. Особенности профилактики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № S1. – С. M78-M79.
4. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
5. Клевно Н. И., Аксенова В. А. Туберкулезная вакцина БЦЖ: иммунологическая и клиническая эффективность у детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 114-120.
6. Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Протеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
7. Леви Д. Т., Александрова Н. В., Лебединская Е. В., Наконечная А. В. Исследование защитного действия туберкулезных вакцин в эксперименте // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – № 4 (64). – С. 252-257.
8. Лозовская М. Э., Никифорова Н. А., Клочкова Л. В. и др. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 5. – С. 5-12.
9. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
10. Нечаев В. В., Иванов А. К., Яковлев А. А., Мусатов В. Б., Федуняк О. И., Васильева М. В., Беляков В. С., Кравцова А. И. Эпидемиология социально-значимых сочетанных инфекций. Факторы риска летальных исходов // ТМЖ. 2018. – № 3 (73). – С. 68-71.
11. Miller Aaron, Reandelar Mac Josh, Fasciglione Kimberly, Roumenova Violeta, Li Yan, Otazu Gonzalo H. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study // medRxiv 2020.03.24.20042937; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, no. 3 (63), Epub, pp. 145-151. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)
3. Vasilieva E.B., Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Yarovaya Yu.A. Specific parameters of tuberculosis prevention in children with HIV infection. *Pediatr*, 2017, vol. 8, no. S1, pp. M78-M79. (In Russ.)
4. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
5. Klevno N.I., Aksenova V.A. The anti-tuberculosis vaccine of BCG. Immunological and clinical efficacy in children born by HIV infected mothers. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 114-120. (In Russ.)
6. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438
7. Levi D.T., Aleksandrova N.V., Lebedinskaya E.V., Nakonechnaya A.V. Investigation of the protective effect of tuberculosis vaccines in the experiment. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, no. 4 (64), Epub, pp. 252-257. (In Russ.)
8. Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V. et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children of the tender age in St. Petersburg. *Pediatr*, 2018, vol. 9, no. 5, pp. 5-12. (In Russ.)
9. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
10. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Fedunyak O.I., Vasilieva M.V., Belyakov V.S., Kravtsova A.I. Epidemiology of socially important concurrent infections. Risk factors of lethal outcomes. *TMJ*, 2018, no. 3 (73), pp. 68-71. (In Russ.)
11. Miller Aaron, Reandelar Mac Josh, Fasciglione Kimberly, Roumenova Violeta, Li Yan, Otazu Gonzalo H. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* 2020.03.24.20042937; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

Кондакова Марина Николаевна

профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.

E-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Захарова Ольга Павловна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.

Хабиров Виталий Викторович

старший лаборант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.

E-mail: zhvitalik@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067.

Marina N. Kondakova

Professor of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.

Email: marina.n.kondakova@gmail.com

Olga P. Zakharova

Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.

Vitaliy V. Khabirov

Senior Laboratory Specialist of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.

Email: zhvitalik@list.ru

Агафонова Алена Светиславовна

студентка 6-го курса лечебного факультета.

E-mail: alena.agafonova1990@gmail.com

Ковалева Раиса Георгиевна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.

Тел.: +7 (812) 305-37-53.

Елькин Алексей Владимирович

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.

Тел.: +7 (812) 305-37-53.

E-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

Alena S. Agafonova

Student of the VIth year of Training, General Medicine Department.

Email: alena.agafonova1990@gmail.com

Raisa G. Kovaleva

Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.

Phone: +7 (812) 305-37-53.

Aleksey V. Elkin

Head of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.

Phone: +7 (812) 305-37-53.

Email: aleksei.elkin@szgmu.ru

Поступила 21.06.2020

Submitted as of 21.06.2020



Особенности обмена железа при туберкулезе

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, О. Р. ТЕРЕНТЬЕВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные из 55 источников литературы об особенностях обмена железа в организме человека, в том числе при заболевании туберкулезом. Дано описание процессов, направленных на изолирование железа от патогенов и способствующих приобретению железа патогенами от макроорганизма. Снижение содержания циркулирующего в сыворотке крови железа при туберкулезе является прежде всего компонентом системного воспалительного ответа и относится к механизмам врожденного иммунитета, ограничивающим в организме человека размножение инфекционного возбудителя. При этом в падении уровня циркулирующего железа может участвовать его истинный дефицит.

Ключевые слова: туберкулез, железо, трансферрин, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин, гепсидин

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Терентьева О. Р. Особенности обмена железа при туберкулезе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 58-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66>

Specific parameters of iron metabolism in tuberculosis

R. YU. ABDULLAEV¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, O. R. TERENTIEVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review presents data from 55 publications about specific parameters of iron metabolism in the human body including those ill with tuberculosis. It describes processes aimed at isolating iron from pathogens and promoting the acquisition of iron by pathogens from the host. A decrease in the level of iron circulating in the blood serum in the case of tuberculosis is primarily a component of the systemic inflammatory response and belongs to the mechanisms of innate immunity that limit the reproduction of an infectious agent in the human body. However, its true deficiency can be involved in the decrease in the level of circulating iron.

Key words: tuberculosis, iron, transferrin, soluble transferrin receptors, ferritin, hepcidin

For citations: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Terentieva O.R. Specific parameters of iron metabolism in tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 58-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66>

Для корреспонденции:

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Correspondence:

Rizvan Yu. Abdullaev
Email: rizvan0403@yandex.ru

Железо является одним из важных микроэлементов в организме человека и участвует в жизненно важных биологических процессах, в том числе в метаболизме, росте и пролиферации клеток [2, 5, 8]. В организме взрослого человека содержится 3-5 г железа, из которых только около 3,5 мг находится в плазме крови [5, 9]. Железо, связанное с гемом, представляет самый большой пул в нашем организме. По данным разных авторов, от 62 до 70,0% общего количества железа находится в составе гемоглобина и необходимо для транспорта кислорода [5, 8]. От 4,0 до 8,0% железа находится в составе миоглобина и участвует в обеспечении кислородом мышц [5, 9]. Железо входит в состав ферментов цитохрома и участвует в транспорте электронов в процессе аэробного дыхания. Кроме того, оно входит в состав ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода, ферментов, поддерживающих окислительно-восстановительный баланс организма (пероксидаза, каталаза), а также ферментов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада (цитохром P450) [5, 9].

Белки, участвующие в обмене железа

Метаболически активное железо в организме чаще всего находится в связанном с белками состоянии. Существует более 20 белков, участвующих в метаболизме железа [13, 40]. Среди них наиболее важными являются трансферрин (ТФ), рецепторы трансферрина (РТФ), ферритин (ФТ), гаптоглобин (ГГ), лактоферрин (ЛФ), сидерокалин, ферроксидазы (гефестин, церулоплазмин), ферропортин, транспортер двухвалентного металла DMT1 (divalent metal transporter), связанный с природной резистентностью белка макрофагов-1 (Nramp1 – natural resistance associated macrophage protein), и гепсидин [8, 32, 39, 44, 53].

В составе ТФ находится около 0,1% от общего количества железа в организме. ТФ осуществляет внеклеточный транспорт железа от места его всасывания (в кишечнике) или освобождения (в селезенке и ретикулоэндотелиальной системе) к местам нового использования, главным образом к эритроидным предшественникам в костном мозге [33, 48]. ТФ представляет собой гликопротеид с двумя центрами связывания железа. Показатель железа в

сыворотке крови в основном отражает количество железа, связанное с ТФ [5, 6]. Однако в кровотоке может циркулировать и некоторое количество железа, связанного с другими белками плазмы, например альбумином. Это не связанное с ТФ железо обладает способностью быстро диффундировать в клетки и вызывать токсические эффекты. Содержание связанного с альбумином железа в плазме нарастает при перегрузке организма железом, поскольку ТФ заполняется железом полностью [7].

Клетки получают железо, доставленное ТФ через рецептор-опосредованное поглощение [7, 32, 33]. РТФ находятся на поверхности мембран клеток, представляют собой трансмембранный гликопротеин с двумя центрами для связывания с ТФ [42]. После связывания ТФ с РТФ на клеточной поверхности образуется комплекс РТФ-ТФ-Fe, который входит в кислотные компартменты цитоплазмы клеток путем опосредованного эндоцитоза. В клетке железо высвобождается и используется, а комплекс РТФ-ТФ рециклирует на клеточную поверхность, где под влиянием мембранных протеиназ распадается. Часть рецепторов остается на поверхности клетки, а часть поступает в циркуляцию в виде растворимых рецепторов трансферрина (РРТФ). ТФ, освобожденный от железа (апоферритин), поступает в плазму [7, 8, 51]. В эритроидных клетках поступившее в цитоплазму железо в основном используется для синтеза гемоглобина, а в не-эритроидных клетках – для синтеза ДНК, РНК и железосодержащих ферментов [42]. Небольшая часть железа внутри клетки хранится в составе молекулы ФТ, поскольку в таком виде железо нетоксично [5, 8]. При недостатке железа синтез РТФ возрастает, количество их на поверхности клеток (прежде всего эритробластов) увеличивается. Пропорционально циркуляции нарастает концентрация РРТФ [7]. РРТФ представляют собой часть РТФ, которая отщепляется от него под влиянием мембранных протеиназ [7]. Повышение уровня РРТФ в крови рассматривают как объективный маркер истинного дефицита железа (ДЖ) [42, 43]. Многие авторы более чувствительным индикатором считают индекс РРТФ/logФТ, поскольку в нем соотносится потребность организма в железе с объемом его запасов, связанных в ФТ [7, 12].

По данным разных авторов, от 16 до 25% железа в организме находится в негемовой форме и хранится в ФТ в виде запаса. ФТ состоит из апоферритина и гидроксифосфата железа. Каждая молекула ФТ может аккумулировать до 4 500 атомов железа. По мере необходимости железо освобождается из ФТ в двухвалентной форме [9, 13]. В сыворотке здоровых людей содержится небольшое количество ФТ, основными источниками которого предположительно являются моноциты крови и макрофаги печени и селезенки. В физиологических условиях уровень ФТ в сыворотке крови отражает запасы железа в организме. При наличии очага воспаления

или опухолевого роста повышение уровня ФТ носит характер острофазного ответа. Помимо воспаления, гиперферритинемия может наблюдаться при массивном некрозе органов и тканей, когда в плазму выходит значительное количество внутриклеточного ФТ [9, 14]. Уровень ФТ может повышаться в крови также в результате высвобождения ионов железа из гемоглобина под влиянием патологических агентов, например белков некоторых вирусов, в том числе неструктурных белков коронавируса (SARS-CoV-2). Эти белки (в том числе ORF10, ORF3a и ORF8), соединяясь с бета-цепью гемоглобина, вытесняют ионы железа из порфириновых ядер и тем самым приводят к нарушению кислородотранспортной функции эритроцитов и развитию гипоксемии различных органов и тканей [36].

Еще одним белком, участвующим в метаболизме железа, является ГГ (Hr). При высвобождении посредством лизиса из клеток, гемоглобин связывается с ГГ. Кроме того, ГГ, обладая высокой степенью сродства к ионам железа, изымает их из среды и, с одной стороны, оказывает антиоксидантный эффект, а с другой – является фактором естественной противоинойфекционной защиты [1]. В литературе имеются данные о связи между степенью насыщения организма железом и фенотипами Hr. По данным Delanghe (2002), напротив, тип Hr оказывает влияние на уровень сывороточного железа, но только у мужчин [21]. В этом исследовании было отмечено, что Hr 2-2 ассоциируется с более высоким уровнем сывороточного железа, более высоким коэффициентом насыщения ТФ железом и более высоким содержанием ФТ в сыворотке крови по сравнению с типами Hr 1-1 и Hr 2-1.

ЛФ, мощный хелатор трехвалентного железа, также принимает участие в модуляции уровня внеклеточного железа. Достаточно высокие уровни ЛФ обнаружены в большинстве биологических жидкостей, включая слезы, слюну, желчь и грудное молоко [50]. Высвобождение ЛФ из нейтрофильных гранул на месте инфекции индуцирует фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [27, 50]. В эксперименте на мышах было установлено, что добавление экзогенного ЛФ уменьшает нагрузку микобактерий туберкулеза на легочную ткань [45]. Несмотря на эту прямую связь между экзогенным ЛФ и ингибированием роста бактерий, нокаутные по ЛФ мыши не проявляют повышенной восприимчивости к *M. tuberculosis*. Однако нейтрофилы этих мышей имеют специфический дефект в окислительном взрыве [52].

Сидерокалин, который также известен как липокалин, вырабатывается нейтрофильными гранулами и эпителиальными клетками. Его синтез индуцирует провоспалительный цитокин IL-1 β [32]. *M. tuberculosis*, чтобы получить железо, выделяют мелкие органические вещества (сидерофоры) [43]. Сидерокалин блокирует эту систему приобретения железа микобактериями посредством отбора железа

у сидерофоров [55]. Установлено, что добавление рекомбинантного сидерокалина в питательные среды резко уменьшает рост *M. tuberculosis* [10, 15, 23]. В эксперименте было показано, что сидерокалин-нокаутированные мыши проявляют повышенную восприимчивость к *M. tuberculosis* и имеют высокую летальность при этой инфекции [10, 23]. Недавнее исследование с участием пациентов, контактировавших с больными туберкулезом легких, выявило обратную зависимость между уровнем сидерокалина в сыворотке крови и восприимчивостью к туберкулезной инфекции [10]. Было показано, что некротические центры гранулем больных ТБ содержат высокую концентрацию железосвязывающих белков и железоограничивающих факторов, вероятно, создающую благоприятную среду для *M. tuberculosis*, лишенную железа [34].

Для включения ионов железа в ТФ необходимо окисление двухвалентного железа в трехвалентное. Этот процесс осуществляется с помощью феррооксидаз. Одной из них является гефестин, который располагается на поверхности энтероцитов и участвует в процессе всасывания железа из пищеварительного тракта. Другим представителем феррооксидаз является церулоплазмин, который циркулирует в плазме и участвует в рециркуляции железа. В состав обоих ферментов входят ионы меди, поэтому наследственные или приобретенные дефекты метаболизма меди ассоциируются с расстройствами метаболизма железа и могут проявляться гипохромной анемией [13, 22].

Ферропортин – это белок, осуществляющий выход железа из клеток (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов) в циркуляцию. Выключение функции этого белка приводит к накоплению ионов железа внутри клетки, поскольку ферропортин – единственный известный экспортер железа из клетки [8, 10, 13, 32].

Белок-транспортер двухвалентного железа (DMT1) осуществляет доставку ионов пищевого железа в энтероциты. В основном DMT1 экспрессируется на ворсинчатом эпителии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [8, 40, 44].

Белок макрофагов Nramp1 находится на мембране лизосом макрофагов и нейтрофилов и функционирует как рН-зависимая помпа, удаляющая из фагосом ионы двухвалентного железа, что препятствует выживанию внутриклеточных патогенов, в том числе микобактерий туберкулеза. Предполагается, что функциональная активность этого белка определяет резистентность организма к внутриклеточным патогенам [39, 44, 53].

Центральным игроком в метаболизме железа является пептидный гормон – гепсидин. Состоит из 25 аминокислот [28, 40]. Регулирует уровень внеклеточного железа в организме. Гепсидин, взаимодействуя с ферропортином, который является единственным известным транспортером железа из клетки (высоко экспрессируется на макрофагах,

энтероцитах и гепатоцитах), вызывает интернализацию и лизосомальную деградацию транспортера [28, 29, 44, 53]. В результате этого ингибируется выход железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, т. е. блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из запасных фондов, что ведет к снижению содержания железа в плазме. В результате этого развивается гипоферремия [7, 18, 29, 44, 53]. При этом также ограничивается доступность железа для эритропоэза. В физиологических условиях продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови. Повышение концентрации железа в крови приводит к усилению синтеза гепсидина и внутриклеточной секвестрации железа. При гипоферремии, наоборот, подавляется синтез гепсидина, что приводит к активации всасывания и рециркуляции железа. Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением железа в здоровом организме. При развитии патологических состояний (воздействие инфекционных процессов, в том числе при туберкулезе, или повреждающих агентов, или опухоли и др.) продукция гепсидина регулируется провоспалительными цитокинами ИЛ-6 и ФНО- α [13, 28, 44, 53]. В результате формируется функциональный ДЖ, способный обусловить возникновение анемии при достаточном количестве железа в организме [32, 33]. Такое системное удержание железа делает его недоступным для патогенов [29]. Такую анемию в литературе называют анемией хронических больных [6, 33, 47].

Физиологическое значение функционального ДЖ состоит не только в ограничении биодоступности железа, необходимого для роста и развития патогенных микроорганизмов, также свободные ионы железа обладают способностью подавлять активность ИФН- γ – ключевого цитокина, запускающего активацию Т-клеток, цитотоксических клеток и макрофагов. Следовательно, удаление метаболически активного железа из циркуляции должно усиливать иммунный ответ через стимуляцию ИФН- γ -зависимых иммунных реакций [41, 44]. В соответствии с этим назначение ферротерапии для восполнения ДЖ в разгаре островоспалительных заболеваний является физиологически неоправданным и опасным мероприятием. Поэтому вопрос о природе выявляемого у больных туберкулезом легких ДЖ имеет принципиальное значение для выстраивания правильной лечебной тактики.

Гомеостаз железа в организме человека

Каждый день из-за эритрофагоцитоза стареющих эритроцитов в макрофагах, в селезенке и ретикуло-эндотелиальной системе образуется от 20 до 25 мг железа [32]. При этом освобожденное железо либо перерабатывается, либо утилизируется, либо хранится в виде запаса и используется по мере необходимости. В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05% общего количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слу-

щивающимся эпителием кожи и из желудочно-кишечного тракта, а также с потоотделением. Столько же (1-2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике из пищи [8, 32].

Всасывание железа происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. С помощью транспортера двухвалентного железа пищевое железо доставляется в энтероциты. Далее, если содержание железа в организме избыточно, железо задерживается в энтероцитах под воздействием гепсидина и в дальнейшем удаляется из организма вместе со слизивающимся эпителием [13]. При недостатке железа в организме внутри энтероцитов с участием гепестина двухвалентное железо переводится в трехвалентное. Далее железо с помощью ферропортина поступает в кровоток, где соединяется с ТФ. При нарушении этих механизмов (например, при генетических дефектах) всасывание железа нарушается и развивается гипохромная анемия [13, 18].

В составе ТФ железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится в виде запаса в составе ФТ. В печени находятся значительные запасы железа, которые при необходимости могут быстро освобождаться для обеспечения потребностей организма. Часть железа доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим трансферриновые рецепторы. В основном это активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью железа [13].

Большая часть железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина. Из костного мозга железо в составе эритроцитов поступает в кровоток. Через 3-4 мес. (время жизни нормальных эритроцитов) состарившиеся (или поврежденные) эритроциты захватываются и разрушаются специализированными макрофагами селезенки и печени, где после деградации гемоглобина освобождается двухвалентное железо. С участием ферропортина железо выходит из клетки, попадет в кровоток, далее с помощью церулоплазмينا переводится в трехвалентное железо, которое повторно доставляется с ТФ к активно пролиферирующим, преимущественно эритроидным клеткам костного мозга, синтезирующим гемоглобин. Ежедневно для эритропоэза требуется около 20-30 мг железа. Большую часть этого железа организм получает от рециркуляции железа (возвращается в циркуляцию макрофагами селезенки и печени). Ежедневное поступление пищевого железа составляет всего 1-2 мг. Поэтому считается, что рециркуляция железа имеет гораздо большее физиологическое значение, чем всасывание железа в кишечнике [5, 8, 9].

ДЖ приводит к развитию железодефицитной анемии, нарушению вышеуказанных метаболических процессов, а также к дисфункции железосодержащих и железозависимых ферментов. Вместе с тем при высоких концентрациях железо может оказывать цитотоксический эффект, так как оно опосредует образование свободных радикалов. Железо (Fe^{2+})

через реакцию Фентона катализирует образование гидроксильного радикала ($\text{HO}\cdot$), а окисленный Fe^{3+} реагирует с пероксидом водорода и образует очень токсичную активированную форму кислорода – гидропероксильный радикал ($\text{HO}\cdot\text{O}\cdot$) [8, 46]. Кроме того, накопление железа в паренхиматозных органах ассоциируется с дегенеративными изменениями клеточной паренхимы и прогрессирующим развитием фиброзной ткани, что ведет к необратимому нарушению функции жизненно важных органов, из которых наиболее уязвимы печень, поджелудочная железа и сердце [4]. Наследственный гемохроматоз – перегрузка железом в результате генетических мутаций, приводящих к дефектной выработке гепсидина [4, 28], поэтому как дефицит, так и перегрузка железом имеют серьезные последствия для организма.

Обмен железа и туберкулез

Последние годы имеющиеся в литературе экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии связи между статусом железа и туберкулезом.

Возбудитель туберкулеза (*M. tuberculosis*) является внутриклеточным патогеном, которому требуется железо для роста и вирулентности. Чтобы обеспечить метаболический спрос на железо, у *M. tuberculosis* в процессе эволюции развились многочисленные механизмы секвестрации железа от клеток хозяина [20, 32, 54]. При поглощении альвеолярными макрофагами *M. tuberculosis* создается уникальный фагосомный компартмент, который сохраняет способность к слиянию с ранними эндосомами, но не может сливаться с лизосомами. Это позволяет получить доступ к железу, предотвращая при этом бактерицидные эффекты низкого pH и лизосомразлагающих ферментов [32]. Вместе с тем в организме млекопитающих *M. tuberculosis* сталкивается с ограничением ионов железа из-за его низкой растворимости при биологическом pH и запуска хозяином механизмов задержки железа. При туберкулезе после распознавания МБТ человеком-хозяином иммунной системой запускается системная воспалительная реакция, которая ограничивает доступ МБТ к железу [38]. ТФ, ГГ, ЛФ, присутствующие во внеклеточных жидкостях и в фагоцитирующих лейкоцитах, белок макрофагов, связанный с природной резистентностью (Nramp1), а также гормон гепсидин играют важную роль в снижении доступности железа для патогена [34, 41].

В этих условиях (в ответ на недостаток железа) *M. tuberculosis* для хелатирования из нерастворимого и связанного с белком железа заметно увеличивает продуцирование сидерофора, который обладает высокой аффинностью к железу [34, 41, 44]. Сидерофоры могут увеличить доступность железа в микобактериальной фагосоме почти в 20 раз [38]. Сидерофоры *M. tuberculosis* способны получить ионы железа путем его секвестрации от ТФ и ЛФ [11, 15, 46].

Сидерофоры быстро и плотно связывают железо, а затем возвращают его *M. tuberculosis* через рецептор-опосредованную интернализацию [15, 39]. Из-за особенностей структуры стенки для усвоения железа ей требуется наличие двух видов сидерофоров: гидрофобные микобактины и водорастворимые карбоксимикобактины. Перенос железа происходит из феррикарбоксимикобактина извне к микобактерию локализованного близко к цитоплазматической мембране *M. tuberculosis* [11, 15, 41, 47, 54]. В эксперименте было установлено, что мутантные штаммы *M. tuberculosis* с направленным удалением механизма биосинтеза сидерофора не могут расти в обедненной железом клетке. Кроме того, эти штаммы демонстрируют ослабленный рост внутри моноцитов, что доказывало важность железа для вирулентности *M. tuberculosis* [19].

В ряде экспериментальных работ показано, что добавление экзогенного железа усиливает рост *M. tuberculosis* [25, 38, 41]. Продемонстрировано, что мыши с перегрузкой ткани железом с нокаутом микроглобулина-бета-2 проявляют повышенную восприимчивость к *M. tuberculosis* [45]. При этом хелатирование железа с использованием ЛФ возвращало восприимчивость животных в исходную позицию.

В условиях *in vitro* и в эксперименте на животных установлено, что гиперферрумеция может увеличить размножение бактерий [25, 32], способствовать переходу от Th1- к Th2-цитокиновой реакции [41] и уменьшить цитотоксическую активность макрофагов, предотвращать интерферон-гамма-опосредованные защитные механизмы и блокировать NO-зависимую бактерицидную активность [53].

Клинические исследования также показали наличие связи между содержанием железа и течением туберкулеза. Как избыток, так и ДЖ могут привести к ухудшению результатов лечения туберкулеза [29].

Впервые о роли железа при туберкулезе сообщено в 1872 г., когда французский врач отметил больший риск рецидива туберкулеза у больного, получавшего богатые железом пищевые добавки [30]. В недавнем исследовании показано, что пероральное введение железа при железодефицитной анемии приводит к увеличению числа больных с сопутствующими инфекциями, в том числе туберкулезом [24]. Течение туберкулеза также было связано с повышенным содержанием железа в рационе [30, 32]. В ряде исследований показано, что нагрузка железом макрофагов была связана с повышенным риском развития туберкулеза [35] и смерти от туберкулеза [31]. Повышенное содержание железа при легочном туберкулезе может привести к ослаблению иммунного ответа, особенно у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [26]. Наконец, эффективность обычно используемых антимикобактериальных препаратов снижается при перегрузке организма железом [37]. Все вышеуказанное свидетельствует, что к назначению препа-

ратов железа необходимо подходить с осторожностью, так как функциональный ДЖ, наблюдаемый у больных туберкулезом, является временным, возникает в результате секвестрации железа в клетках [17, 29, 44]. В ходе эффективного лечения процесс является обратимым.

ДЖ, наряду с другими причинами, считается важным фактором в развитии анемии при туберкулезе [16, 30]. По данным разных авторов, распространенность анемии среди больных туберкулезом колеблется от 32 до 86% [3, 16, 19, 30]. ДЖ может нарушать клеточный иммунитет (уменьшать количество Т-клеток, снижать скорость пролиферативного ответа и активность макрофагов) [40, 41]. Экспериментальные данные показали, что ДЖ меняет баланс между Th1- и Th2-цитокинами, способствующими доминантному Th2-ответу [40]. Связь ДЖ с нарушением иммунной функции была показана как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [49].

По данным Каминской Г. О. и др. (2009), основополагающим сдвигом, определяющим нарушение метаболизма железа у больных туберкулезом легких, является подавление синтеза ТФ и, как следствие, снижение общей железосвязывающей способности крови [6]. Угнетение синтеза ТФ входит в комплекс реакций системного воспалительного ответа. Сокращение емкости транспортирующей системы обуславливает снижение уровня сывороточного железа и, соответственно, ограниченную доставку его к органам и тканям, в частности к кроветворным органам. Поэтому снижение уровня циркулирующего железа закономерно приводит к гипохромной анемии. О природе этой анемии (железодефицитной или перераспределительной) в ряде случаев судить трудно. Увеличение ненасыщенной железом фракции ТФ, снижение коэффициента насыщения ТФ и снижение ФТ однозначно указывают на наличие истинного ДЖ. Однако высокие значения ФТ, относящегося к реактантам острой фазы, так же как и отсутствие увеличения общей железосвязывающей способности сыворотки, свойственного железодефицитной анемии другой природы, не исключают наличия истинного ДЖ в организме больных туберкулезом легких.

Закключение

Таким образом, как видно из вышеприведенных данных, железо является важным микроэлементом в организме человека и стоит на переднем крае борьбы между человеком и инфекционными агентами. Исследования, проведенные за последние годы, значительно улучшили понимание механизмов макроорганизма, направленных на изолирование железа от патогенов, а также механизмов приобретения железа микроорганизмами. Снижение циркулирующего железа при туберкулезе является прежде всего компонентом системного воспалительного ответа и относится к механизмам врожденного иммуните-

та, ограничивающим в организме размножение инфекционного возбудителя. Параллельно в падении

уровня циркулирующего железа может участвовать его истинный дефицит.

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. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 36-40.
2. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. – ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Волошина В. В., Фомичева Н. И. Эффективность лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких на фоне сопутствующей железодефицитной анемии // Пробл. туб. – 2002. – № 2. – С. 10-12.
4. Волошина Н. Б., Осипенко М. Ф., Литвинова Н. В., Волошин А. Н. Гемохроматоз – современное состояние проблемы // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 3. – С. 107-112. doi: 10.26442/terarkh2018903107-112.
5. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. – М.: Тверь, 2009. – 148 с.
6. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Батунова Г. А., Комиссарова О. Г. Особенности обеспеченности организма железом у больных туберкулезом легких на фоне лечения // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 46-55.
7. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Место растворимых рецепторов трансферрина в выявлении природы железодефицитных состояний у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 21-27.
8. Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355-361.
9. Мильто И. В., Суходоло И. В., Прокопьева В. Д., Климентьева Т. К. Молекулярные и клеточные основы метаболизма железа у человека (обзор) // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 6. – С. 725-742.
10. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases // Biomarkers. – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 565-571. doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
11. Arnold F. M., Weber M. S., Gonda I. et al. The ABC exporter IrtAB imports and reduces mycobacterial siderophores // Nature. – 2020. – Vol. 580, № 7803. – P. 413-417. doi:10.1038/s41586-020-2136-9.
12. Berlin T., Meyer A., Rotman-Pikielny P. et al. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients // IMAJ. – 2011. – Vol. 13. – P. 96-98.
13. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2013. – № 2013. – P. 1-8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
14. Chakraborti S., Chakrabarti P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – Vol. 1174. – P. 313-329. doi: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
15. Chao A., Sieminski P. J., Owens C. P., Goulding C. W. Iron acquisition in *Mycobacterium tuberculosis* // Chem. Rev. – 2019. – Vol. 119, № 2. – P. 1193-1220. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00285.
16. Chu K.-A., Hsu C.-H., Lin M.-C., Chu Y.-H., Hung Y.-M., Wei J. C.-C. Association of iron deficiency anemia with tuberculosis in Taiwan: A nationwide population-based study // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0221908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221908.
17. Cronje L., Bornman L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 2-9.
18. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // Blood Res. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 10-15.
1. Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Gerasimov L. N. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 36-40. (In Russ.)
2. Agafonova O. V., Gritsenko T. A., Bogdanova Yu. V., Bulgakova S. V., Kosyakova Yu. A., Davydkin I., Danilova O. E., Dzyubaylo A. V., Dyachkov V. A., Zakharova N. O., Zolotovskaya I. A., Kolsanov A. V., Kotelnikov G. P., Krivova S. P., Kudlay D. A., Kupaev V. I., Kurtov I. V., Lebedeva E. A., Menzul E. V., Nazarkina I. M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I. L., Schukin Yu. V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Voloshina V. V., Fomicheva N. I. Treatment efficiency of new destructive pulmonary tuberculosis with concurrent hypoferric anemia. *Probl. Tub.*, 2002, no. 2, pp. 10-12. (In Russ.)
4. Voloshina N. B., Osipenko M. F., Litvinova N. V., Voloshin A. N. Hemochromatosis – the current state of the problem. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2018, vol. 90, no. 3, pp. 107-112. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh2018903107-112.
5. Dolgov V. V., Lugovskaya S. A., Morozova V. T., Pochtart M. E. *Laboratornaya diagnostika anemiy*. [Laboratory diagnostics of anemia]. Moscow, Tver, 2009, 148 p.
6. Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Baturova G. A., Komissarova O. G. Provision of the host with iron in pulmonary tuberculosis patients currently on treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 7, pp. 46-55. (In Russ.)
7. Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G. The place of soluble transferrin receptors in identifying the nature of iron deficiency states in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 8, pp. 21-27. (In Russ.)
8. Lukina E. A., Dezhenskova A. V. Iron metabolism in health and pathology. *Klinicheskaya Onkogematologiya*, 2015, vol. 8, no. 4, pp. 355-361. (In Russ.)
9. Milto I. V., Sukhodolo I. V., Prokopieva V. D., Klimentieva T. K. Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans (review). *Biokhimiya*, 2016, vol. 81, no. 6, pp. 725-742. (In Russ.)
10. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*, 2015, vol. 20, no. 8, pp. 565-571. doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
11. Arnold F. M., Weber M. S., Gonda I. et al. The ABC exporter IrtAB imports and reduces mycobacterial siderophores. *Nature*, 2020, vol. 580, no. 7803, pp. 413-417. doi:10.1038/s41586-020-2136-9.
12. Berlin T., Meyer A., Rotman-Pikielny P. et al. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients. *IMAJ*, 2011, vol. 13, pp. 96-98.
13. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2013, no. 2013, pp. 1-8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
14. Chakraborti S., Chakrabarti P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, vol. 1174, pp. 313-329. doi: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
15. Chao A., Sieminski P. J., Owens C. P., Goulding C. W. Iron acquisition in *Mycobacterium tuberculosis*. *Chem. Rev.*, 2019, vol. 119, no. 2, pp. 1193-1220. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00285.
16. Chu K.-A., Hsu C.-H., Lin M.-C., Chu Y.-H., Hung Y.-M., Wei J. C.-C. Association of iron deficiency anemia with tuberculosis in Taiwan: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 8, pp. e0221908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221908.
17. Cronje L., Bornman L. Iron overload and tuberculosis: a case for iron chelation therapy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, pp. 2-9.
18. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 10-15.

19. Dai Y., Shan W., Yang Q. et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74. – P. 1161-1167.
20. De Voss J.J., Rutter K., Schroeder B.G. et al. The salicylate-derived mycobactin siderophores of *Mycobacterium tuberculosis* are essential for growth in macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2000. – Vol. 97. – P. 1252-1257.
21. Delanghe J.R., Langois M.R. Haptoglobin polymorphism and body iron stores // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 212-216.
22. Eid Ch., Hemadi M., Ha-Duong N.-T., Chahine J.-M. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1840, № 6. – P. 1771-1781. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.011.
23. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 917-921.
24. Gangaidzo I.T., Moyo V.M., Mvundura E. et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184. – P. 936-939.
25. Gomes M.S., Boelaert J.R., Appelberg R. Role of iron in experimental *Mycobacterium avium* infection // *J. Clin. Virol.* – 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 117-122.
26. Gordeuk V.R., Moyo V.M., Nourae M., Gangaidzo I.T., Murphree N.L., Gomo Z.A.R., Boelaert R., Weiss G. Circulating cytokines in pulmonary tuberculosis according to HIV status and dietary iron content // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 10. – P. 1267-1273.
27. Hao L., Shan Q., Wei J., Ma F., Sun P. Lactoferrin: major physiological functions and applications // *Curr. Protein. Pept. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 139-144. doi: 10.2174/1389203719666180514150921.
28. Harrington-Kandt R., Stylianou E., Eddowes L.A. et al. Hepcidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine M. tb infection model // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0191038.
29. Hella J., Cercamondi C.I., Mhimbara F., Sasamalo M., Stoffel N., Zwahlen M. et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195985.
30. Isanaka S., Aboud S., Mugusi F. et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e38350.
31. Isanaka S., Mugusi F., Urassa W., Willett W.C., Bosch R.J., Villamor E. et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142. – P. 350-357.
32. Johnson E.E., Wessling-Resnick Iron M. Metabolism and the innate immune response to infection // *Microbes Infect.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 207-216.
33. Kumar N.P., Banurekha V.V., Nair D., Dolla Ch., Kumaran P., Babu S. Modulation of iron status biomarkers in tuberculosis-diabetes co-morbidity // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 108. – P. 127-135.
34. Kurthkoti K., Amin H., Marakalala M.J. et al. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas // *MBio*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. e01092.
35. Lee S.W., Kang Y.A., Yoon Y.S. et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis // *J. Korean Med. Sci.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1028-1032.
36. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // *ChemRxiv*. – 2020. – Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>.
37. Lounis N., Maslo C., Truffot-Pernot C., Grosset J., Boelaert R.J. Impact of iron loading on the activity of isoniazid or ethambutol in the treatment of murine tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7. – P. 575-579.
38. Minchella P.A., Donkor S., McDermid J.M., Sutherland J.S. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 60. – P. 764-772.
39. Mitra A., Ko Y.-H., Cingolani G., Niederweis M. Heme and hemoglobin utilization by *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – P. 4260. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12109-5>.
40. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? // *Wien Med. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 166. – P. 11-423. DOI 10.1007/s10354-016-0505-7.
41. Niederweis M., Wolschendorf F., Mitra A., Neyrolles O. Mycobacteria, metals, and the macrophage // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264, № 1. – P. 249-263. doi:10.1111/imr.12265.
19. Dai Y., Shan W., Yang Q. et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Thorax*, 2019, vol. 74, pp. 1161-1167.
20. De Voss J.J., Rutter K., Schroeder B.G. et al. The salicylate-derived mycobactin siderophores of *Mycobacterium tuberculosis* are essential for growth in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, vol. 97, pp. 1252-1257.
21. Delanghe J.R., Langois M.R. Haptoglobin polymorphism and body iron stores. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002, vol. 40, no. 3, pp. 212-216.
22. Eid Ch., Hemadi M., Ha-Duong N.-T., Chahine J.-M. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1840, no. 6, pp. 1771-1781. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.011.
23. Flo T.H., Smith K.D., Sato S. et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 2004, vol. 432, pp. 917-921.
24. Gangaidzo I.T., Moyo V.M., Mvundura E. et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 184, pp. 936-939.
25. Gomes M.S., Boelaert J.R., Appelberg R. Role of iron in experimental *Mycobacterium avium* infection. *J. Clin. Virol.*, 2001, vol. 20, no. 3, pp. 117-122.
26. Gordeuk V.R., Moyo V.M., Nourae M., Gangaidzo I.T., Murphree N.L., Gomo Z.A.R., Boelaert R., Weiss G. Circulating cytokines in pulmonary tuberculosis according to HIV status and dietary iron content. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 10, pp. 1267-1273.
27. Hao L., Shan Q., Wei J., Ma F., Sun P. Lactoferrin: major physiological functions and applications. *Curr. Protein. Pept. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 139-144. doi: 10.2174/1389203719666180514150921.
28. Harrington-Kandt R., Stylianou E., Eddowes L.A. et al. Hepcidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine M. tb infection model. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 1, pp. e0191038.
29. Hella J., Cercamondi C.I., Mhimbara F., Sasamalo M., Stoffel N., Zwahlen M. et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. e0195985.
30. Isanaka S., Aboud S., Mugusi F. et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 5, pp. e38350.
31. Isanaka S., Mugusi F., Urassa W., Willett W.C., Bosch R.J., Villamor E. et al. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. *J. Nutr.*, 2012, vol. 142, pp. 350-357.
32. Johnson E.E., Wessling-Resnick Iron M. Metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect.*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 207-216.
33. Kumar N.P., Banurekha V.V., Nair D., Dolla Ch., Kumaran P., Babu S. Modulation of iron status biomarkers in tuberculosis-diabetes co-morbidity. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 127-135.
34. Kurthkoti K., Amin H., Marakalala M.J. et al. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas. *MBio*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. e01092.
35. Lee S.W., Kang Y.A., Yoon Y.S. et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.*, 2006, vol. 21, pp. 1028-1032.
36. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*, 2020, Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>.
37. Lounis N., Maslo C., Truffot-Pernot C., Grosset J., Boelaert R.J. Impact of iron loading on the activity of isoniazid or ethambutol in the treatment of murine tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, pp. 575-579.
38. Minchella P.A., Donkor S., McDermid J.M., Sutherland J.S. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts. *Tuberculosis*, 2015, vol. 60, pp. 764-772.
39. Mitra A., Ko Y.-H., Cingolani G., Niederweis M. Heme and hemoglobin utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, pp. 4260. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12109-5>.
40. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wien Med. Wochenschr.*, 2016, vol. 166, pp. 11-423. DOI 10.1007/s10354-016-0505-7.
41. Niederweis M., Wolschendorf F., Mitra A., Neyrolles O. Mycobacteria, metals, and the macrophage. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, no. 1, pp. 249-263. doi:10.1111/imr.12265.

42. Pagani A., Vieillevoe M., Nai A., Rausa M. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 458-65. doi: 10.3324/haematol.2014.118521.
43. Pfeiffer C. M., Looker A. C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 106 (Suppl. 6). – p.1606S-1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
44. Phelan J. J., Basdeo S. A., Tazoll S. C. et al. Modulating iron for metabolic support of TB // *Host Defense. Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2296. doi: 10.3389/fimmu.2018.02296.
45. Schaible U. E., Collins H. L., Priem F., Kaufmann S. H. Correction of the iron overload defect in beta-2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 1507-1513.
46. Sritharan M. Iron homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake // *J. Bacteriol.* – 2016. – Vol. 198. – P. 2399-2409.
47. Taha D. A., Thanoon Imad A.-J. Antioxidant status, C-reactive protein and iron status in patients with pulmonary tuberculosis // *SQU Med. J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 361-369.
48. Theil E. C. Iron homeostasis and nutritional iron deficiency // *J. Nutr.* – 2011. – Vol. 141. – P. 724S-728S.
49. van Lettow M., West C. E., van der Meer J. W. et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59. – P. 526-532.
50. Wang B., Timilsena Y. P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59, № 4. – P. 580-596. doi: 10.1080/10408398.2017.1381583.
51. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 434. – P. 365-381.
52. Ward P. P., Mendoza-Meneses M., Park P. W., Conneely O. M. Stimulus-dependent impairment of the neutrophil oxidative burst response in lactoferrin-deficient mice // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172. – P. 1019-1029.
53. Weiss G., Schaible Ulrich E. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P. 182-203.
54. Wilson B. R., Bogdan A. R., Miyazawa M. et al. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential // *Trends. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 1077-1090. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
55. Xiao X., San B. Y., Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation // *Annu Rev. Nutr.* – 2017. – Vol. 21, № 37. – P. 103-130. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.
42. Pagani A., Vieillevoe M., Nai A., Rausa M. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form. *Haematologica*, 2015, vol. 100, no. 4, pp. 458-65. doi: 10.3324/haematol.2014.118521.
43. Pfeiffer C.M., Looker A.C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2017, vol. 106, suppl. 6, pp.1606S-1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
44. Phelan J.J., Basdeo S.A., Tazoll S.C. et al. Modulating iron for metabolic support of TB. *Host Defense Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, pp. 2296. doi: 10.3389/fimmu.2018.02296.
45. Schaible U.E., Collins H.L., Priem F., Kaufmann S.H. Correction of the iron overload defect in beta-2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 196, pp. 1507-1513.
46. Sritharan M. Iron homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake. *J. Bacteriol.*, 2016, vol. 198, pp. 2399-2409.
47. Taha D.A., Thanoon Imad A.-J. Antioxidant status, C-reactive protein and iron status in patients with pulmonary tuberculosis. *SQU Med. J.*, 2010, vol. 10, pp. 361-369.
48. Theil E.C. Iron homeostasis and nutritional iron deficiency. *J. Nutr.*, 2011, vol. 141, pp. 724S-728S.
49. van Lettow M., West C.E., van der Meer J.W. et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2005, vol. 59, pp. 526-532.
50. Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2019, vol. 59, no. 4, pp. 580-596. doi: 10.1080/10408398.2017.1381583.
51. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem. J.*, 2011, vol. 434, pp. 365-381.
52. Ward P.P., Mendoza-Meneses M., Park P.W., Conneely O.M. Stimulus-dependent impairment of the neutrophil oxidative burst response in lactoferrin-deficient mice. *Am. J. Pathol.*, 2008, vol. 172, pp. 1019-1029.
53. Weiss G., Schaible Ulrich E. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 182-203.
54. Wilson B.R., Bogdan A.R., Miyazawa M. et al. Siderophores in iron metabolism: from mechanism to therapy potential. *Trends. Mol. Med.*, 2016, vol. 22, no. 12, pp. 1077-1090. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.005.
55. Xiao X., San B.Y., Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation. *Annu Rev. Nutr.*, 2017, vol. 21, no. 37, pp. 103-130. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии
и биохимии, заведующий лабораторией биохимии.

Тел.: 8 (499) 226-81-22.

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-9105-9264

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.

Тел.: 8 (499) 785-90-19.

E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4427-3804

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
of Department for Pathological Anatomy, Electronic
Microscopy and Biochemistry, Head of Biochemical Laboratory.

Phone: +7 (499) 226-81-22.

Email: rizvan0403@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-9105-9264

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.

Phone: +7 (499) 785-90-19.

Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

ORCID: 0000-0003-4427-3804

Терентьева Ольга Романовна

заочный аспирант.

Тел.: 8 (499) 785-90-19.

E-mail: terentevaor@mail.ru

Olga R. Terentieva

Part Time Postgraduate Student.

Phone: +7 (499) 785-90-19.

Email: terentevaor@mail.ru

Поступила 11.04.2020

Submitted as of 11.04.2020

**ОБЪЕДИНЯТЬ
ЛУЧШЕЕ —
наша традиция**



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.
- В состав включен витамин В₆¹.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².
- Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.
- Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения

ЛП-002281-221013



Реклама

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквиллина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

 **Sirturo™**

 **Generium**

bhs Фармстандарт