

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

5  
2021

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://WWW.TIBL-JOURNAL.COM)

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- **Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции<sup>1</sup>**
- **Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>**
- **Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>**

**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., Мартьянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — №1. — С.10–15.

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

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99  
5  
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

### **БРИНО 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, ФГБУ 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

### **ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна**

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

### **МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич**

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

### **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

### **САФАРЯН Марина Дмитриевна**

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

### **УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович**

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

### **ЧУГАЕВ Юрий Петрович**

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

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 99

5

2021

EDITOR-IN-CHIEF

**IRINA A. VASILYEVA**

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

**Farit A. BATYROV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiology Society,  
Moscow, Russia

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiology 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 Phthysiopulmonology 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 Phthysiology,  
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 Phthysiopulmonology Research Institute,  
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

**Ravil Sh. VALIEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

**Gennady L. GUREVICH**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical  
Center of Pulmonology and Phthysiology, Minsk, Belarus

**Marina D. SAFARYAN**

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

**Abdulla M. UBAYDULLAEV**

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

**Yury P. CHUGAEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthysiopulmonology 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](http://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, № 5, 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**

к.б.н. Д. В. Вахрушева

**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. Курючина

**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:** \_\_ июня 2021 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto: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. 5, 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**

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

**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:** june \_\_, 2021

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto: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 plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19  
*Шаповалов Н. Г., Лукьянов С. А., Коннов В. А., Розенберг О. А.*..... 7
- Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции  
*Нечаева О. Б.*..... 15
- Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких  
*Шабалина И. Ю., Зайцева А. С., Попова А. И., Ларионова Е. Е., Ловачева О. В., Эргешов А. Э.* ..... 25
- Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией  
*Горина Л. Г., Крылова Н. А., Раковская И. В., Гончарова С. А., Бархатова О. И.*..... 35
- Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией  
*Суздальницкий А. Е., Петров С. И., Петухов В. П., Новицкая О. Н., Жукова О. В.*..... 43
- Фотодинамическая терапия при туберкулезной эмпиеме плевры  
*Нинонов С. Д., Смоленцев М. Н., Краснов Д. В., Бредихин Д. А., Белогородцев С. Н.*.....51

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Лекарственно-устойчивый милиарный туберкулез после экстракорпорального оплодотворения  
*Соцкий П. О., Геворкян Л. Г., Соцкая О. Л., Сафарян М. Д.*..... 57

## ОБЗОР

- Клофазимин: история и перспективы  
*Можокина Г. Н., Самойлова А. Г.* ..... 64

## ORIGINAL ARTICLES

- Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19  
*Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Konnov V.A., Rozenberg O.A.* ..... 7
- HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection  
*Nechaeva O.B.* ..... 15
- Bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonographic navigation in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung masses  
*Shabalina I. Yu., Zaytseva A. S., Popova A. I., Larionova E. E., Lovacheva O. V., Ergeshov A. E.* ..... 25
- Control tactics and evaluation of clinical efficacy of therapy in children with bronchial asthma associated with mycoplasma infection  
*Gorina L.G., Krylova N.A., Rakovskaya I.V., Goncharova S.A., Barkhatova O.I.* ..... 35
- Immediate and postponed results of surgery of tuberculosis in patients with HIV infection  
*Suzdalnitskiy A.E., Petrov S.I., Petukhov V.P., Novitskaya O.N., Zhukova O.V.* ..... 43
- Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema  
*Nikonov S.D., Smolentsev M.N., Krasnov D.V., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N.* ..... 51

## CLINICAL CASE

- Drug resistant miliary tuberculosis after in vitro fertilization  
*Sotskiy P.O., Gevorkyan L.G., Sotskaya O.L., Safaryan M.D.* ..... 57

## REVIEW

- Clofazimine: history and perspectives  
*Mozhokina G.N., Samoylova A.G.* ..... 64

«Здвансд» - группа фармацевтических компаний, в состав которой входят: «Здвансд Трейдинг» (Россия, г. Москва), «Здвансд Фармасьютикалс» (Россия, Белгородская область), «Здвансд Пермь» (Россия, Пермский край), «Здванс Фармасьютикалс Бизнес» (Республика Узбекистан, г. Ташкент).

Основной идеологии «Здвансд» является максимально полное обеспечение потребностей населения современными высокоэффективными и высококачественными лекарственными средствами.

«Здвансд» активно участвовала в государственных Программах Фарма - 2020 и планирует участие в Фарма - 2030

«Здвансд Трейдинг» - одна из ведущих дистрибуторских компаний на российском фармацевтическом рынке. Компания постоянно участвует в открытых тендерах, проводимых федеральным и региональными министерствами здравоохранения, уполномоченными ведомствами и даже отдельными ЛПУ. Накопленный более чем за семнадцать лет работы опыт позволяет применять собственную разработанную компьютеризированную технологию комплектации заказа, его хранения, промежуточного складирования и транспортировки груза конечному потребителю с осуществлением полного контроля требуемых условий. Вся деятельность компании по хранению и дистрибуции лекарственных препаратов проводится в строгом соответствии с правилами GDP.

«Здвансд Трейдинг»

123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, 3 этаж

Тел.: +7 (495) 915-84-26; +7 (499) 193-71-11; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

«Здванс Фармасьютикалс Бизнес» успешно работает на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан в сферах маркетинга и дистрибуции с 2013 года. Занимается поставками госпитальной продукции от ведущих мировых производителей, а также через аптечные сети поставляет современные препараты для лечения желудочно-кишечного тракта, заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, антибактериальные лекарственные средства.

«Здванс Фармасьютикалс Бизнес»

Узбекистан, 100167, г. Ташкент, Яқоқсарайский район, ул. А. Каххара 150 А

Тел./факс: +998712548039; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

«Здвансд Фармасьютикалс» активно развивающееся промышленное подразделение группы. Новый завод, построенный по современному проекту, с учетом последних международных рекомендаций и требований в области фармацевтического производства, оснащенный новейшим технологическим оборудованием и передовыми технологиями, получил не только лицензию на производство, хранение и реализацию лекарственных средств, но и сертификат GMP и ISO 1309001:2015. Кроме противотуберкулезных препаратов в настоящее время идет внедрение в производство противоопухолевых препаратов, антиретровирусных лекарственных средств и других. Компания также планомерно осуществляет полный цикл производства по выпускаемой ею номенклатуре лекарств.

«Здвансд Фармасьютикалс»

308519, Россия, Белгородская обл., Белгородский р-н, пос. Северный, ул. Березовая 1/21

Тел: +7 (4722) 20-23-19; Факс: +7 (495) 942-52-81

E-mail: factory@atcl.ru; www.atcl.ru

«Здвансд Пермь» входит в группу компаний «Здвансд» с января 2019 г. как производственное подразделение по выпуску парентеральных инъекционных лекарственных препаратов.

Предприятие осуществляет выпуск изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы в стеклянных флаконах. В настоящее время фактически завершена целевая модернизация завода, его производственных помещений и технологического оборудования для значительного расширения номенклатуры выпускаемых растворов.

«Здвансд Пермь»

Россия, 617700, Пермский край, Куединский район, пос. Куеда, ул. Комсомольская, д. 58

Тел.: +7 (34262) 3-12-26

E-mail: perm@atcl.ru; www.atcl.ru





## Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19

К. Г. ШАПОВАЛОВ<sup>1</sup>, С. А. ЛУКЬЯНОВ<sup>1</sup>, В. А. КОННОВ<sup>1</sup>, О. А. РОЗЕНБЕРГ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о курсовом ингаляционном введении препарата нативного сурфактанта двум пациентам (66 и 53 лет) в поздней респираторной фазе новой коронавирусной инфекции COVID-19 (22-е и 19-е сут заболевания), находящимся на неинвазивной искусственной вентиляции легких.

**Материалы и методы.** Для ингаляций использовали микропомповый небулайзер AeroNeb™, на одну ингаляцию 75 мг препарата сурфактант-БЛ растворяли в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Курс продолжался 5 дней по 2 ингаляции в день.

**Результаты.** У обоих пациентов после окончания курса терапии нативным сурфактантом отмечен регресс дыхательной недостаточности, уменьшен уровень респираторной поддержки до инсуффляции увлажненным кислородом и начаты реабилитационные мероприятия с последующей выпиской из стационара.

**Ключевые слова:** COVID-19, поздняя респираторная фаза, нативный сурфактант, пневмония, дыхательная недостаточность

**Для цитирования:** Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Коннов В. А., Розенберг О. А. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>

## Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19

K. G. SHAPOVALOV<sup>1</sup>, S. A. LUKYANOV<sup>1</sup>, V. A. KONNOV<sup>1</sup>, O. A. ROZENBERG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia

<sup>2</sup>A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents data on the course of inhalations with a native surfactant administered in two patients (66 and 53 years old) at the late respiratory phase of the new coronavirus infection of COVID-19 (the 22nd and the 19th days from the disease onset) who received non-invasive artificial lung ventilation.

**Subjects and methods.** For inhalations, an AeroNeb™ micropump nebulizer was used; for one inhalation, 75 mg of surfactant-BL was dissolved in 5 ml of isotonic sodium chloride solution. The treatment course included 5 days with 2 inhalations a day.

**Results.** In both patients, upon the end of this therapy with the native surfactant, regression of respiratory failure was noted, the level of respiratory support was reduced to insufflation with humidified oxygen, and rehabilitation measures were started with subsequent discharge from the hospital.

**Key words:** COVID-19, late respiratory phase, native surfactant, pneumonia, respiratory failure

**For citations:** Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Konnov V.A., Rozenberg O.A. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 7-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>

*Для корреспонденции:*

Шаповалов Константин Геннадьевич  
E-mail: shkg@mail.ru

*Correspondence:*

Konstantin G. Shapovalov  
Email: shkg@mail.ru

Несмотря на постоянный интенсивный поиск средств и методик терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, результаты лечения нередко остаются неудовлетворительными. До настоящего времени отсутствуют лекарственные препараты этиотропной направленности, позволяющие эффективно блокировать или элиминировать вирус SARS-CoV-2. Такая ситуация побуждает к широкой апробации и внедрению средств патогенетической терапии.

Продолжается изучение клинических особенностей COVID-19, в том числе у пациентов разных возрастных категорий и при сопутствующей патологии. При патоморфологическом обследовании умерших пациентов спустя 2 нед. с момента появления первых симптомов обнаруживаются: признаки локального тромбоза легочных сосудов,

их тромбоэмболии, повреждения альвеолоцитов II типа, гиалиновые мембраны и признаки вторичной бактериальной пневмонии [15].

Уже имеются убедительные свидетельства поражения альвеолоцитов II типа при COVID-19, приводящие к нарушению синтеза и реутилизации легочного сурфактанта и его дефициту [2, 3, 5, 7, 22]. Кроме того, вирусной инвазии способствует несостоятельность местных механизмов защиты в бронхиолах и альвеолах [13, 17, 21]. Препараты природного нативного сурфактанта содержат в своем составе, помимо всех классов фосфолипидов, нейтральных липидов и холестерина, так называемые сурфактант-ассоциированные белки, которые принимают участие в механизмах локальной резистентности и обеспечения врожденного и приобретенного локального иммунитета легких [7, 19, 20].

Это является патогенетическими предпосылками применения препаратов сурфактанта при тяжелом течении COVID-19. В настоящее время в России, Соединенных Штатах Америки и Канаде проводятся несколько исследований, посвященных данному направлению:

1. Avdeev S. N. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04568018 Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19, 2020.

2. Grocott M. P. A clinical trial of nebulized surfactant for the treatment of moderate to severe COVID-19 (COVSurf). 2020; ClinicalTrials.gov identifier NCT04362059.

3. Lewis J. London's exogenous surfactant study for COVID19 (LESSCOVID). 2020; ClinicalTrials.gov identifier NCT04375735.

4. Lenclud C. Curosurf® in adult acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 (Caards-1). 2020; ClinicalTrials.gov identifier NCT04384731.

5. Keller S., Huang Y. C. T. The safety and preliminary efficacy of lucinactant in adults with COVID-19. 2020; ClinicalTrials.gov identifier NCT04389671.

6. Howard C. Poractant Alfa-Curosurf and SARS-CoV-19 ARDS (COVID-19). 2020; ClinicalTrials.gov identifier NCT04502433.

Во всех перечисленных исследованиях препараты сурфактанта вводятся в раннюю респираторную фазу, то есть в первые 14 дней болезни, на фоне прогрессирования воспалительного процесса в легочной ткани и, соответственно, острой дыхательной недостаточности. Показано, что применение препарата сурфактант-БЛ предупреждало прогрессирование заболевания и может быть ассоциировано с улучшением результатов лечения [1, 4], эффективным оказалось и использование препарата Куросурф (Италия) [8]. Более того, в целом ряде публикаций 2020 г. постулируется, что сурфактант-терапия в ранней респираторной фазе заболевания должна быть эффективной [14, 18].

Вместе с тем все более очевидной проблемой становится оказание медицинской помощи больным в поздней респираторной фазе COVID-19, в которой регистрируется максимальная летальность, а у части пациентов формируется стойкая, резистентная к различным методам терапии, дыхательная недостаточность, требующая применения различных методов респираторной поддержки. Поиск лекарственных препаратов, способных улучшить исходы, ускорить выздоровление и оптимизировать реабилитацию после перенесенного COVID-19 – одна из наиболее сложных и актуальных проблем в эпоху коронавирусной пандемии.

Мы имеем опыт ингаляционного введения препарата нативного сурфактанта пациентам в поздней респираторной фазе COVID-19, находящимся на неинвазивной искусственной вентиляции легких.

**Клинический пример 1.** Пациентка П. (66 лет) поступила в специализированный инфекционный

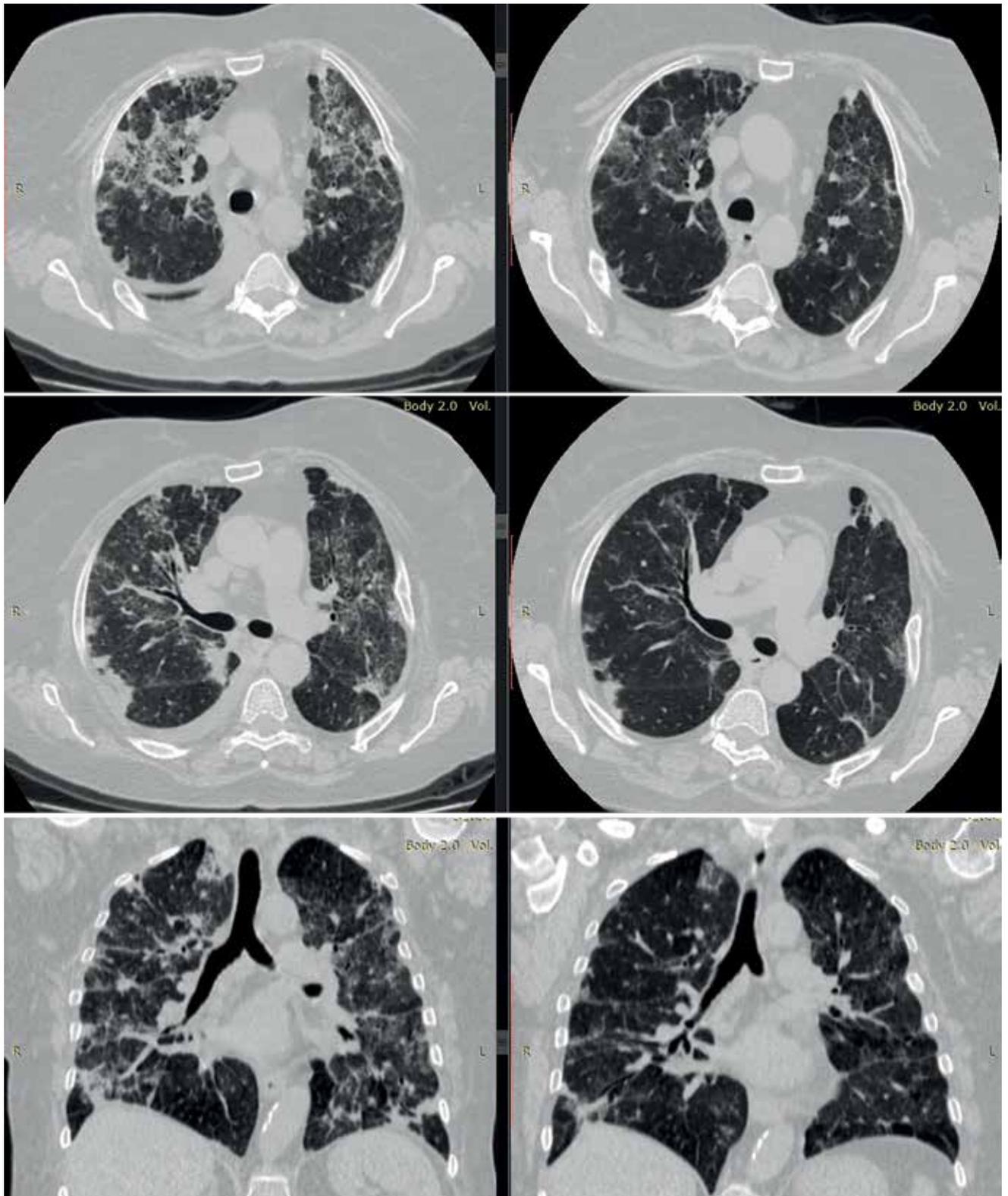
моностационар на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы через 7 сут с момента появления симптомов заболевания. Отмечались фебрильная лихорадка, сухой кашель, недомогание, головные боли. Основной диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение U 07.1. Осложнение: внебольничная двусторонняя вирусно-бактериальная полисегментарная пневмония, тяжелое течение, КТ-3. Сопутствующая патология: хроническая обструктивная болезнь легких, смешанная форма средней степени тяжести, обострение; алиментарно-конституциональное ожирение 2-й степени. Сопутствующий: гипертоническая болезнь 2-й степени, риска 3.

В связи с десатурацией начала инсуффляция увлажненного кислорода с потоком 5 л/мин. Проводилась патогенетическая противовоспалительная, антикоагулянтная, антицитокиновая терапия в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». На фоне проводимого лечения купирована лихорадка, сохранялась дыхательная недостаточность.

На 17-е сут от начала заболевания при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис. 1) в легких наблюдаются фиброзные и интерстициальные изменения, плевроппульмональные спайки, единичные средней плотности очаги размером до 8 мм. Определяются многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» неправильной формы, протяженностью до 65 мм с умеренно и слабо выраженными участками консолидации, утолщение междолькового интерстиция по типу «бульжной мостовой» («crazy-paving» sign). Заключение: признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вовлечение паренхимы легкого – около 60% (КТ-3). По сравнению с предыдущим исследованием – некоторая положительная динамика, фаза закономерного течения процесса.

Однако на 22-е сут заболевания отмечены отрицательная динамика, нарастание дыхательной недостаточности, снижение оксиметрии  $SpO_2$  до 86% на фоне непрерывной подачи увлажненного кислорода 10 л/мин. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных. Иницирована неинвазивная искусственная вентиляция легких респиратором «Авента-М» в режиме поддержки давлением PS с давлением поддержки  $P_{ps}$  5 см водн. ст., положительным давлением в конце выдоха РЕЕР 7 см водн. ст. и содержанием кислорода в подаваемой кислородно-воздушной смеси  $FiO_2$  80%. На этом фоне достигнут уровень оксиметрии  $SpO_2$  выше 93% в пронапозиции и латеропозиции. Комплексная терапия дополнена введением антибактериального препарата.

В дальнейшем в течение 11 сут интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии не отмечалось существенной динамики



**Рис. 1.** Пациентка П. КТ ОГК. Левая колонка – до начала курса сурфактант-терапии, правая колонка – после окончания. Описание в тексте

**Fig. 1.** Patient P. Chest CT. The left column presents data before the surfactant therapy, the right column presents data after it. Described in the text

состояния, продолжалась непрерывная неинвазивная искусственная вентиляция легких в прежних параметрах. При повторной КТ ОГК – сохраняются ранее выявленные уплотнения в легких в прежнем объеме (рис. 1, левая колонка). В связи с этим решено

провести курс ингаляций препарата сурфактант-БЛ микропомповым небулайзером AeroNeb™ по 75 мг на 5 мл изотонического раствора натрия хлорида дважды в сутки в течение 5 дней. Получено информированное добровольное согласие пациентки.

На фоне терапии сурфактантом-БЛ отмечен регресс дыхательной недостаточности, удалось снизить содержание кислорода в подаваемой кислородно-воздушной смеси  $FiO_2$  до 40%. Спустя 5 сут с начала ингаляций нативного сурфактанта у больной прекращена неинвазивная искусственная вентиляция легких, она переведена на инсуффляцию увлажненным кислородом с потоком 8 л/мин. При повторной КТ ОГК – выявлена некоторая положительная динамика в виде частичного рассасывания уплотнений легочной ткани. Заключение: признаки закономерного течения двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, КТ-3 (рис. 1, правая колонка).

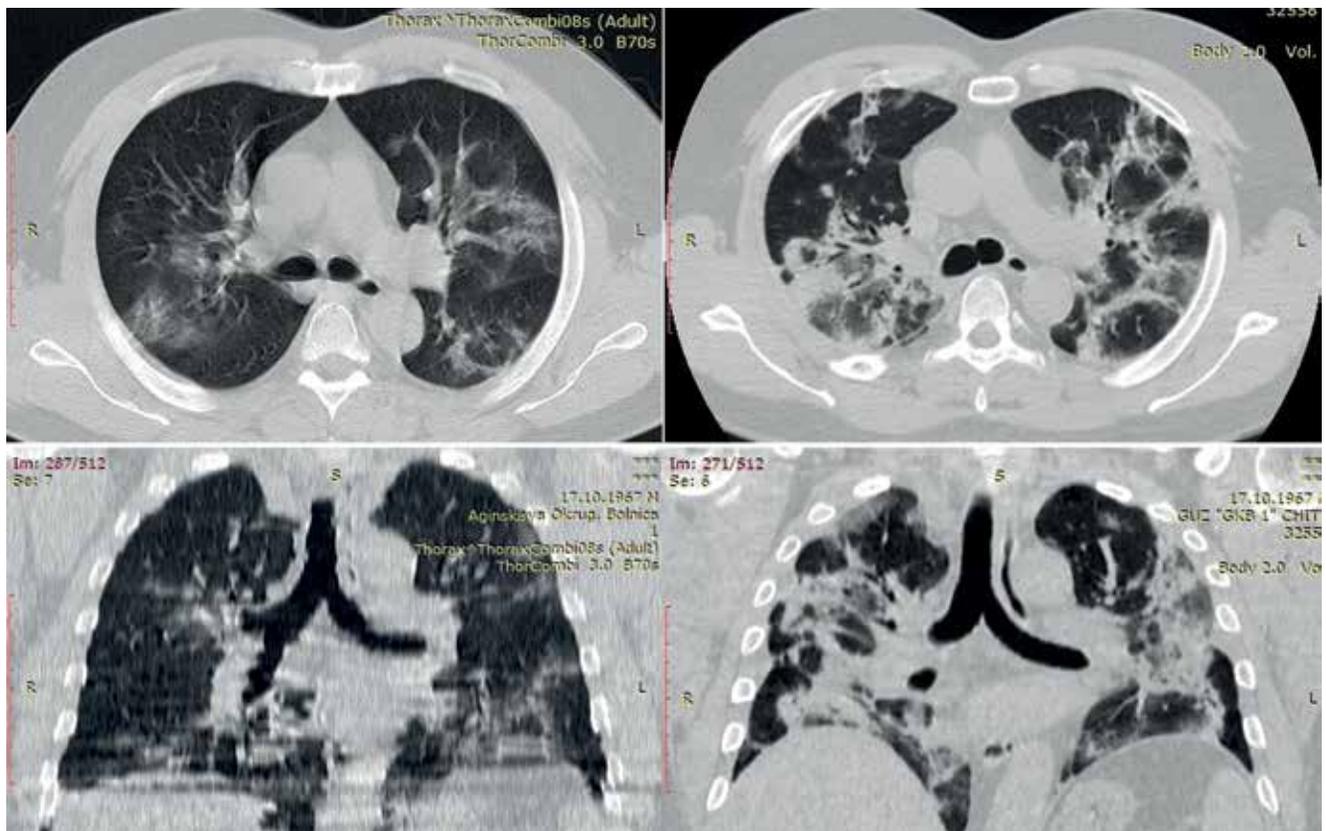
В дальнейшем сохранялась положительная клиническая динамика, проводилась медицинская реабилитация в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, постепенно снижался поток подаваемого кислорода. На 53-й сут от момента начала заболевания была полностью прекращена подача кислорода, оксиметрия  $SpO_2$  97%, больная переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное инфекционное отделение. Еще через 2 сут выписана из стационара с улучшением, направлена на 2-й этап реабилитации в Центр восстановительного лечения.

**Клинический пример 2.** Пациент Б. (53 года) переведен в моностационар на базе ГУЗ «Городская

клиническая больница № 1» г. Читы из Центральной районной больницы, расположенной в Забайкальском крае, на 12-й день заболевания с основным диагнозом: коронавирусная инфекция (подтвержденная), среднетяжелая форма, U07.1. Осложнение: внебольничная двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение, КТ-3. Фоновый: алиментарно-конституциональное ожирение 2-й степени (индекс массы тела  $35,63 \text{ кг/м}^2$ ) по классификации Всемирной организации здравоохранения. Сопутствующий: гипертоническая болезнь 2-й стадии, достигнутый целевой уровень артериального давления, риск 3.

При КТ ОГК (рис. 2, левая колонка) обнаруживаются множественные затемнения по типу «матового стекла» с признаками консолидации, КТ-3.

Больному назначена комплексная терапия в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». При поступлении для достижения целевого уровня оксиметрии  $SpO_2$  93% начата ингаляция увлажненного кислорода с потоком 10 л/мин, применен маневр пропозиции. Спустя сутки больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с прогрессированием острой дыхательной недостаточности. Несмотря на



**Рис. 2.** Пациент Б. КТ ОГК. Левая колонка – на 12-й день заболевания при поступлении в стационар, правая колонка – на 26-е сут заболевания. Описание в тексте

**Fig. 2.** Patient B. Chest CT. The left column – on the 12th day after the disease onset upon admission to the hospital; the right column – on the 26th day after the disease onset. Described in the text.

проводимую терапию, в связи с десатурацией на 16-е сут заболевания пациенту начата неинвазивная искусственная вентиляция легких аппаратом «Neumovent» в режиме поддержки давлением PS с частотой вдохов  $f$  6 в 1 мин, давлением поддержки P<sub>rs</sub> 6 см водн. ст., положительным давлением в конце выдоха РЕЕР 6 см водн. ст. и содержанием кислорода во вдыхаемой смеси FiO<sub>2</sub> 70%.

Учитывая стойкую дыхательную недостаточность, отсутствие положительной динамики, решением консилиума на 19-е сут с начала заболевания назначены ингаляции препарата сурфактант-БЛ по 75 мг на 5 мл изотонического раствора натрия хлорида дважды в сутки в течение 5 дней через небулайзер AeroNeb™. Получено информированное добровольное согласие пациента.

Спустя 4 сут с момента начала сурфактант-терапии отмечен регресс дыхательной недостаточности. Достижение целевого уровня оксиметрии SpO<sub>2</sub> 94-96% позволило снизить содержание кислорода в подаваемой пациенту кислородно-воздушной смеси FiO<sub>2</sub> до 40%. Через 5 сут после инициации ингаляций сурфактанта (24-е сут болезни) пациенту прекращена неинвазивная искусственная вентиляция легких, проводилась инсуффляция увлажненным кислородом с потоком 10 л/мин через маску.

При повторной КТ ОГК (рис. 2, правая колонка) в легких наблюдаются фиброзные и интерстициальные изменения, плевропункциональные спайки, многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» неправильной формы, значительной протяженности с умеренно и слабо выраженными участками консолидации, с инфильтративными изменениями. Вовлечение паренхимы легкого – больше 75%, КТ-4.

Начаты медицинская реабилитация, дыхательная гимнастика. Наблюдались постепенное восстановление функции внешнего дыхания, уменьшение частоты дыхания, снижение подаваемого потока кислорода до 5 л/мин. На 28-е сут с момента заболевания переведен на долечивание в Центральную районную больницу по месту жительства.

### Заключение

В обоих описанных случаях к окончанию 5-дневного курса ингаляций сурфактанта-БЛ у пациентов отмечалось умеренное купирование дыхательной недостаточности, их удалось перевести с неинвазивной искусственной вентиляции легких на инсуффляцию кислорода через маску. Тем не менее далее потребовался весьма длительный восстановительный период стационарного лечения.

Среди возможных механизмов позитивного влияния нативного сурфактанта на состояние легочной паренхимы при COVID-19 следует выделить ряд моментов. Основное важнейшее свойство легочного сурфактанта – обеспечение механики дыхания за счет восстановления фосфолипидного слоя на поверхности альвеол и эффективного снижения поверхностного натяжения в альвеолах при вдохе и образование препятствующего слипанию альвеол при выдохе каркаса, приводящее к расправлению ателектазов в зоне повреждения. Кроме того, сурфактант обладает защитными свойствами по отношению к альвеолярному эпителию и эпителию бронхов, способностью уменьшать сопротивление в дыхательных путях, противовоспалительными [11], антимикробными [9, 10, 12] и противоотечными свойствами, стимулирует дифференцировку альвеолярных макрофагов и мукоцилиарный клиренс [20], обладает способностью корригировать эндотелиальную дисфункцию [6]. Кроме того, что очень важно: многократное введение экзогенного легочного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта *de novo*, так как фосфолипиды экзогенного сурфактанта являются субстратом для синтеза его в альвеолоцитах II типа [16]. В поздние сроки у пациентов с COVID-19 при КТ ОГК нередко выявляются зоны «матового стекла», что может ошибочно трактоваться как вторая волна распространения вируса. Однако следует отметить, что участки нестабильной, склонной в ателектазированию легочной ткани потенциально подвергаются опасности ателектотравмы, чему может препятствовать введение сурфактанта. В результате оптимизируются условия для восстановления альвеол, предупреждается их вторичное повреждение. Так как нативный сурфактант содержит в своем составе сурфактант-ассоциированные белки, под их влиянием улучшается работа локальных механизмов резистентности, опсонизируются бактерии, ускоряется элиминация погибших клеток. Все это способно предупредить вторичную бактериальную контаминацию и развитие бактериальной пневмонии, что показано при сурфактант-терапии классического острого респираторного дистресс-синдрома при сепсисе и множественной травме [5].

Безусловно, приведенные данные – лишь описание конкретных случаев. Тем не менее зафиксирован факт патогенетически оправданного успешного использования препаратов нативного сурфактанта в поздней респираторной фазе COVID-19 как для профилактики возможных осложнений, так и в качестве компонента ранней реабилитации после тяжелого течения заболевания.

**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. Аверьянов А. В., Клыпа Т. В., Балионис О. И., Бычинин М. В., Черняк А. В., Троицкий А. В. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа // *Ремедиум*. - 2020. - № 7-8. - С. 84-88.
2. Алексеев А. М., Яковлев А. А., Швечкова М. В., Сейлиев А. А., Волчков В. А., Розенберг О. А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом A/H1N1 // *Забайкальский мед. журнал*. - 2011. - № 1. - С. 23-27.
3. Баутин А. Е. Использование сочетания маневра мобилизации альвеол и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств // *Вестник интенсивной терапии*. - 2015. - № 1. - С. 3-11.
4. Баутин А. Е., Авдеев С. Н., Сейлиев А. А., Швечкова М. В., Мерзоева З. М., Трушенко Н. В., Семенов А. П., Лапшин К. Б., Розенберг О. А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // *Туб. и болезни легких*. - 2020. - Т. 98, № 9. - С. 6-13.
5. Власенко А. В., Остапченко Д. А., Мороз В. В., Розенберг О. А. Применение Сурфактанта-БЛ у взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза // *Общая реаниматология*. - 2005. - № 6. - С. 21-29.
6. Кириллов Ю. А., Чернов И. А., Малышева Е. М., Тимофеев С. Е., Кукушкин В. И., Жарков Н. В., Розенберг О. А. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция в развитии экспериментального радиондуцированного повреждения легких и их коррекция препаратом легочного сурфактанта // *Журнал анатомии и гистопатологии*. - 2020. - Т. 9, № 1. - С. 35-42.
7. Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология*. - 2019. - Т. 9, № 1. - С. 50-65.
8. Busani S., Dall'Ara L., Tonelli R. et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia // *Ther. Adv. Respir. Dis.* - 2020. - Vol. 14. - P. 16.
9. Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K. B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis *in vivo* // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 169, № 6. - P. 2892-2899.
10. Crouch E., Wright J. R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense // *Ann. Rev. Physiol.* - 2001. - Vol. 63. - P. 521-534.
11. Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* - 2004. - Vol. 13, № 1. - P. 45-47.
12. La Force F.M., Kelley W.J., Huber J.L. Inactivation of staphylococci by alveolar macrophages with preliminary observations on the importance of alveolar lining material // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1973. - Vol. 108, № 4. - P. 784-790.
13. Meng H., Sun Y., Lu J. et al. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials // *J. Cardiothorac. Vascular. Anesthesia*. - 2012. - Vol. 26. - P. 849-856.
14. Schousboe P., Wiese L., Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients // *Crit. Care*. - 2020. - Vol. 24, № 1. - P. 552.
15. Smith J., Zyl J. M. An overview of acute lung injury in general and in particular viral infections with specific reference to nebulized surfactant and anticoagulation // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 2020. - Vol. 2. - P. 1-26.
16. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, № 1, CD000141.
17. Spragg R.G., Lewis J.F., Walmrath H.D. et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 884-892.
18. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 // *Med. Hypotheses*. - 2020. - Vol. 144. - P. 110020.
19. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease* // New York: Marcel Dekker Inc. - 1995. - Vol. 84. - P. 75-84.
20. van Iwaarden J.F., Claassen E., Jeurissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2001. - Vol. 24, № 5. - P. 452-458.
21. Villar J., Sulemanji D., Kacmarek R. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? // *Curr. Opin. Crit. Care*. - 2014. - Vol. 20. - P. 3-9.
1. Averyanov A.V., Klypa T.V., Balionis O.I., Bychinin M.V., Chernyak A.V., Troitskiy A.V. Inhaled surfactant for high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: results of a retrospective analysis. *Remedium*, 2020, no. 7-8, pp. 84-88. (In Russ.)
2. Alekseev A.M., Yakovlev A.A., Shvchekova M.V., Seyliev A.A., Volchkov V.A., Rozenberg O.A. Surfactant therapy for pneumonia and ARDS associated with A/H1N1 virus. *Zabaikalsky Med. Journal*, 2011, no. 1, pp. 23-27. (In Russ.)
3. Bautin A.E. The use of the combination of the alveolar mobilization maneuver and endobronchial administration of an exogenous surfactant in comprehensive therapy of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2015, no. 1, pp. 3-11. (In Russ.)
4. Bautin A.E., Avdeev S.N., Seyliev A.A., Shvchekova M.V., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Semenov A.P., Lapshin K.B., Rozenberg O.A. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 6-13. (In Russ.)
5. Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Moroz V.V., Rozenberg O.A. The use of BL-surfactant in adults with acute respiratory distress syndrome of various genesis. *Obschaya Reanimatologiya*, 2005, no. 6, pp. 21-29. (In Russ.)
6. Kirillov Yu.A., Chernov I.A., Malysheva E.M., Timofeev S.E., Kukushkin V.I., Zharkov N.V., Rozenberg O.A. Oxidative stress and endothelial dysfunction in the development of experimental radio-induced lung injury and its treatment with pulmonary surfactant. *Journal Anatomii i Gistopatologii*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 35-42. (In Russ.)
7. Rozenberg O.A. Pulmonary surfactant agents and surfactant therapy for ARDS in surgical intensive care unit (literature review). *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 50-65. (In Russ.)
8. Busani S., Dall'Ara L., Tonelli R. et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2020, vol. 14, pp. 16.
9. Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis *in vivo*. *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, no. 6, pp. 2892-2899.
10. Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. *Ann. Rev. Physiol.*, 2001, vol. 63, pp. 521-534.
11. Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.*, 2004, vol. 13, no. 1, pp. 45-47.
12. La Force F.M., Kelley W.J., Huber J.L. Inactivation of staphylococci by alveolar macrophages with preliminary observations on the importance of alveolar lining material. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973, vol. 108, no. 4, pp. 784-790.
13. Meng H., Sun Y., Lu J. et al. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J. Cardiothorac. Vascular. Anesthesia*, 2012, vol. 26, pp. 849-856.
14. Schousboe P., Wiese L., Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 552.
15. Smith J., Zyl J.M. An overview of acute lung injury in general and in particular viral infections with specific reference to nebulized surfactant and anticoagulation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 2020, vol. 2, pp. 1-26.
16. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, no. 1, CD000141.
17. Spragg R.G., Lewis J.F., Walmrath H.D. et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 884-892.
18. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 144, pp. 110020.
19. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. New York, Marcel Dekker Inc., 1995, vol. 84, pp. 75-84.
20. van Iwaarden J.F., Claassen E., Jeurissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2001, vol. 24, no. 5, pp. 452-458.
21. Villar J., Sulemanji D., Kacmarek R. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2014, vol. 20, pp. 3-9.

22. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 // *Ann. Intern. Med.* - 2020. - Vol. 172. - P. 629-632.
22. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 172, pp. 629-632.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,  
672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39А.  
Тел.: 8 (3022) 35-43-24.*

**Шаповалов Константин Геннадьевич**  
*доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии,  
реанимации и интенсивной терапии.  
E-mail: shkg@mail.ru*

**Лукьянов Сергей Анатольевич**  
*кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней.  
E-mail: vlrknv@mail.ru*

**Коннов Валерий Анатольевич**  
*кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.  
E-mail: vlrknv@mail.ru*

**Розенберг Олег Александрович**  
*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и  
хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий лабораторией медицинской биотехнологии.  
1977586, Санкт-Петербург, Песочный,  
ул. Ленинградская, д. 70.  
E-mail: oleg.rozenberg.40@mail.ru*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Chita State Medical Academy,  
39A, Gorkogo St.,  
Chita, 672000.  
Phone: +7 (3022) 35-43-24.*

**Konstantin G. Shapovalov**  
*Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Anesthesiology,  
Critical and Intensive Care Department.  
Email: shkg@mail.ru*

**Sergey A. Lukyanov**  
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Propedeutics of Internal Diseases Department.  
Email: vlrknv@mail.ru*

**Valery A. Konnov**  
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: vlrknv@mail.ru*

**Oleg A. Rozenberg**  
*A.M. Granov Russian Research Center of Radiology  
and Surgical Technology, Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head of Medical Biotechnological Laboratory.  
70, Leningradskaya St.,  
Settlement of Pesochny,  
St. Petersburg, 197758.  
Email: oleg.rozenberg.40@mail.ru*

Поступила 2.04.2021

Submitted as of 2.04.2021

3,000+  
сотрудников

2001  
год основания

70+  
филиалов



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

Исследования  
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

[www.r-pharm.com](http://www.r-pharm.com)



## Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции

О. Б. НЕЧАЕВА

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить объективность статистических данных при ВИЧ-инфекции, проанализировать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 г.

**Материалы и методы.** Изучены данные форм федерального статистического наблюдения № 4, 8, 30, 33 и 61. Численность умерших представлена по данным Росстата. Использованы эпидемиологический, статистический методы, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов.

**Результаты.** В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, в 2019-2020 гг. уменьшаются показатели заболеваемости и смертности в связи с ВИЧ-инфекцией, сокращается число умерших больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

В России COVID-19 в ближайшей перспективе не будет способствовать росту показателей заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции. Отрицательные эффекты при пандемии частично нивелируются резким сокращением контактов, отсутствием сокращения поставок антиретровирусных препаратов, расширением стационар-замещающих технологий в специализированных медицинских организациях.

Необходимо создание единой системы мониторинга за ВИЧ-инфекцией в стране. Форма федерального статистического наблюдения № 61 по ВИЧ-инфекции требует совершенствования и доработки.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулез, эпидемическая ситуация, эпидемиологические показатели, заболеваемость, распространенность, смертность, COVID-19

**Для цитирования:** Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24>

## HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection

O. B. NECHAEVA

Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** to determine the objectivity of statistical data on HIV infection, to analyze HIV situation in Russia at the beginning of implementation of the State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection in the Russian Federation until 2030.

**Subjects and methods.** The data from federal statistical surveillance forms no. 4, 8, 30, 33, and 61 were studied. The number of those died is presented as per the Rosstat data. Epidemiological and statistical analysis, expert assessment, and content analysis of publications and regulations were applied.

**Results.** In Russia, HIV epidemic situation has stabilized; in 2019-2020, HIV-associated incidence and mortality were decreasing, and the number of deaths in patients with TB/HIV co-infection is also going down.

In Russia, COVID-19 will not contribute to an increase in HIV incidence and mortality in the near future. The negative effects of the pandemic are partially offset by a sharp reduction in contacts, the stable supply of antiretroviral drugs, and the expansion of hospital-replacement technologies in specialized medical units.

It is necessary to set up a unified monitoring system for HIV infection in this country. Federal statistical surveillance form no. 61 on HIV infection requires improvement and revision.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, epidemic situation, epidemiological indicators, incidence, prevalence, mortality, COVID-19

**For citations:** Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 15-24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24>

Для корреспонденции:

Нечаева Ольга Брониславовна  
E-mail: [nechaeva\\_ob@mail.ru](mailto:nechaeva_ob@mail.ru); [nechaeva@mednet.ru](mailto:nechaeva@mednet.ru)

Correspondence:

Olga B. Nechaeva  
Email: [nechaeva\\_ob@mail.ru](mailto:nechaeva_ob@mail.ru); [nechaeva@mednet.ru](mailto:nechaeva@mednet.ru)

Правительству Российской Федерации (РФ) необходимо обеспечить снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста [5]. Распоряжением Правительства РФ от 28.11.2020 г. № 3155-р [21] утвержден План мероприятий по реализации стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 г. Необходимо будет разработать

и реализовать комплекс межведомственных мероприятий по противодействию распространению социально значимых инфекционных заболеваний (туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов), включая повышение эффективности статистического учета. Росстат и Минздрав России должны подготовить соответствующие ведомственные акты.

Принята новая Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г. (утверждена распоряжением Правительства РФ от 21.12.2020 г. № 3468-р.) (далее Стратегия) [3]. На выполнение Стратегии выделены значительные средства – только на обеспечение закупок за счет средств федерального бюджета антивирусных лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц с ВИЧ-инфекцией, в том числе в сочетании с вирусными гепатитами В и С, ежегодно будет направляться почти 22 млрд руб. [13].

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715, ВИЧ-инфекция отнесена к социально значимым заболеваниям, представляющим опасность для окружающих [14], ее распространение в числе других хронических инфекционных заболеваний (туберкулез, вирусные гепатиты В и С) представляет биологическую угрозу населению [9, 10]. По данным Роспотребнадзора, ущерб от ВИЧ-инфекции в 2019 г. составил по стране 10,563 млрд руб. [8].

В России имеются особенности кодирования при ВИЧ-инфекции [2]. Вместо кода Z21 (бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ) рекомендуется использование кода B23 (болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний). Между тем ВИЧ-инфекция должна кодироваться как бессимптомный инфекционный статус (по МКБ-10 – Z21), когда антитела (АТ) к ВИЧ обнаружены методами ИФА и иммуноблота (ИБ) или вирусологическими лабораторными методами, но у пациента нет клинических проявлений и вторичных заболеваний.

Согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции [2], стадия и фаза заболевания устанавливаются только на основании клинических проявлений. Уровень вирусной нагрузки (ВН) и уровень Т-лимфоцитов с рецептором CD4<sup>+</sup> (участвуют в осуществлении иммунных функций) не являются критериями для определения клинической стадии или фазы заболевания. Стадии ВИЧ-инфекции в России (5 стадий) несколько отличаются от стадий, принятых Всемирной организацией здравоохранения (4 стадии).

В соответствии с Федеральным законодательством [11, 12], порядок осуществления статистического наблюдения в сфере здравоохранения, формы статистического учета и отчетности в сфере здравоохранения, порядок их заполнения и сроки представления устанавливаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти – Минздравом России, который разрабатывает формы федерального статистического наблюдения (ФСН) и направляет их для утверждения в Росстат. На основании этих форм формируются все показатели здоровья.

Сбор данных, ведение учетной и отчетной документации и представление отчета – функция

центров профилактики и борьбы со СПИДом [19]. Положение об организации деятельности центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями утверждено приказом Минздравсоцразвития России от 05.12.2005 г. № 757 [22].

Постановлением Правительства РФ от 08.04.2017 г. № 426 [16] утверждены Правила ведения Федерального регистра лиц с ВИЧ. Ведение федеральных регистров осуществляется Минздравом России по утвержденным формам. Ведение региональных сегментов федеральных регистров осуществляется органами исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья. Сведения, размещенные в региональных сегментах, автоматически в режиме реального времени включаются в соответствующие сегменты федерального регистра.

В статистических данных относительно показателей здоровья населения необходимо учитывать сведения о заболеваемости. Для получения полной статистики по заболеваемости населения следует определиться с понятием «заболевание», под которым понимается объективное массовое возникновение и распространение определенной патологии среди населения. Благодаря полученным сведениям о заболевании можно определить частоту заболеваемости и распространенность его среди населения. Диагноз заболевания, вызванного ВИЧ, устанавливается врачом Центра по профилактике и борьбе со СПИДом или врачом уполномоченной специализированной медицинской организации; *каждый случай заболевания ВИЧ-инфекцией подлежит регистрации и учету по месту выявления* [20].

Цель исследования: определить объективность статистических данных при ВИЧ-инфекции, проанализировать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.

## Материалы и методы

Изучены данные форм ФСН: № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» (до 2015 г. включительно) / «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (с 2016 г.), № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 30 «Сведения о медицинской организации». Численность умерших представлена по данным Росстата.

Методы исследования: эпидемиологический, статистический методы, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов.

## Результаты исследования

Приказом Минздрава России от 07.08.2000 г. № 312 [7] был создан Федеральный научно-методический центр Минздрава России по профилактике и борьбе со СПИДом, который осуществлял свою деятельность на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава России на функциональной основе. Данный приказ утратил силу на основании приказа Минздрава России от 03.07.2018 г. № 409 [6]. Но и после выхода приказа № 409 Центр регулярно публикует данные по ВИЧ-инфекции. В справке Центра за 2019 г. [23] показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией показан как 64,5 на 100 тыс. населения; к концу 2019 г. в стране проживало 1 068 839 россиян с лабораторно верифицированным диагнозом «ВИЧ-инфекция», исключая 355 160 больных, умерших за весь период наблюдения. Эти данные не основаны на формах ФСН, как требует федеральное законодательство, но их включают в эпидемиологический анализ, применяют при написании научных работ и диссертаций, озвучивают в средствах массовой информации. Это при том, что данные вышеуказанного Центра существенно отличаются от данных по ВИЧ-инфекции, которые фиксирует Росстат.

В Государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в России в 2019 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией зафиксирован как 55,65 на 100 тыс. населения [8]. В 2019 г. впервые было зарегистрировано 81 716 новых случаев болезни. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией, по данным Роспотребнадзора, составил 728,2 на 100 тыс. населения (видимо, это данные вышеуказанного Центра).

С нашей точки зрения, для расчета эпидемиологических показателей по ВИЧ-инфекции нельзя использовать данные Роспотребнадзора и тем более научно-исследовательских институтов, если они не основаны на формах ФСН. Показатели заболеваемости и распространенности могут рассчитываться только по форме ФСН № 61, а показатель смертности – по данным Росстата. Если утвержденная форма ФСН № 61 не устраивает специалистов – ее необходимо доработать.

По данным Росстата (форма ФСН № 61), показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 54,6 на 100 тыс. населения. Впервые зарегистрировано 80 124 пациента с ВИЧ (коды МКБ-10: B20-B24 – 78 136 больных; Z21 – 1 988 пациентов). АТ к ВИЧ выявлены у 863 901 человека (чел.). В течение 2019 г. состояли на учете в Центрах СПИДа 747 352 чел., на 31.12.2019 г. – 681 118 чел. с ВИЧ-инфекцией (464,1 на 100 тыс. населения).

*Таким образом, в России в настоящее время нет единой системы мониторинга ВИЧ-инфекции.*

При анализе форм ФСН № 4 с 2015 по 2019 г. обращено внимание на следующие обстоятельства:

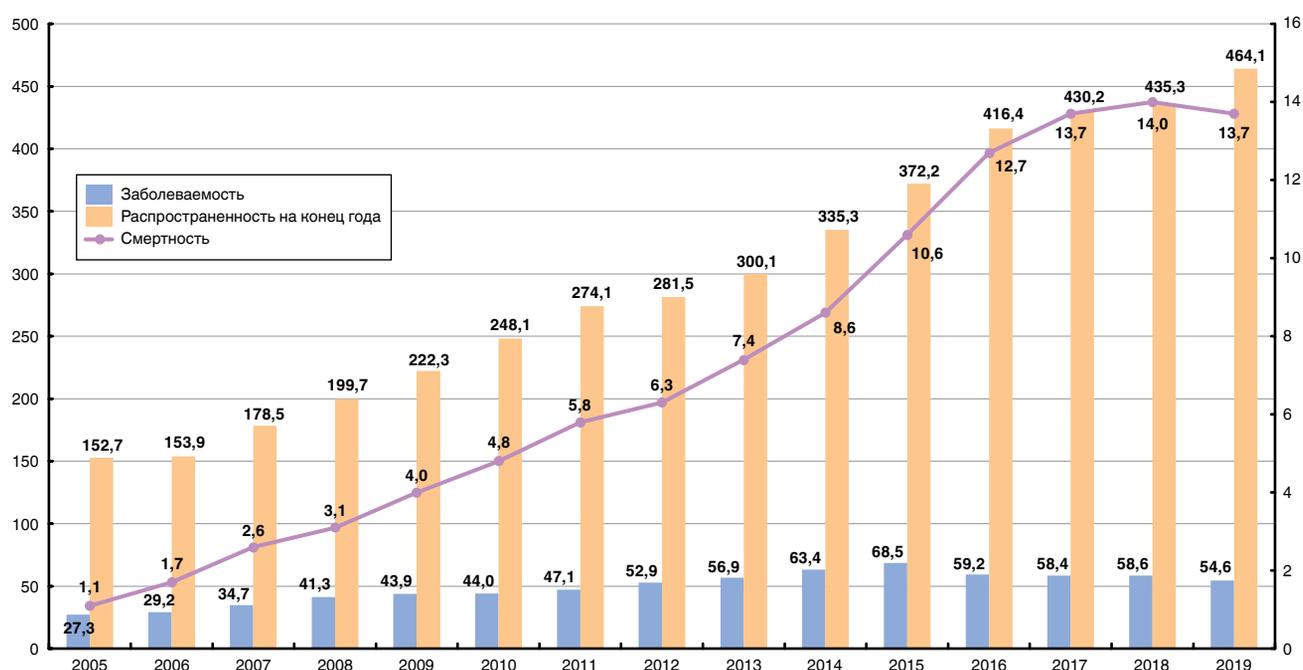
- растет доля населения, обследованного на АТ к ВИЧ, и в 2019 г. данный показатель (29,4%) существенно отличается от расчетов по формам ФСН № 30 (27,0%) и № 61 (28,5%);
- сокращается доля обследованных анонимно (с 0,89 до 0,56%);
- доля иностранных граждан в структуре всех обследований сохраняется примерно на одном уровне с небольшими колебаниями по годам (6-7%);
- обследованные в плановом порядке (код 119): показатель выявляемости АТ к ВИЧ в ИБ или полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 2019 г. составил 0,03%;
- обследованные добровольно (код 126): показатель выявляемости АТ к ВИЧ в ИБ или ПЦР в 2019 г. составил 0,28%;
- среди групп риска по ВИЧ-инфекции показатель выявляемости АТ к ВИЧ в ИБ или ПЦР в 2019 г. имел следующие значения:
  - пациенты, употребляющие психоактивные вещества (код 102), – 1,84%;
  - мужчины, имеющие секс с мужчинами (код 103), – 15,72%;
  - пациенты с подозрением или подтвержденным диагнозом «инфекция, передаваемая половым путем» (код 104) – 0,54%;
  - доноры (код 108) – 0,02%.
  - беременные (код 109) – 0,12%;
  - находящиеся в местах лишения свободы (код 112) – 2,17%;
  - медицинский персонал, работающий с ВИЧ-инфекцией (код 115), – 0,03%.

Выявляемость АТ к ВИЧ в ИБ среди прочих обследованных (код 118 – 0,23%) высокая, что позволяет предполагать целесообразность обследования населения, которое по формальным признакам к группам риска по ВИЧ-инфекции не относится.

В России самый высокий уровень охвата населения исследованиями на АТ к ВИЧ (форма ФСН № 30), причем доля осматриваемого населения ежегодно растет (2005 г. – 13,6%; 2010 г. – 17,0%; 2015 г. – 20,5%; 2018 г. – 25,5%; 2019 г. – 27,0%). Кроме групп риска по ВИЧ-инфекции, осматривается прочее население, так как в настоящее время почти 60% впервые выявляемых больных заразились ВИЧ при гетеросексуальных контактах; доля заразившихся при употреблении наркотиков ниже 40%; доля мужчин, имеющих сексуальный контакт с мужчинами, незначима.

Далее показатели заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции будут рассмотрены по форме ФСН № 61 как форме представления данных в Росстат. Приводим показатели по ВИЧ-инфекции за 2005-2019 гг. (на 100 тыс. населения) (рис. 1).

*Заболеваемость:* последние годы впервые регистрируется примерно одинаковое число заразившихся ВИЧ (2016 г. – 86 855 чел.; 2017 г. – 85 802 чел.; 2018 г. – 85 995 чел.; 2019 г. – 80 124 чел.). Средний темп роста заболеваемости ВИЧ-инфек-



**Рис. 1.** Показатели заболеваемости, распространенности и смертности по ВИЧ-инфекции в России в 2005-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

**Fig. 1.** HIV infection incidence, prevalence and mortality in Russia in 2005-2019 (per 100,000 population)

цией за предыдущие 10 лет (2006-2015 гг.) составлял 9,8%.

**Распространенность:** стабилизация заболеваемости ВИЧ-инфекцией в последние годы привела к замедлению роста контингента центров СПИДа; показатель распространенности ВИЧ-инфекции на окончание года в 2018 г. вырос всего на 1,2% по сравнению с 2017 г.; в 2019 г. — на 6,6% (464,1 против 435,3 на 100 тыс. населения). Средний темп роста распространенности ВИЧ-инфекции за 10 лет (2006-2015 гг.) составлял 9,4%.

Значительно снизились темпы роста смертности от ВИЧ-инфекции. Если средний темп роста смертности за 10 лет (2006-2015 гг.) составлял 26,6%, то за следующие три года (2016-2018 гг.) — 10,0%, а в 2018 г. по сравнению с 2017 г. — только 2,2%. В 2019 г. по сравнению с 2018 г. смертность от ВИЧ-инфекции впервые снизилась на 2,1% (13,7 против 14,0 на 100 тыс. населения). В 2019 г. умерло от ВИЧ-инфекции 20 088 чел. (2018 г. — 20 597 чел.).

Среди впервые зарегистрированных пациентов с В20-В24 на учреждения ФСИН приходилось в 2019 г. 8,8% (рис. 2); на иностранных граждан — 0,4% (из них имеют вид на жительство, разрешение на временное проживание — 41,6%); на лиц БОМЖ — 1,0%. Подавляющее большинство составляют постоянные жители России (2019 г. — 89,8%). Среди пациентов, впервые зарегистрированных в учреждениях ФСИН, 88,3% выявлено в первые дни нахождения в СИЗО. Это указывает на недостатки по выявлению социально значимых болезней в системе общего здравоохранения, на недостаточную работу с группами высокого социального риска, в том числе по ВИЧ-инфекции.

Среди впервые зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2019 г. мужчин было 61,4%. Заболеваемость среди мужчин (рис. 3) на 83,7% выше, чем заболеваемость среди женщин (72,2 и 39,3 на 100 тыс. населения соответственно). Зарегистрированные впервые лица имеют возраст: 0-17 лет — 1,1%; 18-24 года — 5,7%; 25-34 года — 31,6%; 35-44 года — 39,6%; 45-54 года — 15,1%; 55 лет и более — 6,9%. Пик регистрации заболевания ВИЧ-инфекцией приходится на возраст 35-44 года (140,8 на 100 тыс. населения) как у мужчин (185,9 на 100 тыс. мужчин), так и у женщин (97,6 на 100 тыс. женщин).

Регистрируемая заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет в 2019 г. составила 2,4 на 100 тыс. детей. До 1 года жизни заболело 37,5%; 1-4 года — 36,1%; 5-14 лет — 26,4% от всех впервые зарегистрированных детей в возрасте 0-14 лет. Таким образом, значительное большинство впервые зарегистрированных детей имеют возраст до 5 лет (73,6%). В детском возрасте наибольший показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в возрасте до 1 года — 15,4 на 100 тыс. детей; в возрасте 1-4 года — 3,1 на 100 тыс. детей; в возрасте 5-14 лет — 1,0 на 100 тыс. детей. Заболеваемость детей в возрасте 15-17 лет составила 5,1 на 100 тыс. детей.

Значительное большинство умерших от ВИЧ-инфекции (2019 г.) находится в возрасте 25-44 года — 74,4% (рис. 4). Возраст умерших от ВИЧ-инфекции: 0-24 года — 0,8%; 25-34 года — 22,9%; 35-44 года — 51,5%; 45-54 года — 17,7%; 55-64 года — 5,4%; 65 лет и более — 1,2%; возраст неизвестен — 0,5%. Пик смертности от ВИЧ-инфекции приходится на возраст 25-34 года — 20,5 на 100 тыс. населения и 35-44 года — 45,9 на 100 тыс. населения как среди

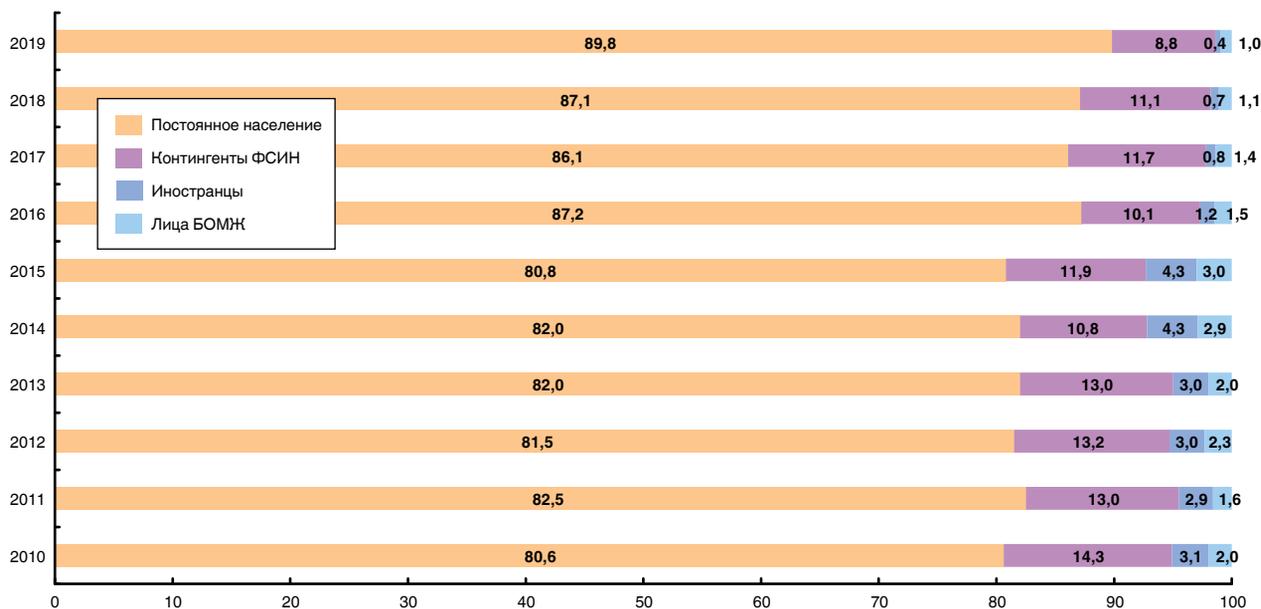


Рис. 2. Характеристика контингентов впервые зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2010-2019 гг. (проценты)

Fig. 2. Characteristics of the contingents of newly registered patients with HIV infection in Russia in 2010-2019 (percent)

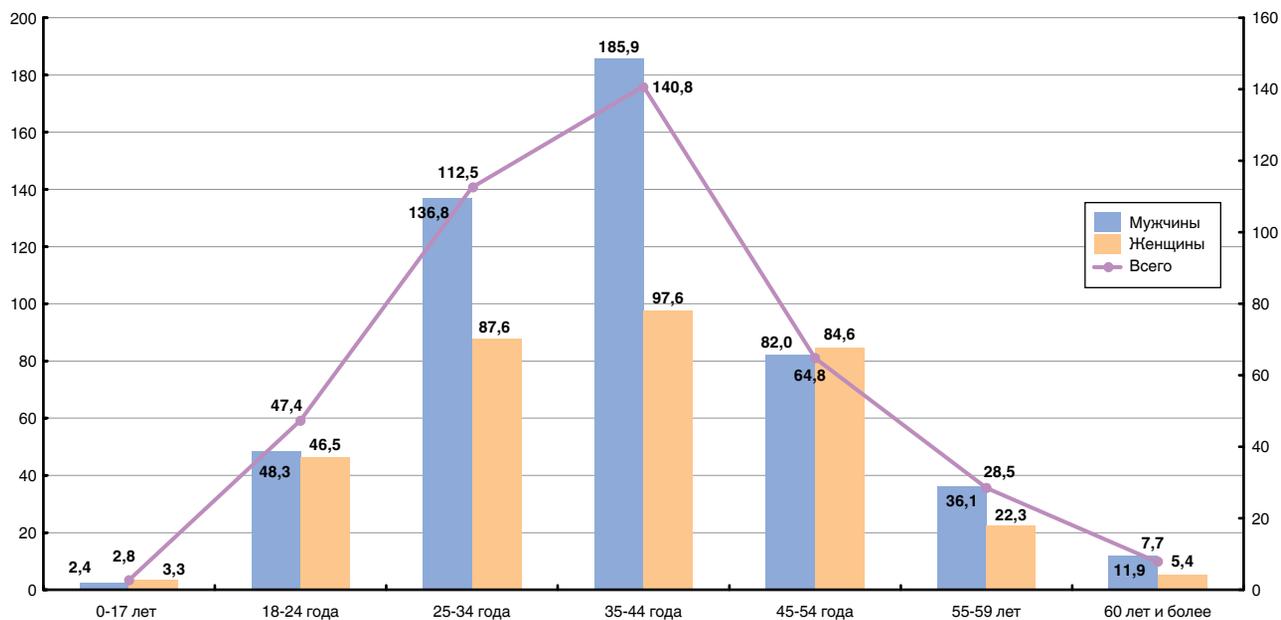


Рис. 3. Первичная регистрация антител к ВИЧ (B20-B24, Z21) в России в 2019 г. (на 100 тыс. населения)

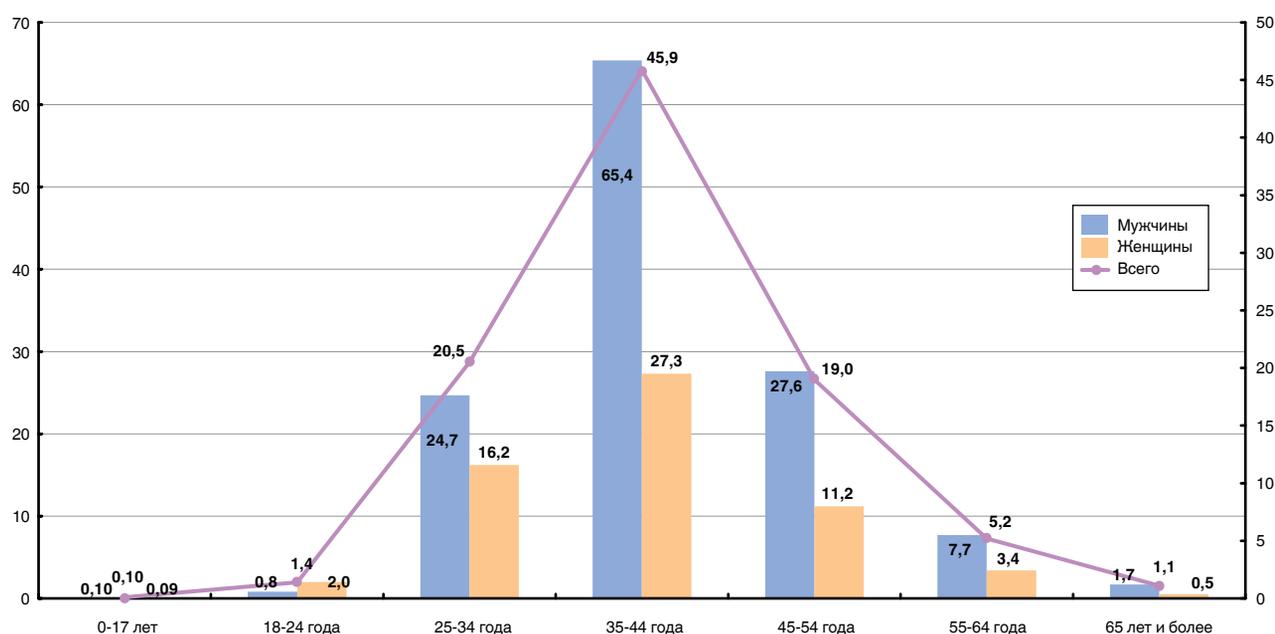
Fig. 3. Initial registration of antibodies to HIV (B20-B24, Z21) in Russia in 2019 (per 100,000 population)

мужчин (24,7 и 65,4 на 100 тыс. мужчин соответственно), так и среди женщин (16,2 и 27,3 на 100 тыс. женщин соответственно).

Представляем структуру смертности в России в 2019 г. населения молодого трудоспособного возраста (18-44 года). От внешних причин погибли: всего – 35,1%; мужчины – 39,9%; женщины – 21,7%. ВИЧ-инфекция выходит на одно из первых мест. От нее (без случаев смерти от внешних причин) умирает больше (15,2%), чем от злокачественных новообразований (13,1%), заболеваний органов дыхания (5,0%) и нервной системы (3,7%), ишемической болезни сердца (8,0%), цереброваскулярных

болезней (5,1%), туберкулеза (2,8%). Мужчины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (15,0%), чем от злокачественных новообразований (8,7%), болезней органов дыхания (5,5%) и нервной системы (3,6%), ишемической болезни сердца (9,7%), цереброваскулярных болезней (5,2%), туберкулеза (3,1%). Женщины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (15,8%), чем от заболеваний органов дыхания (4,1%) и нервной системы (4,0%), ишемической болезни сердца (4,5%), цереброваскулярных болезней (4,8%), туберкулеза (2,0%).

**Возраст:** растет средний возраст лиц с впервые выявленными АТ к ВИЧ и умерших от ВИЧ-ин-



**Рис. 4.** Смертность от ВИЧ-инфекции в России в 2019 г. (на 100 тыс. населения)

**Fig. 4.** HIV infection mortality in Russia in 2019 (per 100,000 population)

фекции. Лица в возрасте 15-34 лет реже заболевают ВИЧ-инфекцией (2016 г. – 47,2%; 2017 г. – 43,7%; 2018 г. – 39,6%; 2019 г. – 37,6%) и умирают от нее (2016 г. – 35,0%; 2017 г. – 30,8%; 2018 г. – 26,9%; 2019 г. – 23,6%) по отношению ко всем впервые зарегистрированным лицам и умершим от ВИЧ-инфекции.

*Пол:* во всем мире при социально значимых инфекционных заболеваниях с хроническим течением мужчины болеют чаще, чем женщины, что связано с образом жизни, регулярностью лечения, приверженностью к лечению.

Различие показателей заболеваемости туберкулезом лиц с ВИЧ-инфекцией и постоянного населения России, не зараженного ВИЧ, ежегодно нарастает, так как увеличивается доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость которых туберкулезом максимальная и может достигать 5-15% в год в зависимости от уровня распространенности туберкулеза в регионе.

В течение 2019 г. на учете состояло 747 352 лица с ВИЧ-инфекцией, из них в поздних 4Б, 4В и 5 стадиях – 24,0% (2005 г. – 2,8%; 2010 г. – 11,3%). В абсолютных цифрах за эти годы число пациентов с поздними стадиями выросло с 6 505 до 179 675 чел., то есть в 27,6 раза, что привело к росту доли пациентов с ВИЧ-и/ТБ среди заболевших туберкулезом.

ВИЧ-инфекция отрицательно влияет на показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза, а туберкулез – на показатели смертности от ВИЧ-инфекции. В случае заболевания туберкулезом больной ВИЧ-инфекцией имеет достаточно шансов умереть от туберкулеза, но эта смерть будет зарегистрирована как смерть от ВИЧ-инфекции.

В 2018-2019 гг. сократилось число больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, которые умерли от раз-

ных причин (2016 г. – 8 217 чел.; 34,0% к умершим от разных причин лиц с ВИЧ-инфекцией; 2017 г. – 8 439 чел., 31,3%; 2018 г. – 8 022 чел., 26,5%; 2019 г. – 7 822 чел., 27,5%). Совместная работа фтизиатров и врачей центров СПИДа помогла снизить смертность от ВИЧ-инфекции.

Специализированными МО по профилактике и борьбе со СПИДом совместно с противотуберкулезными учреждениями обеспечивается проведение химиопрофилактики туберкулеза у взрослых лиц с ВИЧ-инфекцией [20]. Химиопрофилактика им проводится по клинико-эпидемиологическим показаниям при исключении активного ТБ. Показанием для химиопрофилактики являются:

1) наличие иммунодефицита (уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 350 кл/мкл);

2) принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза независимо от выраженности иммунодефицита и результата кожных проб.

Группы больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза:

- лица, находящиеся в контакте с источником туберкулезной инфекции, в том числе лица из очагов смерти от туберкулеза, включая детей;

- лица, прибывшие из мест лишения свободы в течение 2 лет после освобождения (если они не получали химиопрофилактику ранее);

- лица, содержащиеся под стражей или отбывающие наказание в виде лишения свободы.

В соответствии с порядком профилактических медицинских осмотров граждан, в целях выявления туберкулеза должны проходить его лица при выявлении у них ВИЧ-инфекции и далее 2 раза в год [18]. Есть и другое мнение: при уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 350 кл/мкл, при бессимптомном статусе инфекции – достаточен порядок «на общих осно-

ваниях», а при снижении уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 100-200 кл/мкл – вместо флюорографии применять компьютерную томографию органов грудной клетки.

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больному туберкулезом [15], в случае выявления туберкулеза у больного ВИЧ-инфекцией он по решению врачебной комиссии направляется под наблюдение в кабинет противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. В туберкулезных стационарах создаются отделения для больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В случае сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции длительность диспансерного наблюдения больного туберкулезом, в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за больными туберкулезом [17], не увеличивается. Хотя мнение многих фтизиатров другое – при наличии ВИЧ-инфекции больной туберкулезом должен более длительно наблюдаться в активных группах диспансерного противотуберкулезного учета.

В ближайшие 2-3 года при организации медицинской помощи придется ориентироваться на сочетание социально значимых инфекционных заболеваний, имеющих хроническое течение (туберкулез, ВИЧ-инфекция, парентеральные гепатиты), с мало изученной инфекцией – COVID-19. Предполагается, что пандемия COVID-19 может оказать неблагоприятное влияние на показатели заболеваемости, связанные с этими болезнями, так как сократятся обследования на туберкулез и исследования АТ на ВИЧ. Но одновременно в период пандемии имеются факторы, частично нивелирующие отрицательное влияние: разобщенность населения, изоляция и самоизоляция, перевод на удаленную работу, закрытие границ, сокращение числа мигрантов. Можно

ожидать, что вырастет доля деструктивных и распространенных форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев, но пока таких данных нет.

По предварительным данным, показатель «смертность от ВИЧ-инфекции» в 2020 г. по сравнению с 2019 г. может снизиться на 8,0% (с 13,7 до 12,6 на 100 тыс. населения). На снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией указывает Роспотребнадзор: за 10 мес. 2020 г. зарегистрировано на четверть меньше случаев заражения ВИЧ-инфекцией, чем за аналогичный период прошлого года [1].

В соответствии с Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ [3], число новых случаев заражения ВИЧ, регистрируемых среди населения РФ, должно уменьшиться с 80,1 (2019 г.) до 45,6 тыс. чел. (2030 г.), то есть на 43,1% (табл.). Это возможно при обеспечении следующих условий:

- рост охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ населения РФ – с 28,5 до 39%;
- рост доли лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией – с 80,8 до 95%;
- рост доли лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, в общем числе лиц, сведения о которых внесены в Федеральный регистр, – с 68,9 до 95%;
- рост проведения химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности (с 93,5 до 97%), во время родов (с 95 до 98%) и новорожденному (с 98,5 до 99,9%).

Стратегией предусмотрены задачи по оказанию противотуберкулезной помощи лицам с ВИЧ-инфекцией, в том числе: медицинское освидетельствование на ВИЧ пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу туберкулеза;

**Таблица. Целевые показатели реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 г.**

**Table. Target indicators for the implementation of the State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection in the Russian Federation until 2030**

№	Наименование критерия	Значения критериев (не менее)				
		2019 год	2020 год	2021 год	2025 год	2030 год
1.	Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения РФ (процентов)	28,5	29	30	34	39
2.	Доля лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией (процентов)	80,8	81	82,5	90	95
3.	Доля лиц с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (процентов)	68,9	72	75,4	90	95
4.	Число новых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека, регистрируемых среди населения РФ (тыс. человек)	80,1	76,1	72,3	58,9	45,6
5.	Проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку (процентов)					
	во время беременности	93,5	94	95,2	96	97
	во время родов	95	95,1	95,3	96,5	98
	новорожденному	98,5	99	99,1	99,5	99,9

совершенствование методов медицинской профилактики, диагностики и лечения лиц с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в целях снижения смертности и увеличения продолжительности жизни. Стратегия предусматривает организацию эпидемиологического мониторинга с применением научно обоснованных методов, что позволит усовершенствовать эпидемический контроль и надзор за распространением ВИЧ среди населения РФ.

Стратегия рекомендует развивать взаимодействие и преемственность в работе специализированных медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь при ВИЧ-инфекции, во взаимодействии со специализированными медицинскими организациями, оказывающими медицинскую помощь при туберкулезе, гепатитах В и С (в том числе путем создания объединенных структур с учетом эпидемической ситуации), а также во взаимодействии со специализированными медицинскими организациями, оказывающими наркологическую помощь.

Материально-техническая база и кадры противотуберкулезных медицинских организаций позволяют расширить их функции для выполнения цели

и задач Стратегии развития здравоохранения РФ по заболеваниям, представляющим биологическую угрозу населению [4].

## Выводы

1. В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, в 2019-2020 гг. снижаются показатели заболеваемости и смертности по ВИЧ-инфекции, сокращается число умерших больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

2. В России COVID-19 в ближайшей перспективе не будет способствовать росту показателей заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции. Отрицательные эффекты при пандемии частично нивелируются резким сокращением контактов, расширением стационар-замещающих технологий в специализированных медицинских организациях.

3. Необходимо создание единой системы мониторинга за ВИЧ-инфекцией в стране. Форма федерального статистического наблюдения № 61 по ВИЧ-инфекции требует совершенствования и доработки.

**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. В России зарегистрировали почти 50 тыс. случаев заражения ВИЧ за 10 месяцев. [Интернет]. 2020. URL: [https://www.znak.com/2020-12-01/v\\_rossii\\_zaregistrirovali\\_pochti\\_50\\_tys\\_sluchaev\\_zarazheniya\\_vich\\_za\\_10\\_mesyacev](https://www.znak.com/2020-12-01/v_rossii_zaregistrirovali_pochti_50_tys_sluchaev_zarazheniya_vich_za_10_mesyacev) (Дата обращения 29 декабря 2020 г.).
2. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. 2020. 230 с. [Интернет]. 2020. URL: <https://vrachirf.ru/storage/date202011/f2/32/83/56/e5/4c/20/97/4765-13a9e3-25d5dd.pdf> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
3. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 г.: утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 г. №3468-р. [Интернет]. 2020. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012250074> (Дата обращения 28 декабря 2020 г.).
4. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 7-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
5. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. [Интернет]. 2018. URL: <https://base.garant.ru/71937200/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
6. О признании утратившими силу некоторых приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 июля 2018 г. № 409. [Интернет]. 2018. URL: <http://docs.cntd.ru/document/550609360> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
7. О совершенствовании организационной структуры и деятельности учреждений по профилактике и борьбе со СПИД: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 августа 2000 г. № 312. [Интернет]. 2000. URL: <http://docs.cntd.ru/document/901770383> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. - 299 с. [Интернет]. 2020. URL: [https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=14933](https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933) (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).

## REFERENCES

1. *V Rossii zaregistrirovali pochti 50 tys. sluchayev zarazheniya VICH za 10 mesyatsyev*. [Almost 50 thousand cases of HIV infection have been registered in Russia during 10 months]. Epub. 2020, Available: [https://www.znak.com/2020-12-01/v\\_rossii\\_zaregistrirovali\\_pochti\\_50\\_tys\\_sluchaev\\_zarazheniya\\_vich\\_za\\_10\\_mesyacev](https://www.znak.com/2020-12-01/v_rossii_zaregistrirovali_pochti_50_tys_sluchaev_zarazheniya_vich_za_10_mesyacev) (Accessed December 29, 2020).
2. *VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii*. [HIV infection in adults: clinical recommendation]. 2020, 230 p. Epub., 2020, Available: <https://vrachirf.ru/storage/date202011/f2/32/83/56/e5/4c/20/97/4765-13a9e3-25d5dd.pdf> (Accessed December 10, 2020).
3. State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection in the Russian Federation until 2030 and Further. Approved by Edict no. 3468-p by the RF Government dated 21.12.2020. Epub. 2020, Available: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012250074> (Accessed December 28, 2020). (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>.
5. Edict no. 204 by the RF President as of May 07, 2018, On National Goals and Strategic Tasks for the Russian Federation Development till 2024. Epub. 2018, Available: <https://base.garant.ru/71937200/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
6. On Recognition of Certain Edicts of the Russian Ministry of Health as Null and Void: Edict no. 409 of the Russian Ministry of Health as of July 3, 2018. Epub. 2018, Available: <http://docs.cntd.ru/document/550609360> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
7. On Improving the Organizational Structure and Activities of AIDS Prevention and Control Agencies: Edict No. 312 of the Russian Ministry of Health as of August 7, 2000. Epub. 2000, Available: <http://docs.cntd.ru/document/901770383> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
8. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 year. Gosudarstvenny doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2019]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2020, 299 p. (Epub.), 2020. Available: [https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=14933](https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933) (Accessed December 10, 2020).

9. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 г. № 683. [Интернет]. 2015. URL: <https://base.garant.ru/71296054/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
10. О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 г.: указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254. [Интернет]. 2019. URL: [http:// https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/](http://https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/) (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
11. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. [Интернет]. 2011. URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
12. Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации: Федеральный закон от 29 ноября 2007 г. № 282-ФЗ. [Интернет]. 2007. URL: <https://fzrf.su/zakon/o-statisticheskoy-uchete-i-statistike-282-fz/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
13. Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: приказ Минздрава России от 5 апреля 2019 г. № 199. [Интернет]. 2018. URL: <https://base.garant.ru/72227892/#friends> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
14. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. [Интернет]. 2004, 2020. URL: <http://government.ru/docs/all/50614/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
15. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н (зарегистрировано в Минюсте России 7 марта 2013 г., регистрационный № 27557). [Интернет]. 2012. URL: <https://base.garant.ru/70340750/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
16. Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и Федерального регистра лиц, больных туберкулезом: постановление Правительства РФ от 8 апреля 2017 г. № 426. [Интернет]. 2017. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71554250/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
17. Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 марта 2019 г. № 127н (зарегистрировано в Минюсте России 19 июня 2019 г., регистрационный № 54975). [Интернет]. 2019. URL: <https://base.garant.ru/72275106/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
18. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2017 г. № 124н (зарегистрировано в Минюсте России 31 мая 2017 г., регистрационный № 46909). [Интернет]. 2017. URL: <https://ipbd.ru/doc/0001201706010044/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
19. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции): приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 ноября 2012 г. № 689н (зарегистрировано в Минюсте России 21 декабря 2012 г., регистрационный № 26267). [Интернет]. 2012. URL: <https://base.garant.ru/70290546/> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
20. Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 января 2011 г. № 1. (зарегистрировано в Минюсте России 24 марта 2011 г., регистрационный № 20263). [Интернет]. 2011. URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12184824/paragraph/1:0> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
21. План мероприятий по реализации Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 г.: утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 28.11.2020 г. № 3155-р. [Интернет]. 2020. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012010027> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
22. Положение об организации деятельности центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 декабря 2005 г. № 757 «О неотложных мерах по организации обеспечения лекарственных препаратами больных ВИЧ-инфекцией». [Интернет]. 2005. URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12143951/paragraph/1:0> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
23. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г.». [Интернет]. 2020. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (Дата обращения 10 декабря 2020 г.).
9. On the Strategy on the National Safety of the Russian Federation. Edict no. 683 by the RF President dated December 31, 2015. Epub. 2015. Available: <https://base.garant.ru/71296054/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
10. On the Strategy for Health Care Development in the Russian Federation till 2025. Edict no. 254 by the RF President as of June 06, 2019. Epub. 2019. Available: [http:// https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/](http://https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/) (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
11. On Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. Federal Law no. 323-FZ as of 21.11.2011. Epub. 2011. Available: <https://base.garant.ru/12191967/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
12. On Official Statistical Records and the System of State Statistics in the Russian Federation: Federal Law no. 282-FZ as of November 29, 2007. Epub. 2007. Available: <https://fzrf.su/zakon/o-statisticheskoy-uchete-i-statistike-282-fz/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
13. On Approval of Ministerial Targeted Program on Prevention and Control of Socially Important Infectious Diseases. Edict no. 199 by the Russian Ministry of Health dated April 05, 2019. Epub. 2018. Available: <https://base.garant.ru/72227892/#friends> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
14. Edict no. 715 as of December 1, 2004, by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community. Epub. 2004, 2020. Available: <http://government.ru/docs/all/50614/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
15. On Approval of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients: Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012 (registered by the Russian Ministry of Justice on March 7, 2013, Registration No. 27557). Epub. 2012. Available: <https://base.garant.ru/70340750/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
16. On Approval of the Rules for Maintaining the Federal Register of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus and the Federal Register of Tuberculosis Cases: Edict no. 426 by the RF Government as of April 8, 2017. Epub. 2017. Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71554250/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
17. On Approval of the Procedure of Dispensary Follow-up over Tuberculosis Patients, Those Exposed to Tuberculosis Infection, and Persons Suspected to Have Tuberculosis and Cured of Tuberculosis and the Recognition of Clauses 16-17 of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients, Approved by Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012, as no longer valid: Edict no. 127n of the Russian Ministry of Health as of March 13, 2019 (registered with the Russian Ministry of Justice on June 19, 2019, Registration no. 54975). Epub. 2019. Available: <https://base.garant.ru/72275106/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
18. On Approval of the Procedure and Time Frames for Preventive Medical Screening for Tuberculosis: Edict no. 124n by the Russian Ministry of Health as of March 21, 2017 (registered by the Russian Ministry of Justice on May 31, 2017, Registration no. 46909). Epub. 2017. Available: <https://ipbd.ru/doc/0001201706010044/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
19. On Approval of the Procedure of Medical Care to the Adult Population with Diseases Caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV Infection): Edict no. 689n by the Russian Ministry of Health as of November 8, 2012 (registered by the Russian Ministry of Justice on December 21, 2012, Registration no. 26267). Epub. 2012. Available: <https://base.garant.ru/70290546/> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
20. On Approval of SP 3.1.5.2826-10 On Prevention of HIV Infection. Decree no. 1 by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of January 11, 2011. (Registration no. 20263 by the Russian Ministry of Justice as of March 24, 2011). Epub. 2011. Available: <http://ivo.garant.ru/#/document/12184824/paragraph/1:0> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
21. On the Strategy for Health Care Development in the Russian Federation till 2025. Edict no. 3155-p by the RF President as of November 28, 2020. Epub. 2020. Available: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012010027> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
22. Regulations on the Organization of the Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases: Approved by Edict no. 757 by the Russian Ministry of Health and Social Development as of December 5, 2005, On Urgent Measures Aimed to Provide HIV-infected Patients with Medications. Epub. 2005. Available: <http://ivo.garant.ru/#/document/12143951/paragraph/1:0> (Accessed December 10, 2020). (In Russ.)
23. Spravka VICH-infektsiya v Rossijskoj Federatsii v 2019 g. [Report on HIV infection in the Russian Federation in 2019]. Epub. 2020. Available: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (Accessed December 10, 2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Нечаева Ольга Брониславовна**

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
Федерального центра мониторинга противодействия  
распространению туберкулеза в Российской Федерации.  
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.  
Тел.: +7 (495) 618-29-13, доб. 330.  
E-mail: [nechaeva\\_ob@mail.ru](mailto:nechaeva_ob@mail.ru); [nechaeva@mednet.ru](mailto:nechaeva@mednet.ru)  
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9651-2662>

Поступила 11.01.2021

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

**Olga B. Nechaeva**

Central Research Institute  
for Public Health Organization and Informatization,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Federal Center for Tuberculosis Control  
in the Russian Federation.  
11, Dobrolyubova St.,  
Moscow, 127254.  
Phone: +7 (495) 618-29-13, ext. 330.  
Email: [nechaeva\\_ob@mail.ru](mailto:nechaeva_ob@mail.ru); [nechaeva@mednet.ru](mailto:nechaeva@mednet.ru)  
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9651-2662>

Submitted ass of 11.01.2021



## Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких

И. Ю. ШАБАЛИНА<sup>1</sup>, А. С. ЗАЙЦЕВА<sup>1</sup>, А. И. ПОПОВА<sup>1</sup>, Е. Е. ЛАРИОНОВА<sup>1</sup>, О. В. ЛОВАЧЕВА<sup>2</sup>, А. Э. ЭРГЕШОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность диагностики туберкулеза и микобактериоза в материале бронхобиопсий, полученных при навигации радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС), у пациентов с периферическими образованиями (ПО) легких без бактериовыделения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ диагностической эффективности бронхоскопического исследования с биопсиями у 179 пациентов (75 мужчин и 104 женщины) с туберкулезом или микобактериозом легких без бактериовыделения, визуализированным по данным компьютерной томографии (КТ) как ПО легких. Эти пациенты разделены на две группы: у 93 – выполнены бронхоскопии с биопсиями при рЭБУС-навигации, у 86 – бронхоскопия с классическими биопсиями и предварительной КТ-навигацией. Каждому пациенту проведено несколько видов биопсий, как минимум одна из жидкостных биопсий (бронхоальвеолярный лаваж или бронхиальный смыв) и одна тканевая биопсия (трансbronхиальная биопсия легкого или браш-биопсия). Материал всех видов бронхобиопсий направлялся на микробиологическое и цитологическое исследования, материал трансbronхиальной биопсии легких – дополнительно на гистологическое исследование.

**Результаты.** Диагноз туберкулеза был верифицирован по бронхобиопсиям у 106 (67.5%) из 158 больных туберкулезом, но в группе с рЭБУС-навигацией статистически значимо чаще, чем в группе без нее – 81.9% (68/83) против 50.7% (38/75) соответственно ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ). Диагноз нетуберкулезного микобактериоза верифицирован по бронхобиопсиям у 13 (61.9%) из 21 больного, в группе с рЭБУС-навигацией – у 80.0% (8/10) пациентов, в группе без нее – у 45.5% (5/11) ( $p_{\phi} > 0.05$ ). Применение рЭБУС-навигации при получении бронхобиоптатов позволило повысить этиологическую верификацию туберкулеза при следующих микробиологических методах: микроскопия – с 14.7 до 49.4% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ), молекулярно-генетический – с 41.3 до 72.3% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ), культуральный (Bactec MGIT960) – с 44.0 до 67.5% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ). Наибольшее увеличение эффективной диагностики достигнуто в материале бронхоальвеолярного лаважа и бронхиального смыва – с 33.3 до 71.1% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ) и в материале браш-биопсии – с 25.6 до 57.6% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ).

**Ключевые слова:** бронхоскопия, бронхобиопсии, навигация, рЭБУС, туберкулез, микобактериоз, микробиологические методы

**Для цитирования:** Шабалина И. Ю., Зайцева А. С., Попова А. И., Ларионова Е. Е., Ловачева О. В., Эргешов А. Э. Бронхоскопические биопсии с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией в диагностике туберкулеза и микобактериоза у пациентов с периферическими образованиями легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 25-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34>

## Bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonographic navigation in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung masses

I. YU. SHABALINA<sup>1</sup>, A. S. ZAYTSEVA<sup>1</sup>, A. I. POPOVA<sup>1</sup>, E. E. LARIONOVA<sup>1</sup>, O. V. LOVACHEVA<sup>2</sup>, A. E. ERGESHOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** to evaluate the effectiveness of diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in bronchobiopsy specimens obtained during navigation by radial endobronchial ultrasonography (rEBUS) in patients with peripheral lung lesions without bacterial excretion.

**Subjects and methods.** A retrospective analysis of the diagnostic effectiveness of bronchoscopic examination with biopsies was carried out in 179 patients (75 men and 104 women) suffering from pulmonary tuberculosis or mycobacteriosis without bacterial excretion; peripheral lung lesions had been visualized by computed tomography (CT). The patients were divided into two groups: 93 underwent bronchoscopy with biopsies with rEBUS navigation, 86 underwent bronchoscopy with classical biopsies and preliminary CT navigation. Each patient underwent multiple biopsies, at least one fluid biopsy (bronchoalveolar lavage or bronchial lavage), and one tissue biopsy (transbronchial lung biopsy or brush biopsy). Specimens collected by all types of bronchobiopsy were sent for microbiological and cytological tests, specimens of pulmonary transbronchial biopsy were additionally sent for histological examination.

**Results.** The diagnosis of tuberculosis was verified by bronchobiopsy in 106 (67.5%) of 158 patients with tuberculosis, but statistically significantly more often in the group with rEBUS navigation versus the group without it – 81.9% (68/83) versus 50.7% (38/75), respectively ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ). The diagnosis of non-tuberculous mycobacteriosis was verified by bronchobiopsy in 13 (61.9%) of 21 patients, in the group with rEBUS navigation – in 80.0% (8/10) patients, in the group without it – in 45.5% (5/11) ( $p_{\phi} > 0.05$ ). The use of rEBUS navigation while collecting bronchobiopsy specimens made it possible to increase the etiological verification of tuberculosis using the following microbiological methods: microscopy – from 14.7 to 49.4% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ), molecular genetic – from 41.3 to 72.3% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ), culture (Bactec MGIT960) – from 44.0 to 67.5% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ). The greatest enhancement of diagnostic effectiveness was achieved in the specimens of bronchoalveolar lavage and bronchial lavage – from 33.3 to 71.1% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ) and in brush biopsy specimens – from 25.6 to 57.6% ( $p_{\chi^2} < 0.01$ ).

**Key words:** bronchoscopy, bronchobiopsy, navigation, rEBUS, tuberculosis, mycobacteriosis, microbiological methods

**For citations:** Shabalina I. Yu., Zaytseva A. S., Popova A. I., Larionova E. E., Lovacheva O. V., Ergeshov A. E. Bronchoscopic biopsies with radial endobronchial ultrasonographic navigation in the diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with peripheral lung masses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 25-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-25-34>

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

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

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) позволило улучшить выявление периферических образований (ПО) легких, что используется для скрининга периферического рака легкого [2] и диагностики туберкулеза легких. Особую когорту представляют пациенты с диагнозом туберкулеза, имеющие по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, код A16.0 «Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований» и A16.1 «Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований», которым, как правило, назначают химиотерапию по I режиму из-за отсутствия данных о лекарственной устойчивости возбудителя, да и этиология процесса остается неverifiedифицированной [6]. При этом в России лишь за один год (2018-2019 гг.) среди впервые выявленных больных туберкулезом выросла частота случаев множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с 55,3 до 56,7% [4]. Существует проблема диагностики и нетуберкулезного микобактериоза легких, в частности узелковой его формы, так как его проявления, фиксируемые при КТ ОГК, не отличаются от таковых при туберкулезе: это инфильтраты в 32,2% наблюдений, единичные или множественные округлые тени/очаги в 21,1% наблюдений [1]. При рентгенсиндроме «округлая тень» идентификация возбудителя нетуберкулезного микобактериоза легких в материале бронхоскопии (бронхиальном смыве – БС или бронхоальвеолярном лаваже – БАЛ) составляет от 14,1 до 54,0% [22], при этом наиболее часто (до 71,0%) выявляются микобактерии вида *M. avium* или *MAC* [5]. Бронхоскопия с биопсиями позволяет получить материал из легочной ткани, но ее эффективность в значительной степени зависит от точности навигации на очаг поражения. Бронхоскопия с навигацией радиальной эндобронхиальной ультрасонографией (рЭБУС) внедрена в медицинскую практику с 2002-2004 гг. и используется для определения бронхов, по которым биопсийный инструмент в наилучшей позиции достигнет очага поражения в легком [7, 13-15]. Сравнение публикаций из стран с высоким бременем туберкулеза показало, что диагностическая эффективность микробиологических и морфологических методов повышается при использовании бронхобиопсий (БАЛ и трансbronхиальная биопсия легких – ТББЛ), выполненных при рЭБУС-навигации до 77,6-80,8% [9] по сравнению с 35,6-58,5% при классическом исполнении

биопсий [16, 20]. Lin S. M. et al. [17, 18] сравнили результаты выявления возбудителя туберкулеза в бронхобиоптатах у пациентов с ПО легких: диагностическая эффективность по БАЛ в группе с рЭБУС-навигацией была статистически значимо выше, чем при классическом исполнении: по выявлению кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) при бактериоскопии – 30,4% против 9,3%;  $p = 0,01$  [OR 4,25; 95%-ный ДИ 1,31-13,78]; по выявлению ДНК МБТ – 89,3% против 65,1%;  $p = 0,006$  [OR 4,46; 95%-ный ДИ 1,56-12,81]; по культуральному исследованию – 67,9% против 46,5%;  $p = 0,041$  [OR 2,43; 95%-ный ДИ 1,07-5,53]. В другом исследовании диагностическая эффективность бронхобиопсий, полученных при рЭБУС-навигации вместе с электромагнитной навигацией, по верификации туберкулеза составила 67,9% у пациентов с ПО легких и отсутствием возбудителя туберкулеза в мокроте [12]. Среди пациентов с ПО легких инфекционного генеза частота выявления нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) может достигать 25,6% при бронхоскопии с рЭБУС-навигацией [19, 22]. Успехи по борьбе с туберкулезом в РФ привели не только к снижению заболеваемости, но и к изменению форм выявляемого туберкулеза в сторону минимизации рентгенологических проявлений при отсутствии бактериовыделения, что повышает актуальность использования бронхоскопических методов с навигацией в диагностическом процессе.

Цель исследования: оценить эффективность диагностики туберкулеза и микобактериозов в материале бронхобиопсий, полученных при рЭБУС-навигации, у пациентов с ПО легких без бактериовыделения.

## Материалы и методы

В ретроспективном когортном сравнительном исследовании проанализированы данные 179 пациентов с ПО легких, которым в результате обследования установлен диагноз туберкулеза или микобактериоза легких и которым на этапе обследования проведена диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий в отделении эндоскопии Центра диагностики и реабилитации органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2015 по 2019 г. Критериями включения в исследование также являлись: отрицательные результаты 3-кратного исследования мокроты на КУМ и ДНК микобактерий туберкулезного комплекса и НТМБ; наличие информированного согласия пациента на проведение обследования. Критерии невключения

в исследование: ВИЧ-инфекция, онкологические процессы в легких.

Проведено обследование пациентов в следующем объеме: сбор анамнеза, физикальное обследование, клинико-лабораторные исследования крови, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты на КУМ, ДНК МБТ/НТМБ, КТ ОГК, спирометрия, электрокардиография. Пациентам выполнена видеобронхоскопия под местной анестезией или наркозом по общепринятой методике [8].

Исследования проведены в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании решения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». В зависимости от выбора навигационных методик больные разделены на две группы: группа 1 – при проведении бронхобиопсий использована рЭБУС-навигация и группа 2 – применена классическая методика выполнения биопсий с предварительной навигацией по данным КТ ОГК.

Возрастные и гендерные характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. В группу 1 включено 93 пациента (50 женщин, 43 мужчины), в группу 2 – 86 пациентов (54 женщины, 32 мужчины). Статистически значимых различий по гендерным и возрастным показателям между группами не установлено. Также были сопоставимы максимальные размеры и виды патологических образований, визуализированных при КТ ОГК, в обеих группах (табл. 1, 2).

Таким образом группы были сопоставимы по ряду основных признаков, что позволило сравнить два вида навигации при бронхоскопии.

#### *Предварительный анализ КТ ОГК в обеих группах*

Перед выполнением бронхологического обследования по аксиальным срезам КТ ОГК определялись следующие данные: «зоны интереса», содержащие патологическое(ие) образование(я) (рис. 1): локализация на уровне сегмента/субсегмента легкого; бронхи – сегментарный, по возможности субсегментарный и даже субсубсегментарный, ведущие к ПО легкого.

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп по полу, возрасту, типам и размерам периферических образований в легких

**Table 1.** Characteristics of the studied groups by gender, age, types and sizes of peripheral masses in the lungs

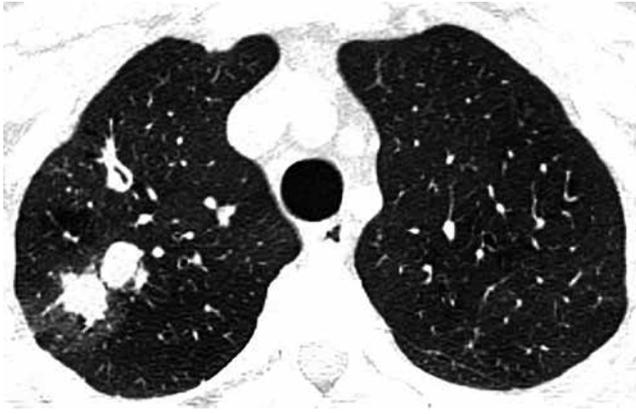
Параметр	Группа 1	Группа 2	$\chi^2$
Число пациентов, абс.	93	86	NA
Муж/жен, абс.	43/50	32/54	> 0,05
Средний возраст, муж/жен лет	39,62 ± 0,18 / 36,52 ± 0,08	33,44 ± 0,08 / 35,90 ± 0,02	> 0,05
Тип и средний максимальный размер* ПО по данным КТ ОГК			
«инфильтрат» мм	32,86 ± 0,01	32,09 ± 0,12	> 0,05
«округлая тень» мм	21,81 ± 0,02	19,68 ± 0,08	> 0,05
«очаг» мм	8,95 ± 0,01	9,43 ± 0,01	> 0,05

*Примечание:* \* – максимальный размер ПО легких по данным КТ ОГК, измерен в каждом отдельном случае с помощью функции «линейка» в программе просмотра файлов DICOM

**Таблица 2.** Рентгенологическая характеристика ПО легких по данным КТ ОГК в группах исследования

**Table 2.** X-ray characteristics of lung peripheral lesions to chest CT data in the study groups

Параметр	Группа 1, n = 93, абс. (%)	Группа 2, n = 86, абс. (%)	$\chi^2$
Локализация ПО			
В верхней доле	65 (69,9)	64 (74,4)	> 0,05
В нижней доле	22 (23,7)	18 (20,9)	> 0,05
Правое легкое	53 (57,0)	54 (62,8)	> 0,05
Левое легкое	29 (31,2)	24 (27,9)	> 0,05
Оба легких	11 (11,8)	8 (9,3)	> 0,05
Характеристика ПО			
Одиночные	51 (54,8)	55 (64,0)	> 0,05
Множественные	42 (45,2)	31 (36,0)	> 0,05
Инфильтраты	44 (47,3)	41 (47,7)	> 0,05
Округлые тени/туберкулемы	43 (46,2)	34 (39,5)	> 0,05
Очаговые изменения	6 (6,5)	11 (12,8)	> 0,05
Наличие распада	23 (24,7)	22 (25,6)	> 0,05



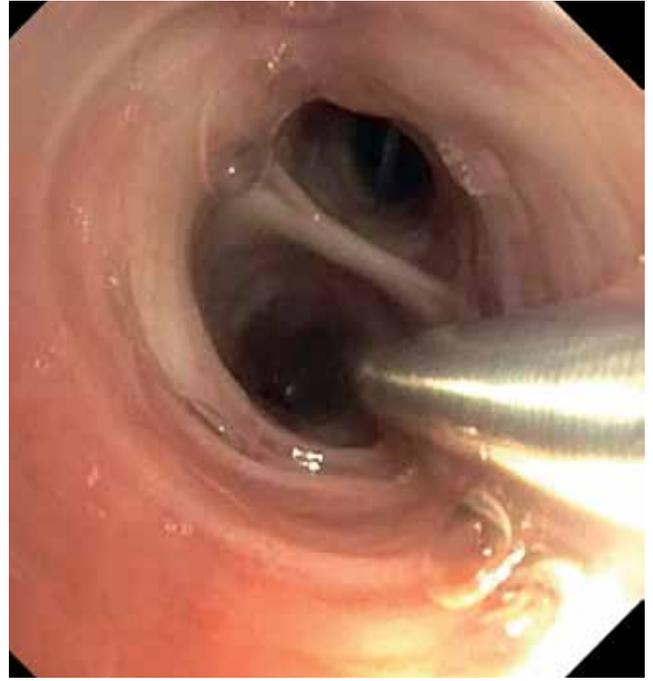
**Рис. 1.** Аксиальный срез КТ ОГК (легочное окно) пациента М. (27 лет) с впервые выявленными изменениями легких, с отрицательными результатами микроскопии мокроты на микобактерии туберкулеза. В верхушечном сегменте верхней доли правого легкого S<sub>1</sub>, 2 округлых тени (туберкулема) солидной плотности размером 11 × 12 мм с очагами отсева

**Fig. 1.** Axial chest CT scan (lung window) of patient M. (27 years old) with newly diagnosed lung changes and negative results of sputum microscopy for *Mycobacterium tuberculosis*. In the apex segment of the upper lobe of the right lung S<sub>1</sub>, 2 rounded shadows (tuberculoma) of solid density 11×12 mm in size with seeding foci are visualized

Характеристики и расположение ПО по данным КТ ОГК в группах 1 и 2 представлены в табл. 2. Основными рентгенологическими синдромами были: «инфильтраты», в группе 1 – 47,3% (44/93), в группе 2 – 47,7% (41/86); «округлые тени», в группе 1 – 46,2% (43/93), в группе 2 – 39,5% (34/86) случаев соответственно. Между группами не выявлено статистически значимых различий по частоте синдромов, локализации, наличию распада у пациентов ( $p > 0,05$ ).

*Техника выполнения радиальной эндобронхиальной ультрасонографии*

Навигация рЭБУС проводилась эндобронхиальными высокочастотными мини-зондами (Olympus UM-S20-17R, Olympus Corp, Tokyo, Japan) радиального сканирования диаметром 1,4 мм, подключенными с помощью передающего привода к эндоскопическому ультразвуковому центру Olympus EU M1 (Olympus Corp, Tokyo, Japan). Видеобронхоскопия выполнялась через дыхательные пути в условиях местной анестезии с орошением носоглотки 10%-ным раствором лидокаина либо через тубус 12 ригидного бронхоскопа Storz при внутривенной анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией. После введения видеобронхоскопа (использовались модели с внешним диаметром от 4,0 до 5,2 мм) в нижние дыхательные пути, через его рабочий канал (2,0 мм), проводился радиальный мини-зонд с частотой сканирования 12-20 МГц и под визуальным контролем заводился поочередно в бронхи – «зоны интереса», опреде-



**Рис. 2.** Эндофото пациента М. При бронхоскопии высокой четкости бронхов S<sub>1</sub> правого легкого. Эндоскопическая картина субсегментарных бронхов RB1a: RB1aia (на 1 ч), RB1aiβ (на 12 ч). Радиальный минизонд введен в устье RB1aia (на 5 ч)

**Fig. 2.** Endophoto of patient M. High-definition bronchoscopy of the bronchi S<sub>1</sub> of the right lung. Endoscopic visualization of RB1a subsegmental bronchi: RB1aia (1 o'clock position), RB1aiβ (12 o'clock position). Radial mini-probe inserted into the RB1aia mouth (5 o'clock position)

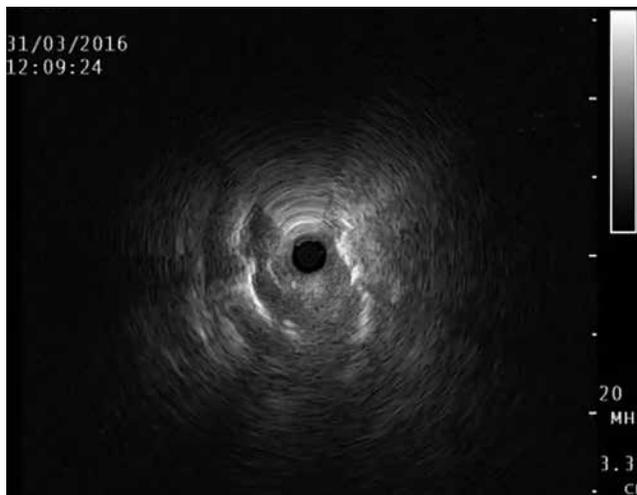
ленные по КТ ОГК (рис. 2). Поиск образования осуществлялся путем поступательного продвижения радиального мини-зонда в периферические бронхи до получения ультразвукового изображения ПО на мониторе (рис. 3). Далее проводилась оценка эхо-характеристик образования (рис. 3), визуально фиксировался субсегментарный, по возможности субсубсегментарный, бронх, по которому достигнуто наилучшее положение зонда по отношению к патологическому образованию (центральное или прилежащее), при удалении зонда измерялось расстояние от дистальной «точки» мини-зонда внутри образования до выведения его в визуально фиксируемый бронх, чтобы использовать эти данные при последующем проведении биопсийных инструментов (рис. 4). Методика предложена Chung Y. H. et al. (2007) [10] и часто применяется [12, 21].

*Характеристика биопсий*

Каждому пациенту при бронхоскопии как минимум выполнены одна жидкостная биопсия (БАЛ или БС) и одна тканевая биопсия (ТББЛ или браш-биопсия).

*Лабораторная диагностика биоптатов*

Комплексное микробиологическое исследование всех биоптатов, полученных при бронхоскопии, включало: люминесцентную микроскопию,



**Рис. 3.** Ультразвуковая сканограмма рЭБУС пациента М. Зонд расположен в центре образования с прерывистой гиперэхогенной границей гомогенной эхоструктуры, частота сканирования 20 МГц

**Fig. 3.** Ultrasound rEBUS scan of patient M. The probe is located in the center of the formation with an intermittent hyperechoic border of the homogeneous echo structure, the scanning frequency is 20 MHz

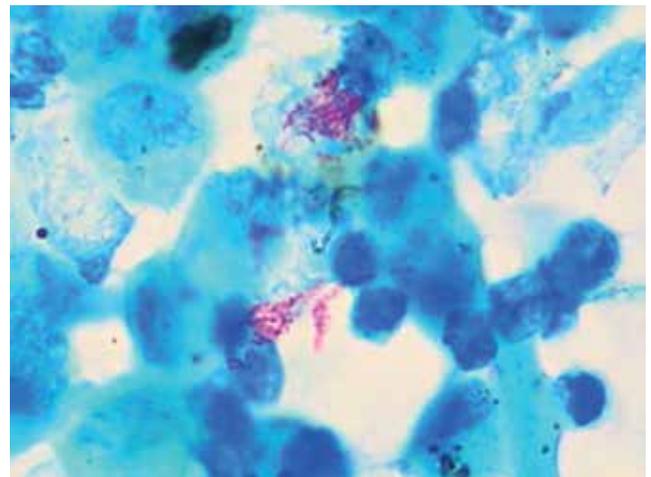


**Рис. 4.** Введение цитологической щетки (браш-биопсия) в субсегментарный бронх RB<sup>1</sup>a<sub>iiid</sub>, определенный как при рЭБУС-навигации

**Fig. 4.** Insertion of a cytological brush (brush biopsy) into the RB<sup>1</sup>a<sub>iiid</sub> subsegmental bronchus, defined as in rEBUS navigation

молекулярно-генетические методы (МГМ): ПЦР в реальном времени на наличие ДНК *Mycobacterium tuberculosis* (Синтол, Россия) и ДНК-стрипы (Geno Type *Mycobacterium* CM/AS Hain Lifescience, Германия) для видовой идентификации НТМБ; культивирование в системе Вастес MGIT-960 (BD, США). Материал БАЛ, БС, браш-биопсии и ТББЛ направлялся на цитологическое исследование с окраской по Романовскому – Гимзе в модификации Папенгейма и с окраской по Цилю – Нильсену для выяв-

ления КУМ (рис. 5). Материал ТББЛ дополнительно отправлялся на гистологическое исследование.



**Рис. 5.** Цитограмма БАЛ пациента М. На фоне альвеолярных макрофагов (цитоплазма которых окрашена в сине-голубой цвет, ядра фиолетового цвета) имеется скопление кислотоустойчивых бактерий (красный цвет). Окраска по Цилю – Нильсену, увеличение ×100. При культуральном исследовании БАЛ получен рост *M. tuberculosis*

**Fig. 5.** BAL cytogram of patient M. Against the background of alveolar macrophages (the cytoplasm of which is blue, the nuclei are purple), there is an accumulation of acid-fast bacteria (red). Stained by Ziehl-Nelsen, × 100; BAL culture showed the growth of *M. tuberculosis*

**Статистические методы:** для сравнения данных между группами применялся критерий Пирсона  $\chi^2$  или двусторонний точный тест Фишера (ТТФ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для расчета 95%-ного доверительного интервала использован метод Вильсона [3].

### Результаты исследования

Диагностическая бронхоскопия с комплексом биопсий в условиях местной анестезии выполнена 168 (93,9%) пациентам, в условиях наркоза – 11 (6,1%). В группах не возникло клинически значимых осложнений, связанных с проведением самой бронхоскопии, анестезиологического пособия, рЭБУС-навигации, биопсийных вмешательств.

В группе 1 ПО было достигнуто при рЭБУС у 88,17% (82/93) пациентов (95%-ный ДИ 80,05-93,27%). При этом у 89,0% (73/82) пациентов (95%-ный ДИ 80,44-94,12%) на мониторе зафиксировано центральное положение зонда по отношению к образованию (наилучшая позиция для выполнения биопсии), прилежащее положение зонда – у 11,0% (9/82). При навигации не обнаружено ПО у 11,8% (11/93) пациентов (95%-ный ДИ 6,73-19,95%), что не явилось препятствием для выполнения биопсий из «зоны интереса». Так, БАЛ

оказался эффективным по выявлению возбудителя туберкулеза у 3/11 пациентов.

После всех этапов обследования диагноз установлен у всех 179 пациентов обеих групп: у 158 (88,3%) – это был туберкулез легких, у 21 (11,7%) – микобактериоз. В группе 1 туберкулез был у 89,2% (83/93) пациентов, в группе 2 – у 87,2% (75/86) пациентов ( $p_{\chi^2} > 0,05$ ). В группе 1 микобактериоз был у 10,8% (10/93), в группе 2 – у 12,8% (11/86) пациентов ( $p_{\text{ТТФ}} > 0,05$ ).

Для установления диагноза микобактериоза было достаточно определения НТМБ в образце материала, полученном при бронхоскопии или в операционном материале в сочетании с выявлением гранулематозного воспаления в легочной ткани в соответствии с диагностическими критериями Американского торакального, Европейского респираторного обществ, Европейской ассоциации клинической микробиологии и инфекционных заболеваний и Американского общества инфекционных болезней (2020) [11]. Установление диагноза туберкулеза проводилось согласно Федеральным клиническим рекомендациям [6].

*Эффективность диагностики по бронхобиоптатам*

В объединенной группе (1 + 2 группы) верификация по бронхобиоптатам диагноза туберкулеза составила 67,1% (106/158), микобактериоза – 61,9% (13/21) пациентов. При сравнительном анализе по группам отмечено, что среди больных туберкулезом в группе 1 диагноз по бронхобиопсиям верифицирован статистически значимо чаще – в 81,9% (68/83) случаев, чем в группе 2 – в 50,7% (38/75) ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ). Среди больных с микобактериозом в группе 1 диагноз по бронхобиопсиям верифицирован в группе 1 у 80,0% (8/10) пациентов, в группе 2 этот результат был значительно ниже – у 45,5% (5/11) пациентов, хотя статистически значимая разница не достигнута ( $p_{\text{ТТФ}} > 0,05$ ), что, вероятно, является следствием недостаточной численности пациентов с этим диагнозом в группах.

В данном исследовании у пациентов с туберкулезом не верифицирован диагноз на этапе бронхоскопии с биопсией в группе 1 у 15 пациентов, в

группе 2 – у 37 пациентов, так как лабораторные результаты бронхобиопсий были неинформативны или сомнительны. Хирургическая диагностика выполнена у 3/15 пациентов группы 1 и 9/37 пациентов группы 2, еще у 12/15 пациентов группы 1 и у 28/37 пациентов группы 2 диагноз туберкулеза установлен на основании клинического консенсуса (результаты кожных проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, анамнеза, данных о контакте с больным туберкулезом, рентгенологической картины, сведений о приеме препаратов, влияющих на иммунный статус), а затем подтвержден результатами противотуберкулезной терапии.

В данном исследовании у пациентов с микобактериозом не был поставлен диагноз на этапе бронхоскопии с биопсией в группе 1 у 2 пациентов, в группе 2 – у 6 пациентов, у всех 8 пациентов успешно выполнена хирургическая диагностика.

Эффективность микробиологических методов диагностики туберкулеза в материале бронхобиопсий представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, статистически значимые лучшие результаты получены в группе 1 по сравнению с группой 2 при следующих методах: люминесцентная микроскопия, микроскопия с окрашиванием по Цилю – Нильсену (КУМ+), МГМ (ДНК МБТ+), посев в системе Bactec MGIT 960 (рост *M. tuberculosis*). У 31,3% (26/85) пациентов группы 1 возбудитель туберкулеза выявлен в бронхобиоптатах всеми методами (микроскопия, МГМ и посев), что статистически значимо превышало аналогичный показатель в группе 2. Выявление возбудителя туберкулеза хотя бы одним методом в группе 1 отмечено в 80,7% наблюдений по сравнению с 49,3% в группе 2 ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

У 2 пациентов (по 1 в каждой группе) не выявлен возбудитель туберкулеза или его ДНК ни в одном из бронхобиоптатов, но в материале ТББЛ при цитологическом и гистологическом исследовании обнаружено гранулематозное воспаление с казеозным некрозом. В дальнейшем диагноз туберкулеза подтвержден результатами лечения.

Эффективность выявления возбудителей микобактериозов различными лабораторными методами

**Таблица 3. Сравнительный анализ эффективности различных микробиологических методов выявления возбудителя туберкулеза в материале бронхобиопсий у пациентов групп 1 и 2**

**Table 3. Comparative analysis of the effectiveness of various microbiological methods for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in bronchobiopsy specimens in patients of groups 1 and 2**

Лабораторные методы	Группа 1, n = 83		Группа 2, n = 75		$p_{\chi^2}$
	абс.	%	абс.	%	
Люминесцентная микроскопия КУМ+	25	30,1	11	14,7	< 0,05
Микроскопии с окраской по Цилю – Нильсену КУМ +	41	49,4	11	14,7	< 0,01
Молекулярно-генетические методы ДНК МБТ +	60	72,3	31	41,3	< 0,01
Культуральные методы. Рост <i>M. tuberculosis</i>	56	67,5	33	44,0	< 0,01
Выявление возбудителя ТБ всеми методами (микроскопия, МГМ и посев)	26	31,3	9	12,0	< 0,01
Выявление возбудителя ТБ хотя бы одним из вышеуказанных методов	67	80,7	37	49,3	< 0,01

в материале бронхобиопсий у пациентов групп 1 и 2 представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, основным методом выявления возбудителей микобактериоза в материале бронхобиопсий (объединенной 1 + 2 группы) являлся метод посева в системе Bactec MGIT 960 в 61,9% (13/21) наблюдений, МГМ – в 42,9% (9/21). Статистически значимой разницы по эффективности диагностики микобактериозов разными лабораторными методами в группах 1 и 2 не было.

Микобактериоз был вызван среди 21 пациента (объединенной 1 + 2 группы) *M. avium* – у 11, *M. kansasii* – у 6 и *M. xenopi* – у 4, то есть чаще всего это были *M. avium* 52,4%.

Эффективность выявления возбудителя туберкулеза при различных видах бронхобиопсий и лабораторных методов приведена в табл. 5.

Данные табл. 5 демонстрируют статистически значимую более высокую эффективность верификации туберкулеза в группе 1 по сравнению с группой 2 для таких сочетаний, как БАЛ или БС / микробиологическое исследование ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ) и браш-биопсия / цитологическое исследование ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

При диагностике микобактериозов по таким же критериям бронхобиопсии / лабораторного метода различий между группами 1 и 2 не выявлено, что может быть связано с малой выборкой в группах.

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что использование рЭБУС-навигации при проведении

биопсий во время бронхоскопии у пациентов с ПО легких, обусловленными туберкулезом, статистически значимо улучшает их диагностику за счет этиологической верификации. В исследовании у пациентов с ПО легких, визуализированными по КТ ОГК и обусловленными микобактериальной инфекцией при отсутствии возбудителя в мокроте, получены следующие данные:

- эффективность верификации туберкулеза по материалу бронхобиопсий, полученных при бронхоскопии, составила 67,1% (106/158 пациентов), микобактериоза – 61,9% (13/21 пациентов);
- использование рЭБУС-навигации при проведении биопсии во время бронхоскопии статистически значимо повышает эффективность диагностики до 81,9% (68/83) против 50,7% (38/75),  $p_{\chi^2} < 0,01$ , в сравнении с классическим выполнением бронхобиопсий при предварительной навигации по КТ ОГК;
- рЭБУС-навигация является безопасной методикой, обеспечивающей в 88,2% случаев точное позиционирование ПО для выполнения биопсии;
- бронхобиоптаты, полученные при рЭБУС-навигации, обеспечивают повышение эффективности микробиологической диагностики возбудителя туберкулеза: методом микроскопии с 14,7 до 49,4% ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ), молекулярно-генетическим методом – с 41,3 до 72,3% ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ) и культуральным методом – с 44,0 до 67,5% ( $p_{\chi^2} < 0,01$ );
- наиболее высокая эффективность диагностики туберкулеза при использовании рЭБУС-навигации отмечена при сочетании

**Таблица 4. Сравнительный анализ эффективности различных микробиологических методов выявления возбудителей микобактериоза в материале бронхобиопсий у пациентов групп 1 и 2**

**Table 4. Comparative analysis of the effectiveness of various microbiological methods for detecting causative agents of mycobacteriosis in bronchobiopsy specimens in patients of groups 1 and 2**

Диагностический метод	Группа 1, n = 10		Группа 2, n = 11		$P_{\text{ТТФ}}$
	абс.	%	абс.	%	
Люминесцентная микроскопия КУМ+	5	50,0	3	27,3	> 0,05
Микроскопия с окраской по Цилю – Нильсену КУМ +	4	40,0	1	9,1	> 0,05
Молекулярно-генетические методы	5	50,0	4	36,4	> 0,05
Культуральные методы. Рост НТМБ	7	70,0	6	54,5	> 0,05
Выявление НТМ одновременно всеми методами (микроскопия, МГМ и посев)	4	40,0	2	18,2	> 0,05

**Таблица 5. Эффективность диагностики туберкулеза при использовании разных бронхобиопсий и лабораторных методов у пациентов 1 и 2 групп**

**Table 5. The effectiveness of tuberculosis diagnosis using different bronchobiopsies and laboratory methods in patients of groups 1 and 2**

Бронхобиопсии / лабораторный метод	Эффективность диагностики ТБ						$P_{\chi^2}$
	группа 1			группа 2			
	абс.	%	всего	абс.	%	всего	
БАЛ или БС / микробиологическое исследование	54	71,1	76	25	33,3	75	< 0,01
Браш-биопсия / цитологическое исследование	38	57,6	66	11	27,5	40	< 0,01
ТБЛ / цитологическое исследование	7	35,0	20	2	22,2	9	> 0,05
ТБЛ / гистологическое исследование	9	45,0	20	2	22,2	9	> 0,05

БАЛ или БС и микробиологического исследования (71,1% против 33,3%,  $p_{\chi^2} < 0,01$ ), а также браш-биопсии и цитологического исследования (57,6% против 27,5%,  $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

*Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0019 «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях».*

*The research was carried out within the framework of the research project No. 0515-2019-0019 on Multidisciplinary Approach to Diagnosis, Differential Diagnosis of Tuberculosis and other Respiratory Diseases in Modern Conditions.*

**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. Владимирова Е. Б., Шмелев Е. И., Зайцева А. С. и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 11. – С. 31-36. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000306.
2. Гомболевский В. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Николаев А. Е., Барчук А. А., Морозов С. П. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого // *Туб. и болезни легких*. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>.
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. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // *Туб. и болезни легких*. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-18. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
5. Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н. Мониторинг видовой разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов генотипе Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) // *Туб. и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54-59.
6. Туберкулез у взрослых / под ред. Васильева И. А., Баласанянц Г. С., Борисов С. Е., Бурмистрова И. А., Валиев Р. Ш., Ваниев Э. В., Вахрушева Д. В., Веселова Е. И., Воронин Е. Е., Зимина В. Н., Иванова Д. А., Казимирова Н. Е., Каминский Г. Д., Корниенко С. В., Краснов В. А., Кульчавеня Е. В., Ловачева О. В., Марьяндышев А. О., Мордык А. В., Морозова Т. И. и др. Клинические рекомендации 2020, М., 121 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42593525>.
7. Atkins N. K., Marjara J., Kaifi J. T., Kunin J. R., Saboo S. S., Davis R. M., Bhat A. P. Role of computed tomography-guided biopsies in the era of electromagnetic navigational bronchoscopy: a retrospective study of factors predicting diagnostic yield in electromagnetic navigational bronchoscopy and computed tomography biopsies // *J. Clin. Imaging Sci.* – 2020. – № 10. – P. 33. doi: 10.25259/JCIS\_53\_2020.
8. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Du Rand I. A. et al. // *Thorax*. – 2013. – № 68. – P. i1-i44. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>.
9. Chan A., Devanand A., Low S. Y., Koh M. S. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting // *BMC Pulm Med.* – 2015. – № 15. – P. 90.
10. Chung Y. H., Lie C. H., Chao T. Y. et al. Endobronchial ultrasonography with distance for peripheral pulmonary lesions // *Respir. Med.* – 2007. – № 101. – P. 738-745. 10.1016/j.rmed.2006.08.014.
11. Daley C. L., Jonathan M. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. e1-e36. DOI: 10.1093/cid/ ciaa241.
12. Gu Y., Wu C., Yu F. et al. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 20. – P. 567. doi: 10.21037/atm.2019.09.37. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
13. Herth F. J., Ernst A., Becker H. D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 20. – P. 972-974.
1. Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Zaytseva A.S. et al. Non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis - diagnostic possibilities in the practice of a pulmonologist. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2019, vol. 91, no. 11, pp. 31-36. (In Russ.) doi:10.26442/00403660.2019.11.000306.
2. Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., Nikolaev A.E., Barchuk A.A., Morozov S.P. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 61-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>.
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. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-18. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
5. Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 54-59. (In Russ.)
6. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V., Vakhrusheva D.V., Veselova E.I., Voronin E.E., Zimina V.N., Ivanova D.A., Kazimirova N.E., Kaminskiy G.D., Kornienko S.V., Krasnov V.A., Kulchavenya E.V., Lovacheva O.V., Maryandyshv A.O., Mordyk A.V., Morozova T.I. et al., eds. 2020, Moscow, 121p. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42593525>.
7. Atkins N.K., Marjara J., Kaifi J.T., Kunin J.R., Saboo S.S., Davis R.M., Bhat A.P. Role of computed tomography-guided biopsies in the era of electromagnetic navigational bronchoscopy: a retrospective study of factors predicting diagnostic yield in electromagnetic navigational bronchoscopy and computed tomography biopsies. *J. Clin. Imaging Sci.*, 2020, no. 10, pp. 33. doi: 10.25259/JCIS\_53\_2020.
8. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Du Rand I. A. et al. *Thorax*, 2013, no. 68, pp. i1-i44. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203618>.
9. Chan A., Devanand A., Low S.Y., Koh M.S. Radial endobronchial ultrasound in diagnosing peripheral lung lesions in a high tuberculosis setting. *BMC Pulm Med.*, 2015, no. 15, pp. 90.
10. Chung Y.H., Lie C.H., Chao T.Y. et al. Endobronchial ultrasonography with distance for peripheral pulmonary lesions. *Respir. Med.*, 2007, no. 101, pp. 738-745. 10.1016/j.rmed.2006.08.014.
11. Daley C.L., Jonathan M. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 4, pp. e1-e36. doi: 10.1093/cid/ ciaa241.
12. Gu Y., Wu C., Yu F. et al. Application of endobronchial ultrasonography using a guide sheath and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of atypical bacteriologically-negative pulmonary tuberculosis. *Ann. Transl. Med.*, 2019, vol. 7, no. 20, pp. 567. doi: 10.21037/atm.2019.09.37. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
13. Herth F.J., Ernst A., Becker H.D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur. Respir. J.*, 2002, no. 20, pp. 972-974.

14. Kuo C. H., Lin S. M., Lee K. Y. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2014. - № 45. - P. 894-898. doi: 10.1093/ejcts/ezt472.
15. Kurimoto N., Miyazawa T., Okimasa S., Maeda A., Oiwa H., Miyazu Y. et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically // *Chest.* - 2004. - № 126. - P. 959-965. doi: 10.1378/chest.126.3.959.
16. Lai R. S., Lee S. S., Ting Y. M., Wang H. C., Lin C. C., Lu J. Y. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis // *Respir. Med.* - 1996. - Vol. 90, № 3. - P. 139-143.
17. Lin S. M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography for pulmonary tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2009. - Vol. 138, № 1. - P. 179-184. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.04.004.
18. Lin S. M., Ni Y. L., Kuo C. H., Lin T. Y., Wang T. Y., Chung F. T., Kuo H. P. Endobronchial ultrasound increases the diagnostic yields of polymerase chain reaction and smear for pulmonary tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2010. - Vol. 139, № 6. - P. 1554-1560.
19. Minezawa T. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study // *BMC Med. Imaging.* - 2015. - № 15. - P. 21. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
20. Mondoni M., Repossi A., Carlucci P., Centanni S., Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis // *Int. J. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 64. - P. 27-37. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008.
21. Moon S. M., Choe J., Jeong B. H., Um S. W., Kim H., Kwon O. J., Lee K. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. - 2019. - Vol. 82, № 4. - P. 319-327. doi: 10.4046/trd.2018.0082.
22. Yeonsek O., Byung W. J., Jhingook K., Hee J. H., Nam Y. L. Characteristics and outcomes of surgically resected solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infections // *J. Clin. Med.* - 2019. - Vol. 8, № 11. - P. 1898. DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA2925.
14. Kuo C.H., Lin S.M., Lee K.Y. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and brushing: a comparative evaluation for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2014, no. 45, pp. 894-898. doi: 10.1093/ejcts/ezt472.
15. Kurimoto N., Miyazawa T., Okimasa S., Maeda A., Oiwa H., Miyazu Y. et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest*, 2004, no. 126, pp. 959-965. doi: 10.1378/chest.126.3.959.
16. Lai R.S., Lee S.S., Ting Y.M., Wang H.C., Lin C.C., Lu J.Y. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis. *Respir. Med.*, 1996, vol. 90, no. 3, pp. 139-143.
17. Lin S.M. et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography for pulmonary tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2009, vol. 138, no. 1, pp. 179-184. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.04.004.
18. Lin S.M., Ni Y.L., Kuo C.H., Lin T.Y., Wang T.Y., Chung F.T., Kuo H.P. Endobronchial ultrasound increases the diagnostic yields of polymerase chain reaction and smear for pulmonary tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, vol. 139, no. 6, pp. 1554-1560.
19. Minezawa T. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med. Imaging*, 2015, no. 15, pp. 21. doi: 10.1186/s12880-015-0060-5.
20. Mondoni M., Repossi A., Carlucci P., Centanni S., Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, pp. 27-37. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.008.
21. Moon S.M., Choe J., Jeong B.H., Um S.W., Kim H., Kwon O.J., Lee K. Diagnostic performance of radial probe endobronchial ultrasound without a guide-sheath and the feasibility of molecular analysis. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2019, vol. 82, no. 4, pp. 319-327. doi: 10.4046/trd.2018.0082.
22. Yeonsek O., Byung W.J., Jhingook K., Hee J.H., Nam Y.L. Characteristics and outcomes of surgically resected solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infections. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 11, pp. 1898. doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA2925.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

**Шабалина Ирина Юрьевна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов  
дыхания, врач-эндоскопист.  
E-mail: bronholog@yandex.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5385-1808>

**Зайцева Анна Сергеевна**

кандидат медицинских наук, заведующая  
4-м терапевтическим отделением отдела  
дифференциальной диагностики туберкулеза легких  
и экстракорпоральных методов лечения, врач-пульмонолог.  
E-mail: anyasyuls@yandex.ru

**Попова Анна Игоревна**

заведующая клинико-диагностической лабораторией Центра  
диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания.  
E-mail: kdl@ctri.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7218-1555>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Irina Yu. Shabalina**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Researcher at Center for Respiratory Diseases  
Diagnostics and Rehabilitation, Endoscopist.  
Email: bronholog@yandex.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5385-1808>

**Anna S. Zaytseva**

Candidate of Medical Sciences, Head of the 4th Therapeutic  
Unit of the Department for Differential Diagnosis  
of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods  
of Treatment, Pulmonologist.  
Email: anyasyuls@yandex.ru

**Anna I. Popova**

Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of Center  
for Respiratory Diseases Diagnostics and Rehabilitation.  
Email: kdl@ctri.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7218-1555>

**Ларионова Елена Евгеньевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник отдела микробиологии.  
E-mail: [larioнова\\_lena@mail.ru](mailto:larioнова_lena@mail.ru)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>

**Ловачева Ольга Викторовна**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр фтизиопульмонологии и инфекционных  
заболеваний»,  
доктор медицинских наук, профессор, главный научный  
сотрудник отдела дифференциальной диагностики и  
лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.  
E-mail: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru)  
ORCID:0000-0002-3091-4677

**Эргешов Атаджан Эргешович**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
E-mail: [a.ergeshov@ctri.ru](mailto:a.ergeshov@ctri.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-927>

**Elena E. Larioнова**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Microbiological Department.  
Email: [larioнова\\_lena@mail.ru](mailto:larioнова_lena@mail.ru)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>

**Olga V. Lovacheva**

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Chief Researcher of Department for Differential  
Diagnostics and Treatment of Tuberculosis  
and Concurrent Infections.  
Email: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru)  
ORCID:0000-0002-3091-4677

**Atadzhan E. Ergeshov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Email: [a.ergeshov@ctri.ru](mailto:a.ergeshov@ctri.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-927>

Поступила 26.02.2021

Submitted as of 26.02.2021



## Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией

Л. Г. ГОРИНА<sup>1</sup>, Н. А. КРЫЛОВА<sup>2</sup>, И. В. РАКОВСКАЯ<sup>1</sup>, С. А. ГОНЧАРОВА<sup>1</sup>, О. И. БАРХАТОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Причиной неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА) у детей и снижения эффективности стандартных схем терапии может являться недооценка инфекционного фактора.

**Цель:** изучение особенностей течения и лечения микоплазменной инфекции, совершенствование методов контроля терапии при БА у детей раннего, дошкольного возраста.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 320 детей, больных БА, в возрасте от 1 до 7 лет. В работе использовали *Mycoplasma pneumoniae* (FH), *Mycoplasma hominis* (H-34), *Ureaplasma urealyticum* (8-й серотип), *Mycoplasma fermentans* (PG18) и *Mycoplasma arthritidis* (PG6), которые выращивали на жидкой среде, используемой для культивирования микоплазм и уреоплазм. Для выделения ЦИК из проб сыворотки крови использовали метод преципитации их 3,5%-ным полиэтиленгликолем (ПЭГ, 6 000 Да), для идентификации антигенов микоплазм использовали РАГА, реакцию РИФ, ДНК клеток микоплазм выявляли методом ПЦР с диагностическими наборами «Интер-ЛабСервис». Изучены данные 47 пациентов с длительной антигемией микоплазм до и через 1,5-3 мес. после курса азитромицина.

**Результаты.** Лабораторное исследование 320 проб сыворотки крови детей с БА показало, что частота выявления в РАГА антигенов *M. pneumoniae* составила 60,9%, *M. hominis* – 43,4%, *U. urealyticum* – 44,8%, *M. arthritidis* – 29,7%, *M. fermentans* – 45,3%. Исследование связи *M. pneumoniae*, *M. hominis* с обострением БА показало, что антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* обнаружены у 216 детей (в единственном числе или ассоциации). После курса азитромицина число обострений БА в течение 3 мес. уменьшилось в 2,4 раза и снизилось число проб, положительных по антигенам и ДНК клеток микоплазм в свободном состоянии и в составе ЦИК. Персистенция антигенов, ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis* до лечения 47 детей составила 80,9 и 66,0% случаев, после лечения азитромицином – 31,9 и 25,5% случаев соответственно ( $p < 0,001$ ). В составе ЦИК, выделенных из сыворотки крови пациентов, антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* до лечения были обнаружены в РИФ у в 63,8 и 70,2% детей, после лечения – у 31,9 и 23,4% соответственно,  $p < 0,001$ . В образцах крови ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis* выявлены в ПЦР до лечения в 8,5 и 34,0%, после лечения – в 6,4% ( $p = 0,318$ ) и 19,1% случаев соответственно ( $p = 0,009$ ), а в составе ЦИК, выделенных из сыворотки крови, в 27,7 и 48,9% случаев и в 8,5 и 34,0% соответственно ( $p = 0,009$ ).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, микоплазмы, циркулирующие иммунные комплексы, персистенция, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Горина Л. Г., Крылова Н. А., Раковская И. В., Гончарова С. А., Бархатова О. И. Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 35-41. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-35-41>

## Control tactics and evaluation of clinical efficacy of therapy in children with bronchial asthma associated with mycoplasma infection

L. G. GORINA<sup>1</sup>, N. A. KRYLOVA<sup>2</sup>, I. V. RAKOVSKAYA<sup>1</sup>, S. A. GONCHAROVA<sup>1</sup>, O. I. BARKHATOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Epidemiology and Microbiology Named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The uncontrolled course of bronchial asthma (BA) in children and insufficient efficacy of standard therapy regimens may be due to underestimated infectious factors.

ABSTRACT

**The objective:** to study specific parameters of the course and treatment of mycoplasma infection, improve monitoring over BA therapy in children of the tender and preschool age.

**Subjects and methods.** 320 children with BA in the age from 1 to 7 years old were followed up. In this work, *Mycoplasma pneumoniae* (FH), *Mycoplasma hominis* (H-34), *Ureaplasma urealyticum* (serotype 8), *Mycoplasma fermentans* (PG18) and *Mycoplasma arthritidis* (PG6) were used, they were cultured on a liquid medium for cultivation of mycoplasmas and ureoplasmas. To isolate CIC from blood serum samples, we used the method of precipitation with 3.5% polyethylene glycol (PEG, 6000 Da), hemagglutination assays and IFA were used to identify mycoplasma antigens, mycoplasma DNA was detected by PCR with InterLabService diagnostic kits. The data of 47 patients with prolonged mycoplasma antigenemia were assessed at the baseline and in 1.5-3 months after the treatment course of azithromycin.

**Results.** 320 blood serum samples from children with BA were tested, and the detection rate by hemagglutination assays of *M. pneumoniae* antigens was 60.9%, *M. hominis* – 43.4%, *U. urealyticum* – 44.8%, *M. arthritidis* – 29.7%, *M. fermentans* – 45.3%. The assessment of relationship between of *M. pneumoniae*, *M. hominis* and asthma exacerbation showed that antigens of *M. pneumoniae* and *M. hominis* were found in 216 children (single or associated). After treatment with azithromycin, the frequency of BA exacerbations within 3 months decreased by 2.4 times, as well as there was a reduction in the number of samples positive for antigens and DNA of mycoplasma in a free state and within CIC. The persistence of antigens, DNA of *M. pneumoniae* and *M. hominis* before treatment of 47 children was 80.9 and 66.0% of cases, after treatment with azithromycin – 31.9 and 25.5% of cases, respectively ( $p < 0.001$ ). Within CIC isolated from the blood serum of patients, antigens to *M. pneumoniae* and *M. hominis* before treatment were detected by IFA in 63.8 and 70.2% of children, after treatment – in 31.9 and 23.4%, respectively.  $p < 0.001$ . In blood samples, DNA of *M. pneumoniae* and *M. hominis* was detected by PCR before treatment in 8.5 and 34.0%; after treatment in 6.4% ( $p = 0.318$ ) and 19.1% of cases, respectively ( $p = 0.009$ ), and within CIC isolated from blood serum, in 27.7 and 48.9% of cases before treatment and 8.5 and 34.0% after it, respectively ( $p = 0.009$ ).

*Key words:* bronchial asthma, mycoplasma, circulating immune complexes, persistence, diagnostics, treatment

**For citations:** Gorina L.G., Krylova N.A., Rakovskaya I.V., Goncharova S.A., Barkhatova O.I. Control tactics and evaluation of clinical efficacy of therapy in children with bronchial asthma associated with mycoplasma infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 35-41. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-35-41>

*Для корреспонденции:*

Горина Луиза Георгиевна  
E-mail: lugor@bk.ru

*Correspondence:*

Luiza G. Gorina  
Email: lugor@bk.ru

В последние годы особое внимание в генезе хронического воспалительного процесса при бронхиальной астме (БА) уделяется микоплазменной инфекции. Одной из причин неконтролируемой астмы и снижения эффективности стандартных схем терапии является недооценка влияния инфекционного фактора на течение заболевания [1, 15, 17]. Микоплазменная инфекция может поддерживать или даже утяжелять аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА [14, 17]. Доказано, что *Mycoplasma pneumoniae* может увеличивать воспаление в дыхательных путях за счет активации воспалительных механизмов, вызывать усиление Th2-зависимого иммунного ответа [8, 10]. В исследованиях также было показано, что *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и аллергеном. Белок P1 *M. pneumoniae* может индуцировать выработку P1-специфического IgE [19]. Выделяемый *M. pneumoniae* специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) взаимодействует с высокой степенью аффинности с SP-A белком сурфактанта, способен проникать внутрь клеток и оказывать прямое повреждающее действие на клетки респираторного эпителия, вызывать вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и оказывать цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта. CARDS-токсин способствует развитию аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа и играет важную роль в развитии воспаления и дисфункции дыхательных путей [9, 13].

Данные о влиянии микоплазменной инфекции на возникновение обострений БА противоречивы: одни авторы не отмечают значимого влияния [18], другие указывают на важное значение [11, 16]. Показано, что в период обострения БА у больных часто выявлялись *M. pneumoniae* и *Mycoplasma hominis*, при этом наблюдался феномен длительной циркуляции в крови пациентов антигенов микоплазм [3].

Важным является способность микоплазм длительно персистировать в организме, что может являться причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями. Длительная персистенция микоплазм на клетках хозяина может быть связана с их мембранным паразитизмом, позволяющим ускользать от фагоцитоза. Незавершенность фагоцитоза приводит к длительной антигенной стимуляции клеток мононуклеарно-фагоцитирующей системы, усилению продукции цитокинов, в том числе вызывающих

хронизацию воспалительного процесса. Описана способность *M. pneumoniae* расти в виде биопленки, что имеет важное значение для понимания причин длительного персистирования в организме и разработки новых подходов к методам лечения затяжных и хронических форм инфекционных процессов, вызванных *M. pneumoniae* [2]. Известно, что при микоплазменных инфекциях человека антигены микоплазм способны длительно сохраняться в организме в различных формах: в виде корпускулярных антигенов живых и погибших клеток, растворимых макромолекулярных соединений, циркулирующих в крови в свободном состоянии или в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК). Развитие иммунопатологических процессов часто является одним из главных компонентов формирования БА. В исследованиях была показана возможность длительной персистенции антигенов, ДНК и целых клеток микоплазм как в свободном состоянии, так и в составе ЦИК у больных с респираторной патологией. ЦИК являются своеобразным депо не только различных клеточных компонентов, но и живых клеток микоплазм [4].

Препаратами выбора в терапии микоплазменной инфекции у детей раннего и дошкольного возраста являются макролиды. В последние годы отмечается рост резистентности микоплазм к макролидным антибиотикам. Обнаружены точечные мутации в гене 23S р-РНК микоплазмы, связанные с этой устойчивостью [7, 20]. Выявлена также резистентность к различным антибиотикам микоплазм, формирующих микроколонии [12]. Однако большинство штаммов микоплазм чувствительны к макролидам. Азитромицин относится к группе макролидных антибиотиков, обладает антимикробным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, легко проходит через гистогематические барьеры. Препарат проникает через мембраны клеток и создает в них высокие концентрации. Фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. В течение 5-7 дней после приема последней дозы препарат в очаге воспаления сохраняется в эффективных концентрациях. Представляется важным усовершенствование схем терапии микоплазменной инфекции и оценка их эффективности при БА у детей.

Цель: изучение особенностей течения и лечения микоплазменной инфекции при БА у детей раннего, дошкольного возраста и усовершенствование методов контроля терапии.

## Материалы и методы

Под наблюдением в Клинике детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова находилось 320 детей, больных БА. У 102 (31,9%) детей была легкая форма БА, у 191 (59,7%) – среднетяжелая, у 27 (8,4%) – тяжелая. Возраст составлял от 1 года до 7 лет (средний возраст  $4,0 \pm 1,3$  года); 183 (57,2%) – мальчики и 137 (42,8%) – девочки. Диагноз БА устанавливали на основании анамнестических, клинических данных, общеклинического, аллергологического и инструментального обследования. Спектр сенсибилизации оценивали по результатам кожных проб и при определении аллергенспецифических IgE-антител. Все дети находились на базисной терапии в зависимости от тяжести течения БА, однако базисная терапия у них была недостаточно эффективна.

Обследование детей на микоплазменную инфекцию проводилось в лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. При обследовании использовали штаммы *M. pneumoniae* (FH), *M. hominis* (H-34), *Mycoplasma arthritidis* (Pg6), *Mycoplasma fermentans* (Pg18), *Ureaplasma urealyticum* (8-й серотип), которые выращивали на жидкой среде, приготовленной по обычной методике, используемой для культивирования микоплазм [5]. Для идентификации антигенов микоплазм и уреоплазм использовали реакцию агрегат-гемагглютинации (РАГА), метод прямой иммунофлюоресценции (РИФ). Постановку РАГА, РИФ осуществляли по методикам, описанным ранее [5]. Общие ЦИК выделяли из сыворотки крови путем преципитации их 3,5%-ным полиэтиленгликолем (6 000 Да). Для обнаружения ДНК микоплазм использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с диагностическими наборами ИнтерЛабСервис «АмплиСенсMycoplasmapneumoniae-Eph», «АмплиСенсMycoplasma hominis-Eph», «МИК-КОМ-Eph» для выявления ДНК *Mycoplasma species* (spp).

Для изучения тактики ведения пациентов с длительной антигенемией микоплазм применяли ком-

плексный подход к лабораторной диагностике: для обнаружения антигенов и ДНК клеток микоплазм в пробах сыворотки крови использовали РАГА и реакцию ПЦР; выявление антигенов в составе выделенных из сыворотки крови пациентов ЦИК проводили методом РИФ. Комплексное обследование проводилось у 47 детей до и через 1,5-3,0 мес. после проведения курса лечения микоплазменной инфекции.

Обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS (США). Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных статистических методов [6].

## Результаты и исследования

По данным обследования 320 детей с помощью РАГА антигены *M. pneumoniae* выявлены у 195 (60,9%) больных, *M. hominis* – у 139 (43,4%), *U. urealyticum* – у 142 (44,8%), *M. arthritidis* – у 95 (29,7%), *M. fermentans* – у 145 (45,3%) пациентов.

Более детально исследована связь *M. pneumoniae*, *M. hominis* и БА у детей, которая заключалась в изучении длительности персистенции антигенов, ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis* в организме. Антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* обнаружены у 216 (67,5%) детей (в единственном числе или ассоциация антигенов), у остальных 104 (32,5%) детей эти микоплазмы не выявлены. В работе проводился анализ анамнестических данных пациентов, которые представлены в табл. 1.

У родителей детей с БА, ассоциированной с микоплазменной инфекцией, значимо чаще, чем с неассоциированной, выявлялись хронические бронхиты, хронические пиелонефриты. У матерей часто отмечался неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез: у 24 (11,1%) матерей в анамнезе были выкидыши и интранатальная гибель плода; у 104 (48,1%) – настоящая беременность протекала с угрозой выкидыша. Дети с БА, ассоциированной с микоплазменной инфекцией, значимо чаще, по сравнению с неассоциированной, имели в анамнезе: перенесенные пневмонии,  $p < 0,001$ ; конъюнктивиты,

Таблица 1. Характеристика обследованных детей с БА

Table 1. Characteristics of the examined children with BA

Анамнестические данные	Дети, антигены микоплазм (АМП)		p	
	выявлены (+), n = 216, абс. (%)	не выявлены (-), n = 104, абс. (%)		
Наличие хронического бронхита у родителей	28 (13,0)	6 (5,8)	0,03	
Наличие хронического пиелонефрита у родителей	32 (14,8)	7 (6,7)	0,02	
Острая пневмония у детей в анамнезе	69 (31,9)	14 (13,5)	< 0,001	
Конъюнктивиты у детей в анамнезе	24 (11,1)	5 (4,8)	0,04	
Инфекции мочевыводящих путей у детей в анамнезе	15 (6,9)	3 (2,9)	0,09	
Первая обструкция в возрасте:	до 1 года	82 (38,0)	14 (13,5)	< 0,001
	с 1 года до 2 лет	52 (24,1)	32 (30,8)	0,21
	с 2 до 3 лет	58 (26,9)	31 (29,8)	0,59
	после 3 лет	24 (11,1)	27 (26,0)	0,002

ты,  $p = 0,04$ ; инфекции мочевыводительных путей,  $p = 0,09$ .

Большинство детей с БА и АМП+ переносили острую пневмонию в возрасте до 1 года – 32 (14,8%) ребенка, причем у 9 (4,2%) детей ставили диагноз внутриутробной пневмонии.

У детей с БА при АМП+ первый обструктивный синдром возникал значительно чаще, чем у АМП-, на первом году жизни ( $p < 0,001$ ), с 1 года до 2 лет ( $p = 0,21$ ). После 3 лет первый обструктивный синдром чаще наблюдался у детей с АМП-, чем у детей с АМП+ ( $p = 0,002$ ), что сочеталось с началом посещения детских учреждений и увеличением количества контактов.

После выявления микоплазменной инфекции дети получали три курса лечения азитромицином в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 3 дней с интервалом в 4 дня (с учетом возможности накопления азитромицина в пораженных тканях и сохранения терапевтической концентрации в них в течение 5-7 дней).

Нами проводился анализ числа обострений БА у 124 детей, которым базисная терапия БА не менялась в течение 3 мес. до начала терапии азитромицином и в течение такого же периода после окончания лечения.

В течение 3 мес. до назначения курса азитромицина на одного больного в среднем приходилось  $2,7 \pm 0,8$  обострения БА ( $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение), а в течение такого же периода после окончания курса –  $1,2 \pm 0,4$  обострения ( $p < 0,001$ ). Комплексное обследование проведено 47 детям до и через 1,5-3,0 мес. после курса лечения. У 1 ребенка наблюдалась аллергическая реакция на азитромицин в виде сыпи, препарат был отменен. У остальных детей переносимость препарата была хорошей. Результаты обследования детей представлены в табл. 2, 3.

Как видно из табл. 2, статистически значимые различия до и после лечения достигнуты по частоте

положительных проб по выявлению ДНК и антигенов *M. pneumoniae*: по РАГА ( $p < 0,001$ ), в составе ЦИК по РИФ ( $p < 0,001$ ), в ЦИК методом ПЦР ( $p = 0,003$ ).

Как видно из табл. 3, частота выявления антигенов и ДНК *M. hominis* у детей после лечения азитромицином статистически значимо снизилась: в РАГА ( $p < 0,001$ ), в общих ЦИК методом РИФ ( $p < 0,001$ ), в ПЦР в свободном состоянии ( $p = 0,009$ ), в составе ЦИК ( $p = 0,009$ ).

Из 7 образцов ЦИК, положительных на ДНК *M. hominis*, и 2 образцов, положительных на ДНК *M. pneumoniae*, удалось выделить культуры, которые в РИФ и ПЦР были идентифицированы как *M. hominis* и *M. pneumoniae* соответственно. Эти культуры представляли собой неизвестный ранее морфотип колоний: «мини-колонии», по размеру в 100 раз меньше классических колоний микоплазм. Клетки, образующие такие колонии, существенно отличались от клеток классических колоний микоплазм по своим морфологическим и физиологическим свойствам, причем мини-клетки никогда не возвращались в типичные колонии и были устойчивы ко многим антибиотикам [12].

После проведенного курса лечения наблюдалось значительное снижение числа проб, положительных по антигенам и ДНК в свободном состоянии и в составе ЦИК. По нашим данным, обнаружение ДНК в ЦИК является более информативным методом, чем обнаружение ДНК в сыворотке крови.

Таким образом, использование указанной схемы терапии микоплазменной инфекции азитромицином оказалось высокоэффективным и безопасным. Применение азитромицина для лечения микоплазменной инфекции снижало риск возникновения обострений БА и улучшало течение заболевания. Детям, у которых наблюдалась неполная элиминация антигенов и ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis*, показано проведение

**Таблица 2.** Частота выявления ДНК и антигенов *M. pneumoniae* у пациентов до и после лечения азитромицином

Table 2. The frequency of detection of *M. pneumoniae* DNA and antigens in patients before and after treatment with azithromycin

Показатель	Всего пациентов, абс. (%)	Положительные пробы в РАГА, абс. (%)	ДНК в сыворотке крови (ПЦР), абс. (%)	ДНК в ЦИК (ПЦР), абс. (%)	Антигены в ЦИК РИФ, абс. (%)
До лечения	47 (100)	38 (80,9)	4 (8,5)*	13 (27,7)	30 (63,8)
$p, \chi^2$ (тест МакНемара)		< 0,001	0,318	0,003	< 0,001
После лечения	47 (100)	15 (31,9)	3 (6,4) *	4 (8,5)*	15 (31,9)

Примечание: \* – исследование небольших чисел не дает устойчивые значимые результаты

**Таблица 3.** Частота выявления ДНК и антигенов *M. hominis* у пациентов до и после лечения азитромицином

Table 3. The frequency of detection of *M. hominis* DNA and antigens in patients before and after treatment with azithromycin

Показатель	Всего пациентов	Положительные пробы в РАГА, абс. (%)	ДНК в сыворотке крови (ПЦР), абс. (%)	ДНК в ЦИК (ПЦР), абс. (%)	Антигены в ЦИК РИФ, абс. (%)
До лечения, $n$ (%)	47 (100)	31 (66,0)	16 (34,0)	23 (48,9)	33 (70,2)
$p, \chi^2$ (тест МакНемара)		< 0,001	0,009	0,009	< 0,001
После лечения, $n$ (%)	47 (100)	12 (25,5)	9 (19,1)	16 (34,0)	11 (23,4)

повторного курса лечения. Уникальным исследованием явился случай обнаружения в составе ЦИК ДНК микоплазмы у ребенка, который в течение 2017-2019 гг. проходил шестикратное обследование по поводу БА. В течение всех сроков исследования, даже после проведения этиотропной терапии, у него упорно обнаруживались ЦИК, содержащие ДНК *M. hominis*.

### Заключение

При микоплазменной инфекции часто наблюдается длительная персистенция антигенов микоплазм в составе иммунных комплексов. Для определения тактики ведения пациентов с длительной антигенемией и совершенствования методов контроля терапии микоплазменной инфекции показано определение специфических антигенов и ДНК в свободном и в связанном с ЦИК состоянии.

Комплексное обследование больных позволяет улучшить выявление микоплазменной инфекции при БА, контролировать ее течение. Использование макролидов в комплексе лечения БА, ассоциированной с микоплазменной инфекцией, значительно улучшает течение и прогноз заболевания у детей.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Бархатова О. И., Андреевская С. Г., Алексеева Н. В., Жуховицкий В. Г., Раковская И. В. Образование биопленки in vitro возбудителем респираторного микоплазмоза *Mycoplasma pneumoniae* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2019. - № 3. - С. 122-127.
- Горина Л. Г., Раковская И. В., Бархатова О. И., Гончарова С. А. Этиологическая расшифровка вспышки внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2014. - № 6. - С. 117-120.
- Горина Л. Г., Раковская И. В., Бархатова О. И., Гончарова С. А., Левина Г. А., Крылова Н. А. Циркулирующие иммунные комплексы как депо сохранения клеточных компонентов микоплазм // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 2. - С. 74-82.
- Горина Л. Г., Гончарова С. А., Игумнов А. В. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека // Вестник АМН СССР. - 1991. - № 6. - С. 44-47.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. - М.: Практическая медицина, 2021. - 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Эйдельштейн И. А., Эйдельштейн М. В., Романов А. В., Зайцев А. А., Раковская И. В., Бархатова О. И. и др. Четыре случая выявления мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных от военнослужащих с пневмонией, находящихся на лечении в военном госпитале // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2017. - Т. 19, № 3. - С. 248-253.
- Alane Blythe C. Dy, Sasipa Tanyaratsrisakul, Dennis R. Voelker2 and Julie G Ledford. The emerging roles of surfactant protein-A in asthma // J. Clin. Cell. Immunol. - 2018. - Vol. 9, № 4. - 553. DOI: 10.4172/2155-9899.1000553.

### REFERENCES

В то же время необходимо учитывать возможность длительной персистенции микоплазм в форме «мини-колоний», резистентных к большинству используемых антибиотиков.

Таким образом, можно констатировать, что причиной неконтролируемого течения БА у детей может являться недооценка влияния инфекционного фактора. Микоплазменная инфекция поддерживает аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА. Длительная персистенция микоплазм может являться причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями. Для определения тактики ведения пациентов с длительной антигенемией и совершенствования контроля лечения микоплазменной инфекции необходимо знать, персистируют ли в организме живые клетки или сохраняются антигены погибших клеток. Важную роль в патогенезе БА играют иммунные комплексы, являющиеся депо длительного хранения не только антигенов, но и живых микроорганизмов. Комплексный подход к диагностике значительно повышает эффективность лечения микоплазменной инфекции макролидами у детей раннего и дошкольного возраста и позволяет улучшить течение и прогноз БА.

- 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.
- Barkhatova O.I., Andreevskaya S.G., Alekseeva N.V., Zhukhovitskiy V.G., Rakovskaya I.V. In vitro biofilm formation by *Mycoplasma pneumoniae*, the germ causing respiratory mycoplasmosis. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2019, no. 3, pp. 122-127. (In Russ.)
- Gorina L.G., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., Goncharova S.A. Etiological interpretation of the outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2014, no. 6, pp. 117-120. (In Russ.)
- Gorina L.G., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., Goncharova S.A., Levina G.A., Krylova N.A. Circulating immune complexes as a depot for preservation of cellular components of mycoplasma. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2013, no. 2, pp. 74-82. (In Russ.)
- Gorina L.G., Goncharova S.A., Igumnov A.V. Laboratory diagnostics of human mycoplasmosis. *Vestnik AMN SSSR*, 1991, no. 6, pp. 44-47. (In Russ.)
- 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.
- Eydelshtein I.A., Eydelshteyn M.V., Romanov A.V., Zaytsev A.A., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I. et al. Four cases of detecting mutations in the 23S rRNA gene of *Mycoplasma pneumoniae* isolated from military personnel with pneumonia being treated in a military hospital. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 248-253. (In Russ.)
- Alane Blythe C. Dy, Sasipa Tanyaratsrisakul, Dennis R. Voelker2 and Julie G Ledford. The emerging roles of surfactant protein-A in asthma. *J. Clin. Cell. Immunol.*, 2018, vol. 9, no. 4, 553. doi: 10.4172/2155-9899.1000553.

9. Maselli D. J., Medina J. L., Brooks E. G., Coalson J. J., Kannan T. R., Winter V. T. et al. The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 58, № 2. – P. 53-260. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0006OC.
10. Medjo B., Atanaskovic-Markovic M., Nikolic D., Radic S., Lazarevic I., Cirkovic I. et al. Increased serum interleukin-10 but not interleukin-4 level in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia // *J. Trop. Pediatr.* – 2017. – Vol. 63, № 4. – P. 294-300. DOI:1093/tropej/fmw091.PMID: 28057814.
11. Medina J. L., Brooks E. G., Chaparro A., Dube P. H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin elicits a functional IgE response in Balb/c mice // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172447. DOI: 10.1371/journal.pone.0172447.
12. Rakovskaya I. V., Ermolaeva S. A., Levina G. A., Barkhatova O. I., Mukhachev A. Y., Andreevskaya S. G. et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68, № 12. – P. 1747-1758. DOI: 10.1099/jmm.0.001081.
13. Ramasamy K., Balasubramanian S., Manickam K., Pandrangi L., Taylor A. B., Hart P. J. et al. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a Novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity // *mBio.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. e01663-17. DOI: 10.1128/mBio.01663-17.
14. Schaunaman N., Sanchez A., Dimasuy K. G., Pavelka N., Numata M., Alam R. et al. Interleukin 1 Receptor-Like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation // *Infect. Immun.* – 2019. – Vol. 87, № 7. – P. e00340-19. DOI: 10.1128/IAI.00340-19.
15. Søndergaard M. J., Friis M. B., Hansen D. S., Jørgensen I. M. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195288. DOI: 10.1371/journal.pone.0195288.
16. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk Factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China // *J. Asthma.* – 2019. – № 29. – P. 1-10. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705334.
17. Totten A. H., Xiao L., Luo D., Briles D., Hale J. Y., Crabb D. M. et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial ige antibody responses during bacterial respiratory tract infections // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 1183-1197.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.021.
18. Wood P. R., Kampschmidt J. C., Dube P. H., Cagle M. P., Chaparro P., Ketchum N. S. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119, № 2. – P. 146-152. e2. DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.022.
19. Ye Q., Mao J. H., Shu Q., Shang S. Q. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121, № 1. – P. 90-97. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.014.
20. Yuan C., Min F. M., Ling Y. J., Li G., Ye H. Z., Pan J. H. et al. Clinical characteristics and antibiotic resistance of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized chinese children // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2018. – Vol. 21, № 10. – P. 749-754. DOI: 10.2174/138620732266619011112946.
9. Maselli D.J., Medina J.L., Brooks E.G., Coalson J.J., Kannan T.R., Winter V.T. et al. The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2018, vol. 58, no. 2, pp. 53-260. doi: 10.1165/rcmb.2017-0006OC.
10. Medjo B., Atanaskovic-Markovic M., Nikolic D., Radic S., Lazarevic I., Cirkovic I. et al. Increased serum interleukin-10 but not interleukin-4 level in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J. Trop. Pediatr.*, 2017, vol. 63, no. 4, pp. 294-300. DOI:1093/tropej/fmw091.PMID: 28057814.
11. Medina J.L., Brooks E.G., Chaparro A., Dube P.H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin elicits a functional IgE response in Balb/c mice. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. e0172447. doi: 10.1371/journal.pone.0172447.
12. Rakovskaya I.V., Ermolaeva S.A., Levina G.A., Barkhatova O.I., Mukhachev A.Y., Andreevskaya S.G. et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp.. *J. Med. Microbiol.*, 2019, vol. 68, no. 12, pp. 1747-1758. doi: 10.1099/jmm.0.001081.
13. Ramasamy K., Balasubramanian S., Manickam K., Pandrangi L., Taylor A.B., Hart P.J. et al. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a Novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity. *mBio*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. e01663-17. doi: 10.1128/mBio.01663-17.
14. Schaunaman N., Sanchez A., Dimasuy K.G., Pavelka N., Numata M., Alam R. et al. Interleukin 1 Receptor-Like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation. *Infect. Immun.*, 2019, vol. 87, no. 7, pp. e00340-19. doi: 10.1128/IAI.00340-19.
15. Søndergaard M.J., Friis M.B., Hansen D.S., Jørgensen I.M. Clinical manifestations in infants and children with *mycoplasma pneumoniae* infection. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. e0195288. doi: 10.1371/journal.pone.0195288.
16. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk Factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China. *J. Asthma*, 2019, no. 29, pp. 1-10. doi: 10.1080/02770903.2019.1705334.
17. Totten A.H., Xiao L., Luo D., Briles D., Hale J.Y., Crabb D.M. et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial ige antibody responses during bacterial respiratory tract infections. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, vol. 143, no. 3, pp. 1183-1197.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.021.
18. Wood P.R., Kampschmidt J.C., Dube P.H., Cagle M.P., Chaparro P., Ketchum N.S. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2017, vol. 119, no. 2, pp. 146-152. e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.022.
19. Ye Q., Mao J.H., Shu Q., Shang S.Q. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2018, vol. 121, no. 1, pp. 90-97. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.014.
20. Yuan C., Min F.M., Ling Y.J., Li G., Ye H.Z., Pan J.H. et al. Clinical characteristics and antibiotic resistance of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized chinese children. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2018, vol. 21, no. 10, pp. 749-754. doi: 10.2174/138620732266619011112946.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ,  
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18.  
Тел.: 8 (499) 190-43-68.

**Горина Луиза Георгиевна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории микоплазм и L-форм бактерий.  
E-mail: lugor@bk.ru

**Раковская Ирина Валентиновна**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник,  
заведующая лабораторией микоплазм и L-форм бактерий.  
E-mail: rakovskaya35@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Research Center for Epidemiology and Microbiology  
Named after Honorary Academician N.F. Gamaleya,  
18, Gamaleya St.,  
Moscow, 123098.  
Phone: +7(499) 190-43-68.

**Luiza G. Gorina**

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher  
of Laboratory of *Mycoplasma* and L-forms of Bacteria.  
Email: lugor@bk.ru

**Irina V. Rakovskaya**

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher,  
Head of Laboratory of *Mycoplasma* and L-forms of Bacteria.  
Email: rakovskaya35@mail.ru

**Гончарова Светлана Александровна**

кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий.

**Бархатова Ольга Ивановна**

кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий.

**Крылова Наталья Алексеевна**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских  
болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова.

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

Тел.: 8 (495) 609-14-00.

E-mail. nat.seliverstova@mail.ru

**Svetlana A. Goncharova**

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher  
of Laboratory of Mycoplasma and L-forms of Bacteria

**Olga I. Barkhatova**

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher  
of Laboratory of Mycoplasma and L-forms of Bacteria

**Natalya A. Krylova**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Pediatric Diseases Department, Children  
of Pediatric Health Clinical Institute named after N.F. Filatov

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

Phone: +7 (495) 609-14-00.

Email. nat.seliverstova@mail.ru

Поступила 24.10.2020.

Submitted as of 24.10.2020

# ВЫЗОВ

привычному подходу

**ТИВИКАЙ** — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения<sup>1</sup>, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки<sup>2-5</sup>
- Высокий барьер для развития резистентности<sup>2-5</sup>
- Низкая частота лекарственных взаимодействий<sup>6,7,8</sup>



**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай**  
**Торговое наименование препарата:** Тивикай/Tivikay. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долутеграvir/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутеграvir натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилдомом, пилсикаинидом или фампридином (также известным как дальфампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долутеграvir следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долутегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долутегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание возможности передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. **Взрослым (от 18 лет и старше)** пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и тиразоновиром в сочетании с ритонавиrom - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. **Детям** в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутеграvir выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутеграvir также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, Р9р и ВСРР; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Р9р, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравиром (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, тиразоновиrom/ритонавиrom, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с рилпивирином для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение долутегравира в составе двухкомпонентной терапии с ламивудином для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термолабильной пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Ариус III» – АО «АксисСмитКлайн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru).

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

**Литература:** 1. Hoffmann C, J.Rockstroh. HIV 2015/16; Medizin Fokus Verlag, Hamburg – 2015, 776. 2. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 3. Clotet B et al, on behalf of the ING14915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743.5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Регистрационное удостоверение ЛП 002536 от 10.03.2020. 7. University of Liverpool. Drug interactions chart. <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019). 8. Shah BM et al. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1107-16.

PM-RU-DLT-ADVT-200007\_ноябрь\_2020  
Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группой компаний ViiV Healthcare © Группа компаний ViiV Healthcare или ее лицензиар, 2020



## Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

А. Е. СУЗДАЛЬНИЦКИЙ<sup>1,3</sup>, С. И. ПЕТРОВ<sup>1,2</sup>, В. П. ПЕТУХОВ<sup>1</sup>, О. Н. НОВИЦКАЯ<sup>1</sup>, О. В. ЖУКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

<sup>2</sup>Иркутская государственная академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения по поводу туберкулеза (ТБ) у пациентов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Хирургическое лечение проведено 106 пациентам: 64 больным по поводу ТБ легких (резекционные операции – в 81,2%, торакопластики – в 18,8%), 36 больным по поводу туберкулезного спондилита (резекции тел позвонков в сочетании с передним спондилодезом) и 6 пациентам по поводу ТБ головного мозга (удаление туберкулезных образований под нейронавигационным контролем). Оценивалось наличие осложнений в послеоперационном периоде, рецидивов ТБ в отдаленном периоде.

**Результаты.** Тяжелые и нагноительные осложнения в послеоперационном периоде у больных с ВИЧ-и/ТБ легких и ВИЧ-и/ТБ головного мозга отсутствовали. У больных ВИЧ-и/ТБ спондилитом осложнения зарегистрированы в 4/36 (11,1%) случаях: у 2/4 – нагноение послеоперационной раны и у 2/4 – лигатурные свищи. Рецидива ТБ не отмечено после резекции легких у 45 из 45 доступных наблюдению пациентов, после торакопластики у 10 из 12, после операций при туберкулезном спондилите – у 25 из 27 и туберкулезе головного мозга – у 5 из 6.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, позвоночника, головного мозга, ВИЧ-инфекция, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения, отдаленные результаты

**Для цитирования:** Суздальницкий А. Е., Петров С. И., Петухов В. П., Новицкая О. Н., Жукова О. В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 43-50. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50>

## Immediate and postponed results of surgery of tuberculosis in patients with HIV infection

A. E. SUZDALNITSKIY<sup>1,3</sup>, S. I. PETROV<sup>1,2</sup>, V. P. PETUKHOV<sup>1</sup>, O. N. NOVITSKAYA<sup>1</sup>, O. V. ZHUKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate immediate and postponed results of surgical treatment of tuberculosis (TB) in patients with TB/HIV co-infection.

**Subjects and methods.** 106 patients underwent surgery: 64 patients suffering from pulmonary tuberculosis (81.2% had resections, and 18.8% – thoracoplasty), 36 patients – tuberculous spondylitis (vertebral body resection in combination with anterior spondylosis), and 6 patients – cerebral TB (removal of tuberculous lesions under neuronavigation). Development of complications in the postoperative period and tuberculosis relapses in the long-term period was assessed.

**Results.** No severe and suppurative complications were observed in the postoperative period in patients with HIV/pulmonary TB and HIV/cerebral TB. In patients with HIV/TB spondylitis, complications were registered in 4/36 (11.1%) cases: in 2/4 – postoperative wound suppuration and in 2/4 – ligature fistulas. No relapse of tuberculosis was reported after lung resection in 45 out of 45 patients available for follow-up, after thoracoplasty in 10 out of 12 patients, after surgery due to tuberculous spondylitis – in 25 out of 27 patients, and cerebral tuberculosis – in 5 out of 6.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, spine tuberculosis, cerebral tuberculosis, HIV infection, surgical treatment, postoperative complications, postponed results

**For citations:** Suzdalnitskiy A.E., Petrov S.I., Petukhov V.P., Novitskaya O.N., Zhukova O.V. Immediate and postponed results of surgery of tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 43-50. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-43-50>

Для корреспонденции:

Новицкая Ольга Николаевна  
E-mail: [olga19701604@gmail.com](mailto:olga19701604@gmail.com)

Correspondence:

Olga N. Novitskaya  
Email: [olga19701604@gmail.com](mailto:olga19701604@gmail.com)

Одной из основных тенденций туберкулезного эпидемического процесса в Российской Федерации (РФ) на сегодняшний день является смещение показателей заболеваемости и распространенности туберкулезом (ТБ) в контингенты лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Особенно она выражена в Сибирском федеральном округе, где за последние три года доля ЛЖВ в структуре впервые выявленных больных ТБ увеличилась на треть и к 2019 г. составила

35%, а среди контингентов больных, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях, на 20%, достигнув 28%. При этом заболеваемость ТБ среди ЛЖВ продолжает увеличиваться, в то время как среди остального населения неуклонно снижается [4, 9]. Это требует особого внимания к лечению пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и), поскольку излечение от ТБ таких больных является не толь-

ко средством оздоровления самих пациентов, но и способом уменьшения источника заражения для здоровых лиц.

В международном медицинском сообществе сложилось устойчивое представление о преимущественно консервативном лечении ТБ у ЛЖВ и ограничении хирургического вмешательства диагностическими и экстренными операциями [11, 13, 15].

Причинами низкого потенциала хирургии в лечении ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией считаются высокий риск осложнений [2] и значительная летальность при низком иммунном статусе [14].

Тем не менее опыт хирургического лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разных стадиях в мире уже существует [12]. В более значительной степени он представлен в РФ. Так, в работах российских авторов оценка ближайших результатов оперативного лечения ТБ у таких больных является весьма обнадеживающей [1, 5, 7, 10]. Однако анализ отдаленных результатов хирургического вмешательства, и в том числе влияние его на течение ВИЧ-инфекции, в литературе нам не встретился.

Цель исследования: оценка ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения ТБ у пациентов с ТБ/ВИЧ-и.

### Материалы и методы

Исследование проспективное наблюдательное проведено на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (ОГБУЗ «ИОКТБ») в 2013-2019 гг. Хирургическое лечение направлено на санацию зоны туберкулезного воспаления у 106 пациентов ТБ/ВИЧ-и, из них оно проведено 64 больным по поводу ТБ легких (ТБЛ) – группа «ТБЛ»; 36 больным по поводу туберкулезного спондилита без ТБЛ или с излеченным ТБЛ – группа «ТБ СП»; 6 больным в связи с ТБ ЦНС и излеченным ТБЛ – группа «ТБ ЦНС».

Среди наблюдаемых преобладали мужчины – 64/106 (61,4%), средний возраст составил  $36,60 \pm 0,65$  года. У 65/106 (61,7%) больных имелись сопутствующие вирусные гепатиты. Все больные до операции получили курс противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) в соответствии с имеющимися данными о лекарственной чувствительности (ЛЧ), который был недостаточно эффективным. Каждая

группа характеризовалась своими особенностями течения заболевания у пациентов, которые обусловили выбор оперативной тактики.

В группе «ТБЛ» 40/64 (62,5%) человек прооперированы по поводу сформировавшихся туберкулем, 24/64 (37,5%) – по поводу фиброзно-кавернозного ТБ. В этой группе 23/64 пациента (35,9%) принимали антиретровирусную терапию (АРВТ), из них у 11 пациентов ТБ развился на фоне приема АРВТ, 12 – начали АРВТ в период лечения ТБ. Остальным больным группы «ТБЛ» с хорошим иммунным статусом АРВТ не проводилась. Вирусологический эффект от АРВТ к моменту операции был разным: вирусная нагрузка составляла от 0 до 700 000 копий в 1 мл; уровень CD4-лимфоцитов в группе колебался от  $0,299-2,026 \times 10^9/\text{л}$ , в среднем –  $0,691 \pm 0,048 \times 10^9/\text{л}$ , в подгруппе «резекция легких» и  $0,559 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$  в подгруппе «торакопластика» (табл.). Относительно сохраненный иммунный статус был одним из условий отбора пациентов на операцию.

В группе «ТБ СП» 25/36 (69,4%) больных принимали АРВТ до операции, у 3 пациентов ТБ развился на фоне приема АРВТ, остальные начали АРВТ в период лечения ТБ. Вирусная нагрузка на момент операции составляла от 40 до 210 000 копий в 1 мл; уровень CD4-лимфоцитов в группе варьировал от  $0,067-1,461 \times 10^9/\text{л}$ , в среднем –  $0,387 \pm 0,064 \times 10^9/\text{л}$  (табл.).

Пациенты группы «ТБ ЦНС» отличались гораздо более низким иммунным статусом (табл.), поскольку, согласно современным представлениям о течении ТБ на фоне ВИЧ-инфекции, условия для генерализации ТБ и проникновения микобактерий туберкулеза (МБТ) через гематоэнцефалический барьер обычно возникают при снижении уровня CD4-лимфоцитов ниже  $0,100-0,200 \times 10^9/\text{л}$  [3, 6]. Все больные этой группы принимали АРВТ, при этом у 5/6 (83,3%) поражение ЦНС развилось на фоне приема АРВТ. К моменту операции у всех пациентов группы «ТБ ЦНС» был достигнут хороший вирусологический эффект (вирусная нагрузка или не определялась, или составляла менее 100 копий в 1 мл). Показаниями для операции явились изолированные (в одном случае парные) образования в головном мозге, сопровождающиеся эпилептическими припадками и головными болями и не име-

**Таблица.** Иммунологический статус, лекарственная устойчивость МБТ у пациентов разных групп

*Table.* Immunological status and drug resistance patterns in patients of different groups

Группы пациентов	Среднее количество CD4, $\times 10^9/\text{л}$	Доля пациентов с количеством CD4 лимфоцитов меньше $0,35 \times 10^9/\text{л}$ , %	Доля штаммов МБТ МЛУ, %
ВИЧ-и/ТБЛ (резекция легких)	$0,691 \pm 0,048$	2,3	38,5
ВИЧ-и/ТБЛ (торакопластика)	$0,559 \pm 0,090$	40,0	66,7
ВИЧ-и/ТБ СП	$0,387 \pm 0,064$	69,0	49,9
ВИЧ-и/ТБ ЦНС	$0,102 \pm 0,073$	100,0	100,0

ющие четкой тенденции к уменьшению на фоне консервативного лечения.

### Результаты исследования

Проведены следующие операции:

– в группе «ТБЛ» – сегментарная резекция 43/64 (67,2%), комбинированная резекция 6/64 (9,4%), лобэктомия 3/64 (4,7%), различные виды торакопластик 12/64 (18,8%) больным;

– в группе «ТБ СП» – резекции 2-6 позвонков в нижнегрудном и/или поясничном отделах. В 2/36 (5,6%) случаях операции сопровождались передним спондилодезом с применением пористого никелид-титанового импланта, в 4/36 (11,1%) – выполнен передний спондилодез ауторребром, в 5/36 (13,9%) – комбинированный спондилодез титановой решеткой в сочетании с остеопластическим матриксом «Bio-Ost», в 25/36 (69,4%) – передний комбинированный спондилодез с использованием титановой решетки и ауторебра;

– в группе «ТБ ЦНС» всем 6/6 (100%) пациентам проведено удаление туберкулезного образования головного мозга с капсулой под нейронавигационным контролем в условиях нейрохирургического отделения.

Во всех случаях оперативного вмешательства, вне зависимости от его вида, проводилось гистологическое и бактериологическое (посевы на твердую и жидкую питательные среды, молекулярно-генетические методы, определение ЛЧ штамма МБТ) исследование операционного материала (табл.).

Последующее лечение пациентов по поводу ТБ осуществлялось во фтизиатрическом отделении, дневном стационаре или амбулаторно по схемам ХТ, составленным в соответствии с полученными данными о ЛЧ МБТ. Длительность ХТ определялась нормативными документами [8].

Для определения эффективности проведенного вмешательства оценивались следующие критерии: наличие осложнений хирургического лечения; наличие рецидивов туберкулезного процесса при последующем наблюдении.

В группе «ТБЛ» отмечены послеоперационные осложнения легкой степени тяжести у 7/64 (10,9%) больных. При сегментарной резекции замедленное расправление легкого было у 3/7 больных, формирование остаточной плевральной полости – у 1/7 больного, при комбинированной резекции замедленное расправление легкого было у 2/7 больных, при лобэктомии был плеврит у 1/7 больного. Для ликвидации осложнений применялись продление дренирования плевральной полости и плевральные пункции, повторное оперативное вмешательство не потребовалось ни в одном случае. Не было нагноительных осложнений, несостоятельности культуры бронха, внутриплевральных кровотечений, пневмоний, описанных у аналогичных пациентов [1, 10].

В группе «ТБ СП» послеоперационные осложнения зарегистрированы в 4/36 (11,1%) случаях: у 2/4 больных – нагноение послеоперационной раны в пределах подкожной клетчатки и у 2/4 – лигатурные свищи. Осложнения купированы дренированием раны и антибактериальной терапией. Частота осложнений соответствовала таковой в спинальной хирургии в целом [2].

В группе «ТБ ЦНС» у пациентов после операций осложнений в послеоперационном периоде не было.

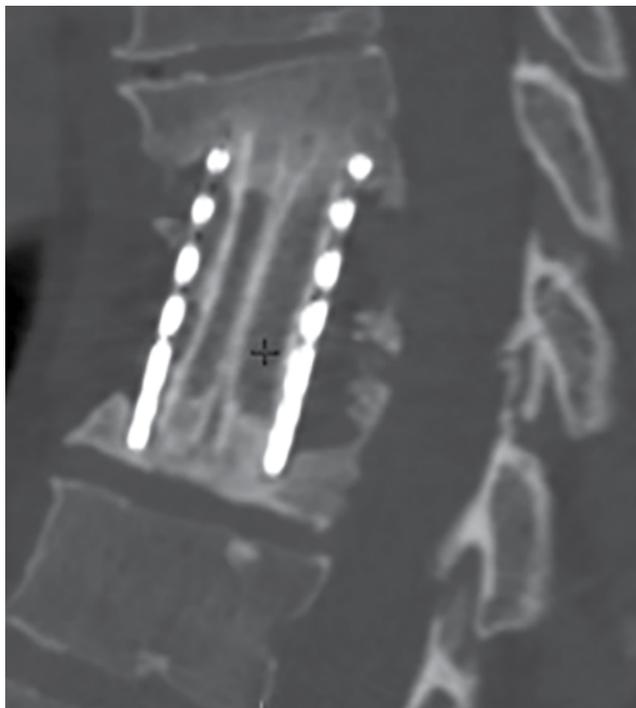
Оценка отдаленных результатов хирургического вмешательства в группе «ТБЛ»: рецидивы ТБ за период наблюдения от 1 до 8 лет отсутствовали у 45/52 пациентов после резекционных операций, оставшихся под наблюдением противотуберкулезных диспансеров, но 7/52 (13,5%) пациентов стали недоступны для наблюдения до снятия их с диспансерного учета и данных о них нет. У 10/12 (83,3%) пациентов этой группы проведенная торакопластика была эффективной: закрылись полости распада, бактериовыделение прекратилось у 11/12 (91,7%) больных. При сроке наблюдения до 4 лет у 10/12 пациентов рецидива не было. У 1/12 (8,3%) пациентки на фоне нерегулярной амбулаторной ХТ развилось осложнение – появился свищ грудной клетки в области операции. Оперативное лечение свища не проведено, поскольку у пациентки прогрессировала легочно-сердечная недостаточность, приведшая к летальному исходу. Еще у 1/12 пациента проведенная 6-реберная торакопластика была неэффективной, сохранялись распад в легком и пневмогидроторакс, пациент прервал курс лечения, умер дома от передозировки наркотиков.

В группе «ТБ СП» 7/36 (19,4%) человек выбыли из-под наблюдения фтизиатров, на тот момент признаков активности туберкулезного процесса у них не было. Еще 2/36 (5,6%) пациента умерли от причин, не связанных с ТБ и ВИЧ-инфекцией, рецидива ТБ на момент смерти не зарегистрировано. У 2/36 (5,6%) пациентов через 1 и 3 года после операции зарегистрированы рецидивы в виде ТБ периферических лимфоузлов и ТБ грудины соответственно. Оба пациента принимали АРВТ, количество CD4-лимфоцитов у них превышало  $0,35 \times 10^9/\text{л}$ , но у обоих из операционного материала были выделены МБТ или ДНК МБТ с множественной лекарственной устойчивостью. У остальных 25/36 (69,4%) пациентов в период наблюдения после операции рецидивов туберкулезного процесса не было.

В группе «ТБ ЦНС» у 1/6 (16,7%) больного через год после операции был диагностирован ТБЛ на фоне прерывания как АРВТ, так и противотуберкулезной ХТ сразу после выписки из стационара. В остальных 5/6 случаев рецидивов не было.

Динамика иммунологического статуса у пациентов, наблюдавшихся в СПИД-центре в течение года и более после операции, отражена на графике (рис. 1). У пациентов с ВИЧ-и и туберкулезом лег-





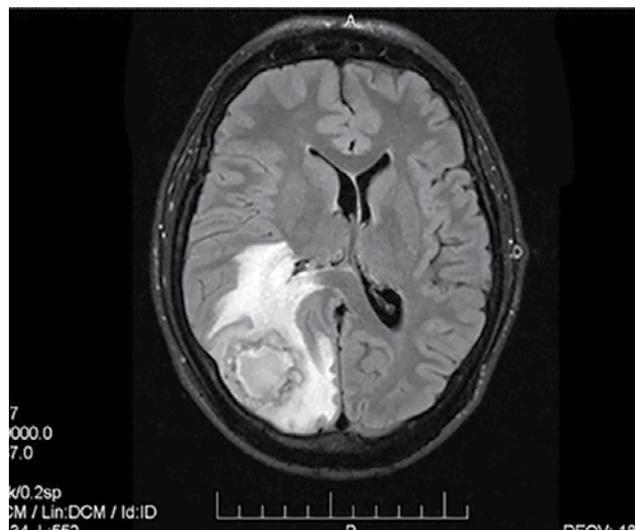
**Рис. 3.** КТ позвоночника пациентки П. от 12.03.2018 г. Состояние после операции: резекции, переднего спондилодеза Th<sub>8</sub>-Th<sub>10</sub> титановой блок-сеткой и аутотрансплантатами из ребра, формирование костного блока

**Fig. 3.** Spine CT of patient P. as of 12.03.2018. The state after surgery: resection, anterior fusion of Th<sub>8</sub>-Th<sub>10</sub> with titanium block mesh and autografts from the rib, formation of a bone block

фекция диагностирована в 2009 г. Туберкулезом заболел в декабре 2014 г. (инfiltrативный ТБ средней доли правого легкого, МБТ+). ЛЧ МБТ сохранена. Проводилась ХТ с положительной динамикой, бактериовыделение прекратилось, инфильтрация разрешилась. С июня 2015 г. начал прием АРВТ.

В октябре 2015 г. появились головные боли, принимал обезболивающие средства, без эффекта. В январе 2016 г. обратился к врачу, при компьютерной томографии (КТ) головы выявлен абсцесс теменно-затылочной области справа. Госпитализирован в туберкулезную больницу. В анализе ликвора от 05.02.16 г.: белок 0,6 г/л, цитоз 4 клетки в 1 мкл, 95% лимфоцитов, 5% нейтрофилов, сахар 3,5 ммоль/л, хлориды 130 мкмоль/л. При исследовании ликвора на нейроинфекции методом ПЦР были получены отрицательные результаты. МБТ и неспецифическая флора в ликворе не найдены. Пациенту было начато лечение в соответствии с анамнестическими данными о чувствительности МБТ. Количество CD4 от 19.02.2016 г. составило  $0,089 \times 10^9$ /л, вирусная нагрузка не определялась. Через месяц лечения при КТ-контроле отмечались небольшое уменьшение отека ткани мозга, незначительное уменьшение образования в размерах. На МРТ головного мозга в стенке основного абс-

цесса отмечено формирование вторичных мелких образований (рис. 4).



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациента М. Единичное образование головного мозга размером более 5 см в затылочно-теменной области справа. Формирующиеся «дочерние» абсцессы в стенке основного. Зона перифокального отека вокруг образования

**Fig. 4.** Head MRI of patient M. A single cerebral neoplasm with the size exceeding 5 cm in the right parietooccipital lobe. Satellite abscesses developing in the wall of the main one. Perifocal edema around the neoplasm

Пациент переведен в нейрохирургическое отделение Областной клинической больницы, где пациенту произведена операция: костно-пластическая трепанация черепа под контролем нейронавигации, удаление абсцесса с капсулой по перифокальной зоне ультразвуковым аспиратором. В выделенном из полученного материала штамме МБТ определена устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину, в связи с чем в послеоперационном периоде пациент переведен на IV режим ХТ. При КТ-контроле через месяц лечения на месте оперативного вмешательства определялось заполнение образовавшейся кисты со слабым накоплением контраста по периферии, что первоначально было расценено как обострение процесса (рис. 5). Но поскольку клинических признаков обострения не было и накопления контраста в дальнейшем не происходило, данные изменения были расценены как послеоперационная зона с нормальным течением послеоперационного периода.

В марте 2017 г. пациент переведен в 3-ю группу диспансерного учета. Проводились сезонные противорецидивные курсы ХТ. При МРТ головного мозга в августе 2018 г. (рис. 6) в правой височно-затылочной области определялись послеоперационные кистозно-глиозные изменения (рис. 6), уровень CD4-лимфоцитов в этот период составил  $0,105 \times 10^9$ /л. В дальнейшем рецидива процесса в



**Рис. 5.** МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнипаком 300 мг/мл – 40,0 пациента М. Заполненная киста на месте оперативного вмешательства со слабым периферийным накоплением контраста

**Fig. 5.** Head MSCT with intravenous omnipaque enhancement 300 mg/ml – 40.0 of patient M. Filled cyst at the surgical site with weak peripheral contrast accumulation

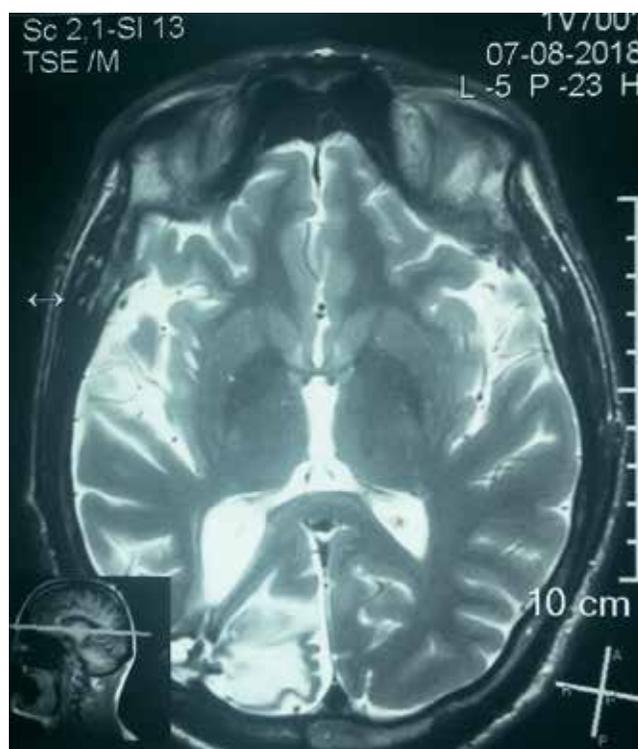
легких и головном мозге у пациента нет, уровень CD4-лимфоцитов составляет  $0,177 \times 10^9/\text{л}$ , вирусная нагрузка по-прежнему не определяется.

### Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о возможности проведения успешных операций для лечения

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

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



**Рис. 6.** МРТ головного мозга пациента М. Послеоперационные кистозно-глиозные изменения в затылочно-теменной области справа

**Fig. 6.** Head MRI of patient M. Postoperative cystic-gliotic changes in the occipital-parietal region on the right

ТБ у ЛЖВ. При этом важным фактором является отбор пациентов с учетом их иммунного статуса, особенно это касается резекционных операций на легких и соблюдения условий, показаний и алгоритмов противотуберкулезной химиотерапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алказ Д. В., Басек Д. С., Пашина Ю. И., Джамshedов Д. Ш., Пантелеев А. М., Елкин А. В. Частота и характер осложнений после резекций легких по поводу туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 74-79. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79.
2. Бурлаков С. В., Вишнеvский А. А. Коморбидность и прогнозирование риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных туберкулезным спондилитом // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 50-55.
3. Вигриянов В. Ю., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П., Поляков А. Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 83-84.
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.

### REFERENCES

1. Alkaz D.V., Basek D.S., Pashina Yu.I., Dzhamsheдов D.Sh., Pantelev A.M., Elkin A.V. The frequency and nature of complications after lung resection for tuberculosis in HIV-infected patients. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 74-79. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79.
2. Burlakov S.V., Vishnevskiy A.A. Co-morbidity and forecasting the risk of post-operative infectious complications in tuberculous spondylitis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 50-55. (In Russ.)
3. Vigrayanov V.Yu., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P., Polyakov A.N. Tuberculous encephalomeningitis at the late stages of HIV-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 83-84. (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. Корецкая Н. М., Элярт В. Ф., Яновский А. В., Наркевич А. Н. Хирургическое лечение туберкулеза легких у ВИЧ-положительных больных в условиях пенитенциарной системы: особенности пред- и послеоперационного ведения // Туб. и болезни легких. – 2016. – Vol. 94, № 12. – С. 53-56.
6. Кравченко А. В., Зими́на В. Н. Поражение ЦНС у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 215-216.
7. Пантелеев А. М., Басек Т. С., Никулина О. В. Безопасность хирургических методов лечения туберкулеза органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 18-20.
8. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
9. Ревякина О. В. Ситуация по туберкулезу в Сибирском округе по итогам 2019 г. (предварительные данные). Результаты совещания руководителей противотуберкулезных служб Сибирского федерального округа по итогам работы в 2019 году. nsk-niit.ru [Электронный ресурс]. – Режим доступа: nsk-niit.ru.
10. Синицын М. В., Вирский И. Ю., Титюхина М. В., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Калинина М. В. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 18-24. // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 3, № 96. – С. 24-28.
11. Синицын М. В., Решетников М. Н., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Позднякова Е. И., Плоткин Д. В. Диагностические операции у больных с ВИЧ-инфекцией с поражением органов грудной клетки // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 96-102. <https://doi.org/10/22328/2077-9828-2018-10-2-96-102>.
12. Alexander G. R., Biccand B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2016. – Vol. 49, № 3. – P. 823-828. doi: 10.1093/ejcts/ezv228. Epub 2015 Jul 4.
13. Madiba T. E., Muckart D. J., Thomson S. R. Human immunodeficiency disease: how should it affect surgical decision making? // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 899-909. doi: 10.1007/s00268-009-9969-6.
14. Mouroux J., Riquet M., Padovani B. Surgical management of thoracic manifestations in human immunodeficiency virus-positive patients: indications and results // British J. Surgery. – 1995. – Vol. 82, № 1. – P. 39-43. DOI: 10.1002/bjs.1800820116.
15. Watters D. A. Surgery for tuberculosis before and after human immunodeficiency virus infection: a tropical perspective // Br. J. Surg. – 1997. – Vol. 84, № 1. – P. 8-14. PMID: 9043439 [Indexed for MEDLINE].
5. Koretskaya N.M., Elyart V.F., Yanovskiy A.V., Narkevich A.N. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in the penitentiary system: specific features in pre- and post-operative patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 12, pp. 53-56. (In Russ.)
6. Kravchenko A.V., Zimina V.N. Lesions of CNS in tuberculosis patients with HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 4, pp. 215-216. (In Russ.)
7. Panteleev A.M., Basek T.S., Nikulina O.V. Safety of surgical methods of chest tuberculosis treatment in HIV patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 1-2, pp. 18-20. (In Russ.)
8. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
9. Revyakina O.V. *Situatsiya po tuberkulezu v Sibirskom okruge po itogam 2019 g. (predvaritelnyye dannyye. Rezultaty soveshchaniya rukovoditeley protivotuberkuleznykh sluzhb Sibirskogo federalnogo okruga po itogam raboty v 2019 godu.* [Tuberculosis situation in the Siberian Federal District at the end of 2019 (preliminary data. Results of the meeting of heads TB services of the Siberian Federal District at the end of 2019)]. (Epub.) Available: nsk-niit.ru.
10. Sinitin M.V., Virskiy I.Yu., Tityukhina M.V., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Kalinina M.V. Surgical treatment of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 18-24. (In Russ.) *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 3, no. 96, pp. 24-28. (In Russ.)
11. Sinityn M.V., Reshetnikov M.N., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Pozdnyakova E.I., Plotkin D.V. Diagnostic surgeries in HIV infected patients with chest lesions. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 96-102. (In Russ.) <https://doi.org/10/22328/2077-9828-2018-10-2-96-102>.
12. Alexander G.R., Biccand B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2016, vol. 49, no. 3, pp. 823-828. doi: 10.1093/ejcts/ezv228. Epub 2015 Jul 4.
13. Madiba T.E., Muckart D.J., Thomson S.R. Human immunodeficiency disease: how should it affect surgical decision making? *World J. Surg.*, 2009, vol. 33, no. 5, pp. 899-909. doi: 10.1007/s00268-009-9969-6.
14. Mouroux J., Riquet M., Padovani B. Surgical management of thoracic manifestations in human immunodeficiency virus-positive patients: indications and results. *British J. Surgery*, 1995, vol. 82, no. 1, pp. 39-43. doi: 10.1002/bjs.1800820116.
15. Watters D.A. Surgery for tuberculosis before and after human immunodeficiency virus infection: a tropical perspective. *Br. J. Surg.*, 1997, vol. 84, no. 1, pp. 8-14. PMID: 9043439 [Indexed for MEDLINE].

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»,  
664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, д. 59.

**Суздальницкий Алексей Евгеньевич**  
заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением № 2.  
E-mail: irksae@mail.ru

**Петров Сергей Иннокентьевич**  
кандидат медицинских наук,  
заведующий нейрохирургическим отделением.  
E-mail: neuropet.sp@yandex.ru  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5132-5417>

**Петухов Вячеслав Петрович**  
заведующий отделением для лечения больных костно-суставным туберкулезом.  
E-mail: slav20101977@rambler.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Irkutsk Regional Clinical TB Hospital,*  
*59, Tereshkova St.,*  
*Irkutsk, 664039.*

**Aleksey E. Suzdalnitskiy**  
Head of Tuberculosis Pulmonary  
Surgery Department no. 2.  
Email: irksae@mail.ru

**Sergey I. Petrov**  
Candidate of Medical Sciences,  
Head of Neurosurgery Department.  
Email: neuropet.sp@yandex.ru  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5132-5417>

**Vyacheslav P. Petukhov**  
Head of Department for Bone  
and Joint Tuberculosis Treatment.  
Email: slav20101977@rambler.ru

**Новицкая Ольга Николаевна**

доктор медицинских наук,  
врач по КЭР.

E-mail: [olga19701604@gmail.com](mailto:olga19701604@gmail.com)

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5940-4283>

**Жукова Ольга Васильевна**

врач-фтизиатр.

E-mail: [ol.z.90@mail.ru](mailto:ol.z.90@mail.ru)

**Olga N. Novitskaya**

Doctor of Medical Sciences,

Physician in Charge of Clinical Expert Activities.

Email: [olga19701604@gmail.com](mailto:olga19701604@gmail.com)

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5940-4283>

**Olga V. Zhukova**

Phthisiologist.

Email: [ol.z.90@mail.ru](mailto:ol.z.90@mail.ru)

Поступила 24.09.2021

Submitted as of 24.09.2021



## Фотодинамическая терапия при туберкулезной эмпиеме плевры

С. Д. НИКОНОВ<sup>1,2,3</sup>, М. Н. СМОЛЕНЦЕВ<sup>1</sup>, Д. В. КРАСНОВ<sup>1</sup>, Д. А. БРЕДИХИН<sup>1,3</sup>, С. Н. БЕЛОГОРОДЦЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Эффективность излечения туберкулезной эмпиемы плевры (ТЭП) при наличии бронхоплеврального свища снижается до 20-25%, что определяет эту патологию как предиктор летального исхода. Для повышения эффективности лечения разработан способ местной санации ТЭП с использованием антимикробной фотодинамической терапии (ФДТ). Методика, основанная на генерации радикалов кислорода при взаимодействии фотосенсибилизаторов и квантов света, которые инактивируют *Mycobacterium tuberculosis* и гноеродную флору. Для оценки санитизирующей и антимикробной эффективности ФДТ выполнено 96 процедур у 16 пациентов (в 14 случаях ТЭП осложнялась бронхоплевральным свищом, в 10 случаях возникла после хирургического лечения туберкулеза легких). После интраплевральной инстилляцией препарата фталоцианин алюминия 0,5 мг проводили облучение всех стенок полости эмпиемы лазерным излучением с длиной волны 662 нм и плотностью световой дозы 30-100 Дж/см<sup>2</sup>. Лечебные эффекты ФДТ туберкулезной эмпиемы плевры зарегистрированы в 93,75% случаев ( $n = 15$ ), причем полный лечебный эффект установлен в 75% наблюдений ( $n = 12$ ).

**Ключевые слова:** туберкулез, эмпиема плевры, бронхоплевральный свищ, антимикробная фотодинамическая терапия

**Для цитирования:** Никонов С. Д., Смоленцев М. Н., Краснов Д. В., Бредихин Д. А., Белгородцев С. Н. Фотодинамическая терапия при туберкулезной эмпиеме плевры // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 51-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-51-56>

## Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema

S. D. NIKONOV<sup>1,2,3</sup>, M. N. SMOLENTSEV<sup>1</sup>, D. V. KRASNOV<sup>1</sup>, D. A. BREDIKHIN<sup>1,3</sup>, S. N. BELOGORODTSEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Treatment efficacy of tuberculous pleural empyema (TPE) with concurrent bronchopleural fistula decreases to 20-25%, thus this pathology serves as a lethal outcome predictor. To enhance treatment efficacy, TPE local sanitation method utilizing antimicrobial photodynamic therapy (PDT) has been developed. This technique is based on the generation of oxygen radicals by the interaction of photosensitizers and light quanta which inactivate *Mycobacterium tuberculosis* and pyogenic flora. To assess the sanitizing and antimicrobial efficacy of PDT, 96 procedures were performed in 16 patients (in 14 cases, TPE was complicated by bronchopleural fistula, in 10 cases it developed after surgical treatment of pulmonary tuberculosis). After intrapleural instillation of phthalocyanine aluminum 0.5 mg, all walls of the empyema cavity were irradiated by laser radiation with the wavelength of 662 nm and light density of 30-100 J/cm<sup>2</sup>. The response to PDT of tuberculous pleural empyema was reported in 93.75% of cases ( $n = 15$ ), with complete response observed in 75% of cases ( $n = 12$ ).

**Key words:** tuberculosis, pleural empyema, bronchopleural fistula, antimicrobial photodynamic therapy

**For citations:** Nikonov S.D., Smolentsev M.N., Krasnov D.V., Bredikhin D.A., Belogorodtsev S.N. Photodynamic therapy in tuberculous pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 51-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-51-56>

Для корреспонденции:

Никонов Сергей Данилович  
E-mail: sibnovomed@mail.ru

Correspondence:

Sergey D. Nikonov  
Email: sibnovomed@mail.ru

Острая и хроническая эмпиема плевры является наиболее опасным гнойно-септическим осложнением, а лечение эмпиемы плевры туберкулезной этиологии сопряжено со значительными трудностями и высокой летальностью при формировании бронхоплеврального свища (БПС) [2]. Изолированная эмпиема плевры при отсутствии БПС излечима в 60-90% случаев без резекционных и коллапсхирургических операций. При наличии БПС частота излечения острой эмпиемы плевры, особенно туберкулезной этиологии, снижается до 20-25% [2]. ТЭП формируется в 90% случаев вследствие возникновения БПС и коллапса легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом и казеозной пневмонией. Среди этого контингента летальность превышает 60% ввиду сочетания взаимно отягча-

ющих факторов: прогрессирования деструктивного туберкулеза легких при наличии возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ); присоединения неспецифической полимикробной флоры; нарушения режима лечения пациентом; таких сопутствующих заболеваний, как алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и сахарный диабет [1, 7, 10]. Следовательно, ТЭП, осложненная БПС, остается нерешенной проблемой торакальной хирургии и фтизиатрии и определяется как предиктор летального исхода [7]. Низкая эффективность лечебной тактики, которая традиционно складывается из дренирования плевральной полости с аспирацией газа и гнойного плеврального содержимого, санации полости эмпиемы антисептиками, системы антибактериальной и противотубер-

кулезной химиотерапии [13], требует применения новых методов.

Вместе с тем стандартов и национальных рекомендаций лечения ТЭП не разработано, что было обусловлено недостаточным количеством исследований и публикаций с высоким уровнем доказательности, в основном это единичные исследования [15, 20]. Только в последнее десятилетие на основе анализа 1 297 случаев ТЭП были представлены убедительные доводы для включения хирургического лечения этой формы заболевания в практические руководства и рекомендации [16, 22].

Широкое внедрение новых препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ [8, 9] позволило начать на фоне эффективной химиотерапии разработку принципиально новых малоинвазивных вариантов местной санации ТЭП с помощью фотодинамической терапии (ФДТ). При этом ФДТ обеспечивает подавление жизнедеятельности микобактерий туберкулеза (МБТ) и неспецифической гноеродной микрофлоры с одновременной ликвидацией пиогенного слоя как субстрата пленкообразующих микробных ассоциаций на стенках эмпиемы.

Официально открытие фотодинамического действия относится к 1900 г., когда были опубликованы работы Оскара Рааба и Херманна фон Таппайнера, показавших, что окрашенные флуоресцирующими красителями парамеции погибают при воздействии дневного света или после освечивания дуговой лампой [21, 24]. В настоящее время фотодинамическое действие является одним из фундаментальных фотобиологических направлений исследований с широким диапазоном практического применения в медицине. Для запуска фотодинамической реакции необходимы два основных компонента: вещество-фотосенсибилизатор и свет. Фотосенсибилизатором является химическое соединение, молекула которого под действием квантов света видимой части спектра переходит в возбужденное (триpletное) состояние, а при возврате – в основное состояние. В роли акцептора энергии выступает кислород, который, переходя в синглетную форму, запускает каскад свободнорадикальных реакций, реализуя некротические и апоптотические изменения в фотосенсибилизированных биологических структурах. Ключевым фактором является способность фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в опухолях, микробах и вирусах, что позволяет использовать фотодинамическую реакцию для их уничтожения. Так, Z. Malik et al. сообщили о бактерицидном действии ФДТ на *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Mycoplasma hominis*, грамотрицательные микроорганизмы и дрожжевые грибы [17]. Minnock A. et al. показали, что большинство грамотрицательных и грампозитивных бактерий может быть успешно фотоинактивировано с применением водорастворимых фталоцианинов [18]. Области клинического противои инфекционного применения ФДТ пред-

ставлены при лечении гнойных ран [14], раневых инфекций [12], бактериальных инфекций ротовой полости [11]. В литературе появились результаты исследований фотоинактивации *Mycobacterium bovis* BCG [19], МБТ с МЛУ / широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) российским лекарственным противоопухолевым фотосенсибилизатором радахлорин в лабораторных условиях [23], *Mycobacterium tuberculosis* в культуре [6], *Mycobacterium tuberculosis in vitro* в присутствии радахлорина, метиленового синего и фталоцианина алюминия [3-5].

В Новосибирском НИИ туберкулеза были изучены условия, необходимые для полноценной фотодинамической инактивации *in vitro* музейного штамма *M. tuberculosis H37Rv*, а также клинических изолятов МБТ. С помощью препарата фталоцианин алюминия (представленным в России в виде препарата фотосенс) в дозе 5 мкг/мл и лазерного излучения в красном диапазоне состоялась успешная фотодинамическая инактивация всех исследуемых штаммов вне зависимости от лекарственной устойчивости при наименьшей плотности дозы световой энергии, равной 46,9 Дж/см<sup>2</sup> [5].

Цель исследования: оценить пределы санирующей антимикробной эффективности туберкулезной эмпиемы плевры при ФДТ с препаратом фталоцианин алюминия.

## Материалы и методы

Оценка терапевтической эффективности ФДТ выполнена при комплексном этиопатогенетическом и хирургическом лечении 16 больных ТЭП. ТЭП сформировалась у 6 из них (1-я группа) вследствие осложненного течения деструктивного туберкулеза легких, у остальных 10 (2-я группа) – после хирургического лечения туберкулеза легких.

Больные 1-й группы (4 мужчин и 2 женщины) были в возрасте от 30 до 50 лет. На момент возникновения ТЭП у них были диагнозы: распространенный двухсторонний фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения ( $n = 1$ ), распространенный фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого (разрушенное легкое) в фазе инфильтрации и двухстороннего обсеменения ( $n = 1$ ), фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли и S<sub>6</sub> правого легкого по типу казеозной пневмонии ( $n = 1$ ), инфильтративный туберкулез S<sub>1-2</sub> левого легкого в фазе распада ( $n = 1$ ), инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого ( $n = 1$ ) и верхней доли и S<sub>6</sub> правого легкого в фазе распада и обсеменения ( $n = 1$ ). ТЭП у 5 пациентов вызвана формированием БПС. Туберкулез легких с МЛУ был у 4 пациентов, ШЛУ – у 2. ВИЧ-инфекция 4Б стадии была у 2 пациентов, сахарный диабет – у 1, осложненное течение беременности – у 1 пациентки. Острая фаза ТЭП ( $n = 4$ ) характеризовалась наиболее выраженной тяжестью клинических

проявлений синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности.

Во 2-ю группу включены 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте 28-50 лет. Послеоперационная ТЭП сформировалась на месте остаточной плевральной полости после следующих операций: комбинированной резекции по поводу множественных туберкулем с распадом ( $n = 2$ ), верхней лобэктомии по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза ( $n = 4$ ), диагностической торакотомии по поводу диссеминированного туберкулеза ( $n = 1$ ), плеврэктомии по поводу казеомы плевры ( $n = 1$ ), пневмонэктомии слева по поводу прогрессирующего распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза ( $n = 1$ ), на высоте профузного легочного кровотечения ( $n = 1$ ). Формирование послеоперационной ТЭП произошло вследствие наличия туберкулезного поражения бронха, приведшего к нестойкости поражения его культуры ( $n = 2$  – главного бронха и  $n = 3$  – верхнедолевого бронха), ввиду обострения туберкулеза в оперированном легком ( $n = 3$ ), нагноения интраплевральной гематомы ( $n = 2$ ). Патоморфологическое подтверждение наличия туберкулезного воспаления в стенке резецированного бронха получено у 4 из 5 пациентов. Методом посева гнойного плеврального экссудата доказан рост МБТ с ШЛУ ( $n = 2$ ) и МЛУ ( $n = 3$ ). В 5 случаях из гнойного экссудата получен обильный рост неспецифической микробной флоры, представленный полимикробными ассоциациями в сочетании с панрезистентным штаммом *Ps. aeruginosa*.

Особенности легочно-плевральной патологии оценивали с помощью рентгенографии, компьютерной томографии органов грудной клетки и многоосевой рентгеноскопии с фистулографией при наличии показаний. Диагностически значимым было ультразвуковое исследование плевральной полости, позволяющее оценить степень фиброзной трансформации плевральных листков, осумкование плеврального экссудата и обеспечить навигацию перед плевральной пункцией или дренированием плевральной полости. Исследовали мокроту и плевральную жидкость методом люминесцентной микроскопии и микроскопии с окраской по Цилю – Нильсену, выполняли бактериологическое исследование на плотных питательных средах с оценкой спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.

Все больные обеих групп получали противотуберкулезную химиотерапию в соответствии с тестом на лекарственную чувствительность МБТ, дополненную антибиотиками общего спектра действия вследствие гнойной хирургической инфекции.

Всем представленным больным выполнялись местные saniрующие хирургические пособия в объеме активного аспирационного дренирования ТЭП и дренирования по Бюлау. Пациентам 2-й группы потребовались дополнительные хирургические вмешательства в объеме пятиреберной торакопластики

( $n = 6$ ) и семиреберной торакопластики после пневмонэктомии ( $n = 1$ ) для обеспечения возможности плевральной облитерации. У 3 пациентов локальную санацию ТЭП осуществляли через торакостому, наложенную после пневмонэктомии ( $n = 1$ ), плеврэктомии ( $n = 1$ ), верхней лобэктомии ( $n = 1$ ).

Поскольку вышеуказанный лечебный процесс во всех 16 случаях ТЭП, осложненной БПС у 14, не обеспечивал достаточного saniрующего эффекта и становился угрожающим по прогнозу, им впервые предпринято лечение методом антимикробной интраплевральной ФДТ.

Процедуры ФДТ осуществляли систематически на фоне локального saniрующего и дренирующего лечения эмпиемы (первоначально эвакуировали гнойный экссудат и полость эмпиемы промывали растворами антисептиков, затем плевральные листки фотосенсибилизировали интраплевральной инстилляцией раствора фотосенс 0,5 мг в 20 мл раствора натрия хлорида 0,9% или препаратом орошали стенки эмпиемы через торакостому). Через 15 мин экспозиции осуществляли интраплевральную световую обработку всех стенок полости эмпиемы излучением с длиной волны 662 нм от лазерного генератора Лахта Милон (ООО Квалитек, г. Москва), оптимальной для реализации бактерицидного фотодинамического эффекта при мощности светового потока 350-500 мВт и плотности световой дозы не менее 30 Дж/см<sup>2</sup> и не более 100 Дж/см<sup>2</sup>. Доставка светового излучения от лазерного генератора до внутренних стенок полости эмпиемы осуществлялась через кварцполимерный световод сечением 0,4 мм, который устанавливали в инфицированной плевральной полости через просвет пункционной иглы при плевральной пункции, либо через микродренаж, либо через просвет плевральной дренажной трубки, либо через торакостому. У 1 пациента выполнена однократная интраоперационная процедура ФДТ в ходе реторакотомии по поводу острой послеоперационной эмпиемы плевры, развившейся в условиях нагноения интраплевральной гематомы после резекции верхней доли правого легкого. В 2 случаях многокурсовой ФДТ завершающие сеансы лечения ТЭП с БПС и доказанным туберкулезом резецированного бронха сопровождали интраплевральным введением фотосенса и окрашиванием стенок этого бронха, а затем осуществляли эндобронхиальную лазерную ФДТ с помощью световода, проведенного через манипуляционный канал фибробронхоскопа. В просвет свищесущего бронха устанавливали клапанный бронхоблокатор фирмы «Медланг». После извлечения бронхоскопа проводили интраплевральную ФДТ всех стенок эмпиемы и восстанавливали активное непрерывное аспирационное дренирование полости эмпиемы для расправления легкого и облитерации плевральных листков. Плевральные дренажные трубки извлекали после редукции полости эмпиемы и облитерации ее стенок. Бронхоблокатор удаляли через 4 нед. после

извлечения плевральных дренажей. Таким образом, на этапе апробации метода выполнено 96 сеансов ФДТ эмпиемы плевры в режиме низкоэнергетической лазерной световой обработки стенок эмпиемы при мощности 350-500 мВт посредством транс-торакальной плевральной пункции, торакокопии, обработки через торакостому, через дренажные плевральные каналы и реторакотомии. При наличии БПС выполнялась клапанная бронхоблокация ( $n = 2$ ) с предварительной эндобронхиальной ФДТ свищесущего бронха.

### Результаты

Антимикробная эффективность ФДТ оценена у 16 пациентов с ТЭП из них с ( $n = 14$ ) и без БПС ( $n = 2$ ).

Среди пациентов 1-й группы ( $n = 6$ ) клиническая эффективность ФДТ зарегистрирована в 5 случаях. При этом излечить ТЭП удалось у 3 (50%) пациентов: при изолированной ТЭП у пациента с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом 2-го типа, у пациента с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом верхней доли и  $S_6$  правого легкого, у пациентки в послеродовом периоде с инфильтративным туберкулезом верхней доли и  $S_6$  правого легкого в фазе распада и обсеменения.

Еще у 2 пациентов были выявлены клинические и лабораторные признаки улучшения состояния в виде редукции гнойной интоксикации и уменьшения выраженности дыхательной недостаточности, нормализации температуры тела, прекращения откашливания гнойной мокроты и прекращения бактериовыделения (негативация мокроты при многократных анализах), возрастания аппетита и массы тела. Однако у этих пациентов с необратимым разрушением легких в условиях функционирования БПС, даже после успешной санации тотальных эмпием, удалось добиться только частичного эффекта в виде уменьшения объема эмпиемы до пристеночной щелевидной полости. В итоге, достигнув абациллирования плеврального экссудата ( $n = 1$ ) и олигобациллярности ( $n = 1$ ), пациенты переведены во фтизиатрическое отделение. В 1-й группе умер 1 больной с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом правого легкого (разрушенное легкое) в фазе инфильтрации и двухстороннего обсеменения, осложненным кахексией и сепсисом.

Во 2-й группе из 10 пациентов с послеоперационной туберкулезной эмпиемой плевры была реализована многокурсовая локальная санация с помощью ФДТ, проводимая 2 раза в неделю не менее 5 раз. В динамике лечения регистрировали отчетливые saniрующие, противовоспалительные, антимикробные, дезинтоксикационные, репаративные эффекты. В начальной фазе лечения отмечалась стремительная редукция объемов гнойной экссудации с ежедневным уменьшением осадка и трансформацией экссудата в серозно-фибринозный. Одновременно

регистрировалось прекращение нагноений дренажных каналов ( $n = 4$ ) и торакостом ( $n = 3$ ). В конце 2-й нед. лечения исчезновение фебрильной лихорадки и подавление роста гноеродной микрофлоры в содержимом полости эмпиемы сопровождалось активным ростом грануляционных тканей и восстановлением аппетита у пациентов. Микроскопия плеврального экссудата подтверждала отсутствие кислотоустойчивых микобактерий. Достигнутые лечебные эффекты стали основой для последующего успешного закрытия БПС путем резекции культи левого главного бронха ( $n = 1$ ), торакопластики после санационных торакостомий ( $n = 3$ ) и клапанной бронхоблокации свищесущего бронха ( $n = 2$ ). В общем во 2-й группе ТЭП с ликвидацией остаточной полости излечена у 9 (90%) пациентов, 1 пациент продолжает местное лечение через торакостому рубцующейся санированной послеоперационной остаточной полости с бронхиальным свищом. Летальности во 2-й группе не было.

### Заключение

Лечебные эффекты ФДТ при ТЭП зарегистрированы у 15 (93,75%) из 16 пациентов, причем полный лечебный эффект (излечение ТЭП и закрытие остаточной полости) установлен у 12 (75,0%) пациентов, для чего у 4 пациентов выполнены дополнительные операции по закрытию БПС, еще у 4 – клапанные бронхоблокации. Летальность составила 6,25% (1 из 16 пациентов). Столь значимые результаты сопряжены с адекватным сочетанием этиопатогенетической терапии и местной санации ТЭП с использованием ФДТ.

### Выводы

1. Впервые апробированная ФДТ хронической ТЭП обладает выраженными местными saniрующими свойствами, которые представлены антимикробными, антиэкссудативными, противовоспалительными и репаративными эффектами при условии адекватного хирургического дренирования полости эмпиемы.
2. Реализация успешной ФДТ ТЭП возможна при любой фазе развития заболевания посредством антимикробного лазерного фотодинамического воздействия на стенки эмпиемы при обязательном аспирационном дренировании полости эмпиемы, а при наличии БПС – клапанной бронхоблокации просвета свищесущего бронха с его предварительной эндобронхиальной антимикробной фотодинамической обработкой.
3. Предлагаемый способ лечения обеспечивает антимикробный фотодинамический эффект вне зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ и сопутствующей гноеродной инфекции.
4. Фотодинамическая деструкция пиогенного слоя в стенках эмпиемы обеспечивает местные

противовоспалительные эффекты с выраженным сокращением темпа гнойной экссудации и трансформацией гнойного экссудата в серозный, уменьшением ригидности коллабированного легкого, что способствует уменьшению объема поло-

сти эмпиемы плевры с последующим смыканием и адгезией плевральных листков в условиях активного аспирационного дренирования, особенно при клапанной бронхоблокации свищесущего бронха.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

- Амосов Н. М. Очерки торакальной хирургии. – Киев, 1958. – С. 299-301.
- Бисенков, Л. Н. Торакальная хирургия / Рук-во под ред. Л. Н. Бисенкова. – СПб., 2004. – 192 с.
- Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* Радахлорином *in vitro* // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 5-10.
- Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Корбут А. И. Фотодинамическая инактивация *Mycobacterium tuberculosis* метиленовым синим *in vitro* // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 28-33.
- Бредихин Д. А., Никонов С. Д., Чередниченко А. Г., Петренко Т. И., Мирзоев М. М. Лазерная фотодинамическая инактивация *M. tuberculosis* сульфированным фталоцианином алюминия *in vitro*: Материалы XIII Международной научно-практической конференции памяти акад. Ю. И. Бородина «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» 20-21 ноября 2018 г. Новосибирск. Издательство «Печатный двор». – 2018. – С. 20.
- Бриль Г. Е., Скворцова В. В., Манаенкова Е. В. Фотодинамическое подавление роста туберкулезной палочки в культуре // Biomedical Photonics. – 2018. – № S1. – С. 13.
- Варин А. А., Ханин А. Л., Fenster В. А. Туберкулезные эмпиемы плевры как предиктор летального исхода у больных туберкулезом легких // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 23-26.
- Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
- 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.
- Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
- Медицинская технология. Рег. № ФС-2006/062 от 05.05.2006. Фотодинамическая терапия заболеваний пародонта.
- Медицинская технология. Рег. № ФС-2006/066 от 05.05.2006. Фотодинамическая терапия гнойных, длительно незаживающих ран и трофических язв.
- Полянский В. К., Савицкий Г. Г., Ковалев В. В. Диагностика и хирургическая тактика при туберкулезной эмпиеме плевры // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 118.
- Странадко Е., Толстых П. И., Шехтер А. Б. и др. Экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии на заживление гнойных ран // Лазерная медицина. – 2001. – № 5 (2). – С. 8-13.
- Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е., Самуйленков А. М. Эмпиемы плевры. Частота возникновения, пункционная терапия, закрытое дренирование плевральной полости // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 8. – С. 3-9.
- Dewan R. K. Surgery for pulmonary tuberculosis - a 15-year experience // Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2010. - Vol. 37, № 2. - P. 473-477. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.08.026. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19773180.
- Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins - an alternative approach to antimicrobial drugs // J. Photochem. Photobiol. B., 1990. - Vol. 5, № 3-4. - P. 281-293. doi: 10.1016/1011-1344(90)85044-w. PMID: 2115912.

#### REFERENCES

- Amosov N.M. *Ocherki torakalnoy khirurgii*. [Essays on thoracic surgery]. Kiev, 1958, pp. 299-301.
- Bisenkov L.N. *Torakalnaya Khirurgiya. Rukovodstvo*. [Thoracic surgery. Guidelines]. L.N. Bisenkov, eds., St. Petersburg, 2004, 192 p.
- Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I. *In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* with Radahlorin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.)
- Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Korbut A.I. *In vitro* photodynamic inactivation of *Mycobacterium tuberculosis* with methylene blue. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 28-33. (In Russ.)
- Bredikhin D.A., Nikonov S.D., Cherednichenko A.G., Petrenko T.I., Mirzoev M.M. *In vitro laser photodynamic inactivation of M. tuberculosis with sulfonated aluminum phthalocyanine. Materialy XIII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii pamyati akad. Yu.I. Borodina Limfologiya: ot fundamentalnykh issledovaniy k meditsinskim tekhnologiyam*. [Abst. Book of the XIII International Scientific and Practical Conference in Memory of Acad. Yu. I. Borodina On Lymphology: From Fundamental Research to Medical Technologies]. November 20-21, 2018, Novosibirsk. Izdatelstvo Pechatny Dvor Publ., 2018, pp. 20. (In Russ.)
- Brill G.E., Skvortsova V.V., Manaenkova E.V. Photodynamic inhibition of *M. tuberculosis* growth in the culture. *Biomedical Photonics*, 2018, no. S1, pp. 13. (In Russ.)
- Varin A.A., Khanin A.L., Fenster V.A. Tuberculous pleural empyema as a lethal outcome predictor in pulmonary tuberculosis patients. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 23-26. (In Russ.)
- Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
- 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.)
- 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 vyyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkuleza: 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.
- Medical Technology. Reg. no. FC-2006/062 as of 05.05.2006. *Fotodinamicheskaya terapiya zabolevaniy parodonta*. [Photodynamic therapy of periodontal diseases].
- Medical Technology. Reg. no. FC-2006/066 as of 05.05.2006. *Fotodinamicheskaya terapiya gnoynykh, dlitelno nezazhivayushchikh ran i troficheskikh yavz*. [Photodynamic therapy of purulent, long-term non-healing wounds and trophic ulcers].
- Polyanskiy V.K., Savitskiy G.G., Kovalev V.V. Diagnostics and surgical tactics in tuberculous pleural empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 5, pp. 118. (In Russ.)
- Stranadko E., Tolstykh P.I., Shekhter A.B. et al. Experimental justification of photodynamic therapy use on the healing of purulent wounds. *Lazernaya Meditsina*, 2001, no. 5 (2), pp. 8-13. (In Russ.)
- Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E., Samuylenkov A.M. Pleural empyema. Frequency of occurrence, puncture therapy, closed pleural drainage. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 8, pp. 3-9. (In Russ.)
- Dewan R.K. Surgery for pulmonary tuberculosis - a 15-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2010, vol. 37, no. 2, pp. 473-477. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.08.026. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19773180.
- Malik Z., Hanania J., Nitzan Y. Bactericidal effects of photoactivated porphyrins - an alternative approach to antimicrobial drugs. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1990, vol. 5, no. 3-4, pp. 281-293. doi: 10.1016/1011-1344(90)85044-w. PMID: 2115912.

18. Minnock A., Vernon D. I., Schofield J., Griffiths J., Parish J. H., Brown S. T. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 1996. - Vol. 32, № 3. - P. 159-164. doi: 10.1016/1011-1344(95)07148-2. PMID: 8622179.
19. O'Riordan K., Sharlin D. S., Gross J. et al. Photoinactivation of *Mycobacteria in vitro* and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50, № 5. - P. 1828-1834. doi:10.1128/AAC.50.5.1828-1834.2006.
20. Pezzella A. T., Fang W. Surgical aspects of thoracic tuberculosis: a contemporary review -part 1 // *Curr. Probl. Surg.* - 2008. - Vol. 45, № 10. - P. 675-758. doi: 10.1067/j.cpsurg.2008.06.003. PMID: 18774374.
21. Raab O. Z. Ueber die Wirkungfluoresciren der stoffe auf infusorien // *Zeitschrift. Biologie*, - 1900. - Vol. 39. - P. 524-546.
22. Scarci M., Abah U., Solli P., Page A., Waller D., van Schil P., Melfi F., Schmid R. A., Athanassiadi K., Sousa Uva M., Cardillo G. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2015. - Vol. 48, № 5. - P. 642-653. doi: 10.1093/ejcts/ezv272. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26254467.
23. Sung N., Back S., Jung J., Kim K. H., Kim J. K., Lee J. H., Ra Y., Yang H. C., Lim C., Cho S., Kim K., Jheon S. Inactivation of multidrug resistant (MDR) - and extensively drug resistant (XDR) - *Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy // *Photodiagn. Photodynamic. Therapy.* - 2013. - Vol. 10, № 4. - P. 694-702. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.001.
24. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisieren de wirkungfluorescierendersubstanzen // *Leipzig: FCW Vogel 1907.*
18. Minnock A., Vernon D.I., Schofield J., Griffiths J., Parish J.H., Brown S.T. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1996, vol. 32, no. 3, pp. 159-164. doi: 10.1016/1011-1344(95)07148-2. PMID: 8622179.
19. O'Riordan K., Sharlin D.S., Gross J. et al. Photoinactivation of *Mycobacteria in vitro* and in a new murine model of localized *Mycobacterium bovis* BCG-induced granulomatous infection. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1828-1834. doi:10.1128/AAC.50.5.1828-1834.2006.
20. Pezzella A.T., Fang W. Surgical aspects of thoracic tuberculosis: a contemporary review -part 1. *Curr. Probl. Surg.*, 2008, vol. 45, no. 10, pp. 675-758. doi: 10.1067/j.cpsurg.2008.06.003. PMID: 18774374.
21. Raab O.Z. Ueber die Wirkungfluoresciren der stoffe auf infusorien. *Zeitschrift. Biologie*, 1900, vol. 39, pp. 524-546.
22. Scarci M., Abah U., Solli P., Page A., Waller D., van Schil P., Melfi F., Schmid R. A., Athanassiadi K., Sousa Uva M., Cardillo G. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2015, vol. 48, no. 5, pp. 642-653. doi: 10.1093/ejcts/ezv272. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26254467.
23. Sung N., Back S., Jung J., Kim K.H., Kim J.K., Lee J.H., Ra Y., Yang H.C., Lim C., Cho S., Kim K., Jheon S. Inactivation of multidrug resistant (MDR) - and extensively drug resistant (XDR) - *Mycobacterium tuberculosis* by photodynamic therapy. *Photodiagn. Photodynamic. Therapy*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. 694-702. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.001.
24. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisieren de wirkungfluorescierendersubstanzen. *Leipzig, FCW Vogel 1907.*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница»,  
630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д.14.  
Тел./факс: 8 (383) 226-37-50.

**Никонов Сергей Данилович**

доктор медицинских наук,  
заведующий отделением гравитационной хирургии крови.  
E-mail: sibnovomed@mail.ru

**Смоленцев Максим Николаевич**

кандидат медицинских наук,  
заведующий торакальным хирургическим отделением.  
E-mail: smio77@mail.ru

**Краснов Денис Владимирович**

доктор медицинских наук,  
заместитель главного врача по хирургии.  
E-mail: Krasnov77@bk.ru

**Бредихин Демид Александрович**

врач клинической лабораторной диагностики.  
E-mail: demid87@yandex.ru

**Белгородцев Сергей Николаевич**

Новосибирский НИИ туберкулеза МЗ РФ,  
ведущий научный сотрудник  
экспериментально-лабораторного отдела.  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.  
Тел./факс: 8 (383) 203-83-58.  
E-mail: s.belogorodtsev@mail.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital,  
14, Vavilova St.,  
Novosibirsk, 630082.  
Phone/Fax: +7 (383) 226-37-50.

**Sergey D. Nikonov**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Gravitational Blood Surgery Department.  
Email: sibnovomed@mail.ru

**Maksim N. Smolentsev**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Thoracic Surgery Department.  
Email: smio77@mail.ru

**Denis V. Krasnov**

Candidate of Medical Sciences,  
Deputy Chief Doctor for Surgery.  
Email: Krasnov77@bk.ru

**Demid A. Bredikhin**

Clinical Laboratory Diagnostics Physician.  
Email: demid87@yandex.ru

**Sergey N. Belogorodtsev**

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,  
Leading Researcher of Experimental Laboratory Department.  
81a, Okhotskaya St.,  
Novosibirsk, 630040.  
Phone/Fax: +7(383) 203-83-58.  
Email: s.belogorodtsev@mail.ru



## Лекарственно-устойчивый милиарный туберкулез после экстракорпорального оплодотворения

П. О. СОЦКИЙ<sup>2</sup>, Л. Г. ГЕВОРКЯН<sup>1,3</sup>, О. Л. СОЦКАЯ<sup>1,2</sup>, М. Д. САФАРЯН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, г. Ереван, Армения

<sup>2</sup>Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, г. Ереван, Армения

<sup>3</sup>Национальный центр по борьбе с туберкулезом Министерства здравоохранения, г. Ереван, Армения

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение милиарного туберкулеза с лекарственной устойчивостью у иммунокомпетентной женщины с многоплодной беременностью после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Трудности диагностики милиарного туберкулеза были обусловлены отсутствием своевременной идентификации первоначального очага инфекции – туберкулеза эндометрия, генерализация которого произошла после ЭКО. Редкая ассоциация истмического нодозного сальпингита и пограничной опухоли яичника (серозной цистаденомы яичника) явилась фактором, осложняющим выявление туберкулеза.

**Вывод.** В программе ЭКО при двухсторонней окклюзии маточных труб необходимо рассматривать туберкулез как возможную причину этой патологии. Туберкулез эндометрия ассоциируется с риском повторных неудач имплантации и генерализации процесса.

**Ключевые слова:** милиарный туберкулез после ЭКО, истмический нодозный сальпингит, пограничные опухоли яичников, повторные неудачи имплантации в программе ЭКО, туберкулез эндометрия

**Для цитирования:** Соцкий П. О., Геворкян Л. Г., Соцкая О. Л., Сафарян М. Д. Лекарственно-устойчивый милиарный туберкулез после экстракорпорального оплодотворения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 57-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-57-62>

## Drug resistant military tuberculosis after *in vitro* fertilization

P. O. SOTSKIY<sup>2</sup>, L. G. GEVORKYAN<sup>1,3</sup>, O. L. SOTSKAYA<sup>1,2</sup>, M. D. SAFARYAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia

<sup>3</sup>National Tuberculosis Control Center, Yerevan, Armenia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of drug resistant military tuberculosis in an immunocompetent woman with a multifetal pregnancy after *in vitro* fertilization (IVF).

Difficulties in diagnosing military tuberculosis were due to the late detection of the initial focus of infection, that was endometrial tuberculosis, which generalized after IVF. The rare association of isthmic nodose salpingitis and a borderline ovarian tumor (serous ovarian cystadenoma) was a factor complicating the detection of tuberculosis.

**Conclusion:** In an IVF program with bilateral fallopian tube occlusion, tuberculosis should be considered as a possible cause of this pathology. Endometrial tuberculosis is associated with a risk of repeated implantation failure and generalization of the disease.

**Key words:** military tuberculosis after IVF, isthmic nodous salpingitis, borderline ovarian tumors, repeated implantation failures in IVF program, endometrial tuberculosis

**For citations:** Sotskiy P.O., Gevorkyan L.G., Sotskaya O.L., Safaryan M.D. Drug resistant military tuberculosis after *in vitro* fertilization. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 57-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-57-62>

Для корреспонденции:

Соцкий Павел Олегович

E-mail: [pavel.sotskiy@gmail.com](mailto:pavel.sotskiy@gmail.com)

Correspondence:

Pavel O. Sotsky

Email: [pavel.sotskiy@gmail.com](mailto:pavel.sotskiy@gmail.com)

Генитальный туберкулез является одной из трудно диагностируемых причин бесплодия, при этом вовлечение эндометрия в туберкулезный процесс встречается у 50-60% пациенток [2, 5]. Результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий в последние годы неуклонно растет, но неадекватная восприимчивость эндометрия, ответственная приблизительно за две трети неудач имплантации, является препятствием к наступлению беременности [1, 7], а в случае наступления беременность может прекратить свое развитие на ранних сроках [1]. Эндометрий, пораженный туберкулезом, также является потенциальным источником для генерализации туберкулеза при наступлении

беременности [5]. У пациенток с непроходимостью маточных труб экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) используется чаще других методов восстановления фертильности, поскольку при поздней диагностике туберкулезного сальпингита в трубах происходят необратимые анатомические изменения [2]. Из осложнений ЭКО генерализованный туберкулез представляет наибольшую угрозу для жизни матери и плода [8]. В литературе отсутствуют сведения, касающиеся ассоциации повторных неудач имплантации в программах ЭКО с туберкулезом эндометрия [1]. Генитальный туберкулез в развивающихся странах представляет собой распространенную причину бесплодия [2, 5]. Для того что-

бы не пропустить таких причин развития бесплодия, как туберкулез, следует учитывать следующие факторы: контакт с большим туберкулезом; проживание в странах с высоким бременем туберкулеза; история использования вспомогательных репродуктивных технологий, особенно у пациенток с двухсторонней окклюзией маточных труб; появление диссеминации в легких после ЭКО [8].

Приводим клиническое наблюдение развития у пациентки милиарного туберкулеза, дебют которого пришелся на ранний срок беременности после ЭКО.

### Клиническое наблюдение

Пациентка А. (30 лет) госпитализирована в отделение патологии беременности с жалобами на маточное кровотечение, повышение температуры тела до 38°C, покашливание с минимальным отделением вязкой мокроты, слабость. Диагноз при поступлении: маточная беременность двойней в сроке 8 нед. после ЭКО; угроза прерывания беременности; лихорадка неясного генеза. Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, бледные, индекс массы тела – 21,7 кг/м<sup>2</sup>, пульс ритмичный – 96 уд/мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 21 в 1 мин. В легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, сердечные тоны – ясные, чистые. Живот – мягкий, болезненный в нижних отделах. Перенос эмбрионов был осуществлен 56 дней тому назад, беременность зарегистрирована через 2 нед. по повышению уровня хорионического гонадотропина человека и по определению двух плодных мешков в полости матки через 21 день после переноса эмбрионов. При поступлении: матка увеличена до размеров 8-недельной беременности, тонус ее повышен. Выделения из половых путей – умеренные кровянистые. Функция кишечника и мочевыделительной системы не нарушена. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализируется развивающаяся маточная беременность – бихориальная двойня в сроке 8 нед., сердцебиение обоих плодов – 145 и 152 уд/мин. Ретрохориальная гематома – 12 × 15 мм в одном из гестационных мешков. УЗИ органов брюшной полости – без патологии. В общем анализе крови количество лейкоцитов 8,1 × 10<sup>9</sup>/л, зафиксировано снижение уровня гемоглобина до 110 г/л, лимфопения – до 10%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 20 мм/ч. На первой рентгенограмме легких очаговых и инфильтративных изменений нет, усиление легочного рисунка за счет бронхиального компонента. Синусы свободны. До получения результатов микробиологического исследования мокроты проводилась терапия, направленная на сохранение беременности, и антибиотикотерапия аугментинотом и зинацефом. Спустя 3 дня произошел самопроизвольный выкидыш, произведено выскабливание полости матки и пациентка переведена в клинику общего профиля.

Через 17 дней после первой рентгенограммы легких повторили исследование: с обеих сторон впервые определены диссеминация смешанного типа, усиление легочного рисунка, уплотнение корней, изменение их структуры. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) – многочисленные мелкие очаги с четко очерченными контурами, расположенные перибронхиально на фоне резкой гиповентиляции легких. Тотальная инфильтрация по типу матового стекла. Утолщение стенок бронхов, междольевых перегородок и мелких сосудов. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В мокроте обнаружен скудный рост грамположительной микрофлоры. Предположительный диагноз «двухсторонняя интерстициальная пневмония». Культуральное исследование крови и мочи: роста нет. Продолжена терапия антибиотиками без положительной клинико-рентгенологической динамики.

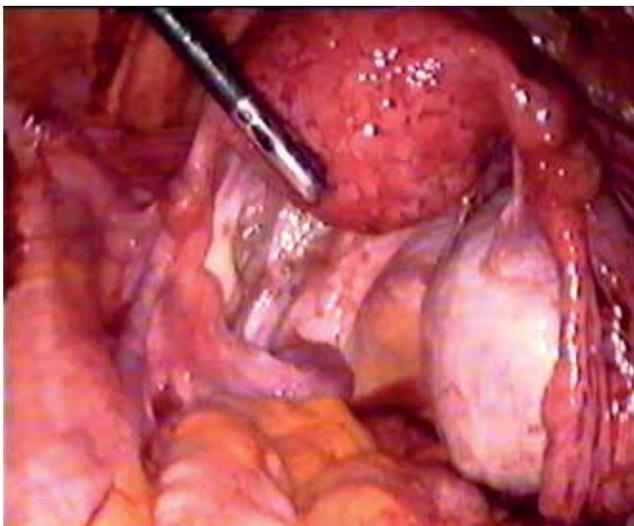
Из анамнеза заболевания известно: менархе с 12 лет, менструальные циклы нерегулярные, с длительностью кровотечения 3-5 дней, умеренные, болезненные. Работала медсестрой в школе. Болела ветрянкой, корью, гепатитом А. Аллергии и вредных привычек нет. В подростковом возрасте имела контакт с большим туберкулезом. Вышла замуж в 20 лет. Беременность наступила сразу, но на сроке 15 нед. завершилась самопроизвольным выкидышем с повышением температуры до субфебрильных цифр, упорными кровянистыми выделениями из половых путей и болями внизу живота. При реабриации полости матки обнаружен плацентарный полип. В течение последующих двух лет беременность не наступала, в связи с чем супружеская пара обратилась в медицинский центр репродуктологии для обследования. Мужской фактор бесплодия не обнаружен. При обследовании пациентки возбудители инфекций – хламидиоза, гонореи, микоплазмы и уреоплазмы – не обнаружены. Уровень гормонов пролактина и тиреотропного гормона находился в пределах нормы. Тесты на антитела к вирусу иммунодефицита человека, сифилиса, гепатита С, поверхностного антигена гепатита В были отрицательными. Группа крови – А(II), Rh положительная. УЗИ: матка нормальных размеров – 51,8 × 42,0 × 49,1 мм, васкуляризация миометрия – умеренная – moderately flow (color score 3). Эндометрий – ровный, толщиной 5 мм на 4-й день менструального цикла. При трехмерном 3D-исследовании в полости матки патологии не выявлено. Левый яичник расположен интимно с маткой. Справа – кистозное образование размером 60,0 × 52,1 × 70,0 мм, состоящее из двух камер, их внутренняя выстилка с папиллярными разрастаниями и интенсивной васкуляризацией – very strong flow (score 4). По периферии кисты визуализируется овариальная ткань размером 26,0 × 24,0 × 15,1 мм. Объем яичника – 5,2 см<sup>3</sup>. В заднем своде свободной жидкости нет. Заключение: папиллярная серозная цистаденома (пограничная опухоль). По класси-

фикации ИОТА 76% доброкачественная киста. Проведена лапароскопия. Описание операции: матка нормальных размеров. Спайки с мочевым пузырем, сальником. Эндометриозидные гетеротопии в дугласовом пространстве. Справа – киста яичника 60,0 × 70,0 мм с папиллярными структурами, содержимое которой напоминает дермоид. При пункции выделяется густая гомогенная масса желтого цвета. Слева яичник нормального размера, визуально не изменен, спаен с маточной трубой и широкой маточной связкой. В истмических отделах обеих маточных труб опухолевидные узелки 30,0 × 20,0 мм (рис. 1). Хромогидротубация выявила непроходимость труб в истмических отделах с обеих сторон. Фимбрии сохранены. Произведены кистэктомия справа, сальпинголизис, коагуляция эндометриозидных очагов. Гистологическое исследование кисты яичника: папиллярная серозная цистаденома пограничного типа с интенсивной, преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией тканей яичника. В связи с обнаружением двухсторонней окклюзии маточных труб из-за нодозного сальпингита заподозрен туберкулез. После операции проведена консультация фтизиатра. Патологических изменений в легких при рентгенологическом обследовании не обнаружено. На основании отрицательных результатов пробы Манту с 2 ТЕ и серологических тестов (ELISA) диагноз туберкулеза исключен.

Спустя 2 года после лапароскопии пациентка повторно обращается в Центр репродуктологии. Обследование по стандартному протоколу не выявило противопоказаний к проведению ЭКО. Базовый уровень лютеинизирующего гормона – 6,2 МЕ/мл, фолликулостимулирующего гормона – 7,0 МЕ/мл,

эстрадиола (E2) – 176,8 пг/мл. Количество антральных фолликулов – 8,0. Проведено три последовательных цикла ЭКО: два эмбриона хорошего качества перенесены в течение каждого цикла, но имплантация не произошла ни в одном цикле. Беременность двойней наступила только спустя 3 года после четвертой попытки ЭКО и переноса трех эмбрионов. Возраст пациентки на момент наступления беременности составлял 30 лет.

В клинике общего профиля на основании ухудшающихся показателей физикальных данных, обнаруженных изменений на КТ ОГК, отсутствия эффекта от проводимой терапии антибиотиками широкого спектра действия проводится еще одна консультация фтизиатра и пациентка переводится в Национальный центр по борьбе с туберкулезом (НЦБТ). Жалобы при поступлении на покашливание, чувство дискомфорта в грудной клетке, потливость, стойкое повышение температуры до фебрильных цифр, похудение. Субъективное и объективное обследование выявило снижение массы тела: индекс массы тела – 17,4 кг/м<sup>2</sup>, стойкую лихорадку – 38,7°С, тахикардию, учащение частоты дыхательных движений – 20 в 1 мин. Грудная клетка правильной формы, с симметричным участием в акте дыхания. При аускультации – ослабленное везикулярное дыхание. Сатурация кислорода – 91%. Общий анализ крови: гемоглобин – 110 г/л, эритроциты – 3,37 × 10<sup>12</sup>/л, лейкоциты – 4,4 × 10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 20 мм/ч. Результат пробы Манту отрицательный. На рентгенограмме легких обнаружены: множественные мелкие и более крупные четко очерченные густо расположенные очаги по всем полям обоих легких (рис. 2). Микроскопия мокроты с окраской по Цилю – Нильсену, люминесцентная микроскопия – кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. Бронхоскопия: патологических изменений в бронхах не обнаружено. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа: альвеолярные макрофаги – 32%, лимфо-



**Рис. 1.** Пациентка А. Диагностическая лапароскопия. Спайки между маткой, мочевым пузырем и сальником. Левый яичник сращен с маточной трубой и широкой связкой матки

**Fig. 1.** Patient A. Diagnostic laparoscopy. Adhesions between the uterus, bladder and omentum. The left ovary fused with fallopian tube and uterine broad ligament

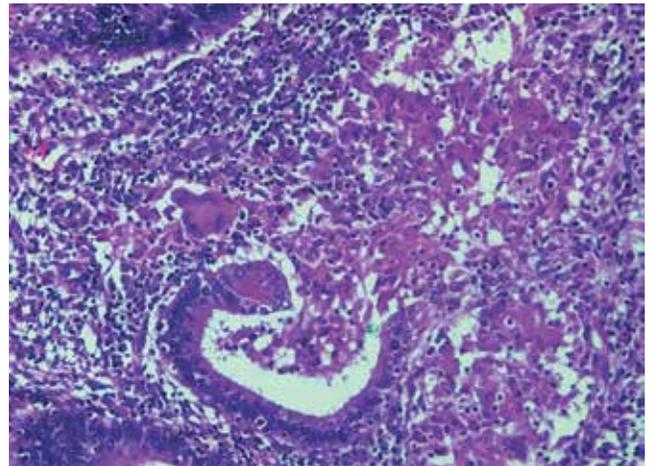


**Рис. 2.** Пациентка А. Обзорная рентгенограмма легких. Двусторонний диссеминированный процесс в легких

**Fig. 2.** Patient A. Chest X-ray. Bilateral disseminated lesions in the lungs

циты – 8%, нейтрофилы – 56%, эозинофилы – 1%, люминесцентная микроскопия – КУМ не обнаружены. Цитология материала браш-биопсии: пласты клеток бронхиального эпителия с незначительной нейтрофильно-лимфоидной инфильтрацией, КУМ отсутствуют. Результат посева – в работе. Выписана с диагнозом «двухсторонняя интерстициальная пневмония». Повторная госпитализация в НЦБТ на 47-й день от начала появления первых симптомов заболевания с признаками острого респираторного дистресс-синдрома, нарастающей анемии и выража туберкулиновой пробы: частота дыхания – 26 в 1 мин, сатурация кислорода – 88%, аускультация легких – ослабленное везикулярное дыхание. Симптомы ригидности мышц затылка, Брудзинского, Кернига отсутствуют. Раздражения брюшины нет, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не увеличена. Функции кишечника и мочевыделительных органов не нарушены, отеки на нижних конечностях отсутствуют. Анализ артериальной крови: рН – 7,43; PaO<sub>2</sub> – 59,3 мм рт. ст. и PaCO<sub>2</sub> – 32 мм рт. ст. Общий анализ крови: гемоглобин – 100 г/л, эритроциты –  $3,27 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $5,8 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов – 340 000 кл/мкл, СОЭ – 30 мм/ч, С-реактивный белок – 20 мг/л. Электролиты, показатели почечных и печеночных функций в пределах нормы. Проба Манту – 20 мм. Рентгенограмма легких: диффузно расположенные, многочисленные мелкие милиарные очаги по всем полям легких. На основании полученных данных, неэффективности неспецифического лечения и нарастающих симптомов острой респираторной недостаточности диагноз изменен на «диссеминированный туберкулез легких». Пациентке назначена интенсивная фаза противотуберкулезной терапии 4 противотуберкулезными препаратами 1-го ряда. Положительная динамика не получена. Появились жалобы на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей. На УЗИ обнаружены незначительное увеличение матки, диффузные изменения миометрия. Эндометрий с нечеткими контурами, неоднородной эхоструктурой, толщина 12 мм. Цервикальный канал расширен с наличием жидкости. Эхоструктура яичников гетерогенная с кистозными включениями и утолщенными стенками. В дугласовом пространстве свободная жидкость в незначительном количестве. Лимфоузлы не увеличены. Предварительный диагноз «туберкулез придатков матки и эндометрия». С диагностической целью рекомендована пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим и бактериологическим исследованием. Спустя неделю (на 54-й день заболевания) получен результат посева мокроты на среду Левенштейна – Йенсена – выявлен рост МБТ, затем методом абсолютных концентраций установлена их устойчивость к изониазиду. Назначено лечение противотуберкулезными препаратами 2-го ряда. После некоторой стабилизации состояния пациентки произведена

биопсия эндометрия. Гистологическое исследование обнаружило компактные гранулемы, более всего соответствующие туберкулезным (рис. 3), что подтвердило наличие туберкулеза эндометрия. КУМ не обнаружены, результат посева эндометрия на микобактерии туберкулеза – отрицательный. Диагноз «милиарный туберкулез с поражением легких, эндометрия, придатков матки (двухсторонний истмический нодозный сальпингит), развившийся после ЭКО, МБТ(+), изониазид-резистентные».



**Рис. 3.** Пациентка А. биопсия эндометрия. Патогистологическая картина, окраска гематоксилином – эозином, увеличение  $\times 200$ . Гранулемы в эндометрии с многоядерными гигантскими клетками

**Fig. 3.** Patient A. Endometrial biopsy. Pathohistological signs, hematoxylin – eosin staining,  $\times 200$ . Granulomas in endometrial with multi-core giant cells

На фоне лечения состояние пациентки постепенно улучшилось: нормализовались температура и менструальный цикл, исчезли боли внизу живота, симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности, отмечена прибавка массы тела. Лечение продолжено после выписки из стационара в амбулаторных условиях. Пациентка получила: канамицин – 750 мг/сут (3 мес.), рифампицин – 600 мг/сут (10 мес.), пиперазид – 1 600 мг/сут (10 мес.), этамбутол – 1 200 мг/сут (10 мес.), левофлоксацин – 750 мг/сут (10 мес.). Контрольные снимки легких и КТ ОГК показали рассасывание очагов диссеминации. УЗИ матки и придатков без патологических изменений. В течение 12 мес. со дня установления диагноза и 2 года спустя пациентка находится под нашим наблюдением. Рецидива заболевания нет.

**Комментарий.** Ретроспективно оценивая ситуацию, приходим к выводу, что диагностика милиарного туберкулеза в данном случае осложнена поздней диагностикой ранее возникшего туберкулеза половых органов. Прослеживаются несколько ключевых моментов, которые предопределили развитие осложнений ЭКО. Перед репродуктологами стоя-

ла задача диагностики заболевания, приведшего к окклюзии маточных труб и повторным неудачам имплантации, которую не удалось решить. Не удалось разобраться с этиологией и выявленного при операции нодозного сальпингита, внимание при гистологическом исследовании было переключено на верификацию папиллярной серозной цистаденомы. При появлении диссеминированных изменений в легких туберкулез рассматривался в дифференциально-диагностическом ряду, но его подтверждение было получено только через 54 дня, когда был готов результат посева мокроты на твердые среды. До этого подозрение в отношении метастатического рака легких из овариальной серозной цистаденомы яичника пограничного типа оставалось в силе. Последнее совпадает с мнением авторов, указывающих, что легочные инфекции и рак легких иногда неотличимы по рентгенографическим изображениям и КТ ОГК [3]. В принципе были основания полагать, что контролируемая стимуляция яичников и наступившая беременность после ЭКО могли стать триггером активации как туберкулезной инфекции, так и опухолевого процесса. Немалую роль сыграла и неполная осведомленность относительно сочетания нодозного сальпингита и серозной цистаденомы пограничного типа, поскольку указания на подобную ассоциацию крайне редки [9, 10]. Нодо-

зный сальпингит – доброкачественный процесс в виде дивертикулеза маточных труб вследствие их узлового рубцевания в области истмуса [4]. Дифференцированный диагноз чаще всего проводят между трубным туберкулезом и трубным эндометриозом. Гистероскопия и биопсия эндометрия являются высокочувствительными тестами в диагностике бесплодия и повторных неудач имплантации [1]. Связь между туберкулезом эндометрия и повторными неудачами имплантации была установлена нами ретроспективно. Дифференциальный диагноз гранулем эндометрия включает как инфекционные, так и неинфекционные причины: саркоидоз, реакция на инородное тело, вирусные, паразитарные, грибковые инфекции [6, 11]. В пользу туберкулезной этиологии гранулем свидетельствовал выявленный у пациентки диссеминированный туберкулез легких, верифицированный при культуральном исследовании.

### Заключение

Перед проведением ЭКО важно исключить туберкулез у пациенток с бесплодием, особенно с двусторонней окклюзией маточных труб, во избежание генерализации туберкулеза во время беременности.

**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. Митюрин Е. В., Перминова С. Г., Амян Т. С. Причины повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 11. - С. 34-40. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.34-40>.
2. Ali A., Saleh A., Al A. H. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study // Alexandria J. Med. - 2014. - № 10-13. doi: 10.1016/j.ajme.2014.11.004.
3. Brachat Brushan Sharma. Miliary nodules on chest radiographs: A diagnostic dilemma. [Downloaded free from <http://www.lungindia.com> on Friday, May 4, 2018, IP: 46.70.205.99].
4. Chawla N., Kudesia S., Azad S., Singhal M., Rai S. M. Salpingitis isthmica nodosa // Indian. J. Pathol. Microbiol. - 2009. - Vol. 52, № 3. - P. 434-435.
5. Djuwantono T., Permadi W., Septiani L., Faried A., Halim D., Parwati I. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review // BMC Res Notes. - 2017. - Vol. 10, № 1. - P. 683.
6. Grace G. A., Devaleenal D. B., Natrajan M. Genital tuberculosis in females // Indian. J. Med. Res. - 2017. - Vol. 145, № 4. - P. 425-436.
7. Guo F., Zhou M. J., Zhang A. J. Advances in the treatment of recurrent implantation failure // Reprod. Dev. Med. - 2017. - № 1. - P. 123-126.
8. Hongbo L., Li Z. Miliary tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transplantation // Afr. Health Sci. - 2015. Vol. 15, № 2. - P. 701-704.
9. Lobo F. D., Wong M. Y. Coexistence of benign ovarian serous cystadenoma and tuberculosis in a young woman // Singapore Med. J. - 2013. - Vol. 54, № 8. - P. e154-e157.
10. Panchonia A., Kulkarni C., Mehar R., Malpani G. An ovarian mucinous cystadenoma with adnexal tuberculosis: a case report // Int. J. Reprod. Contracep. Obstet. Gynecol. - 2014. - Vol. 3, № 2. - P. 469-471.
11. Sharma J. B. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis // J. Obstet. Gynaecol. India. - 2015. - Vol. 65, № 6. - P. 362-371.

### REFERENCES

1. Mityurina E.V., Perminova S.G., Amyan T.S. Causes of repeated implantation failures in an in vitro fertilization program. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, no. 11, pp. 34-40. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.34-40>.
2. Ali A., Saleh A., Al A.H. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study. *Alexandria J. Med.*, 2014, no. 10-13, doi: 10.1016/j.ajme.2014.11.004.
3. Brachat Brushan Sharma. *Miliary nodules on chest radiographs: A diagnostic dilemma*. [Downloaded free from <http://www.lungindia.com> on Friday, May 4, 2018, IP: 46.70.205.99].
4. Chawla N., Kudesia S., Azad S., Singhal M., Rai S.M. Salpingitis isthmica nodosa. *Indian. J. Pathol. Microbiol.*, 2009, vol. 52, no. 3, pp. 434-435.
5. Djuwantono T., Permadi W., Septiani L., Faried A., Halim D., Parwati I. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review. *BMC Res Notes*, 2017, vol. 10, no. 1, pp. 683.
6. Grace G.A., Devaleenal D.B., Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian. J. Med. Res.*, 2017, vol. 145, no. 4, pp. 425-436.
7. Guo F., Zhou M.J., Zhang A.J. Advances in the treatment of recurrent implantation failure. *Reprod. Dev. Med.*, 2017, no. 1, pp. 123-126.
8. Hongbo L., Li Z. Miliary tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transplantation. *Afr. Health Sci.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 701-704.
9. Lobo F.D., Wong M.Y. Coexistence of benign ovarian serous cystadenoma and tuberculosis in a young woman. *Singapore Med. J.*, 2013, vol. 54, no. 8, pp. e154-e157.
10. Panchonia A., Kulkarni C., Mehar R., Malpani G. An ovarian mucinous cystadenoma with adnexal tuberculosis: a case report. *Int. J. Reprod. Contracep. Obstet. Gynecol.*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 469-471.
11. Sharma J.B. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *J. Obstet. Gynaecol. India*, 2015, vol. 65, no. 6, pp. 362-371.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Соцкий Павел Олегович**

Центр генетики и первичной охраны здоровья,  
кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог.  
ул. Абовян 34/3, 0001, Ереван, Армения.  
Тел.: +374 41 188888.  
E-mail: pavel.sotskiy@gmail.com

Ереванский государственный медицинский университет  
им. Мхитара Гераци,  
ул. Коряна, 0025, Ереван, Армения.

**Геворкян Лилит Геворковна**

ассистент кафедры фтизиатрии, врач-фтизиатр.  
Тел.: +37410582532.  
E-mail: tiliagevorgyan@yahoo.com

**Соцкая Ольга Леонтьевна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры фтизиатрии,  
акушер-гинеколог, фтизиогинеколог.  
Тел.: + 374 94 00 8177.  
E-mail: olga.sotskajay@gmail.com

**Сафарян Марина Дмитриевна**

доктор медицинских наук,  
профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии,  
заслуженный врач Армении.  
Тел.: +37410582532.  
E-mail: marina.safaryan@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Pavel O. Sotskiy**

Center of Medical Genetics and Primary Health Care,  
Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-Gynecologist.  
34/3, Aboyan St., 0001, Yerevan, Armenia.  
Phone: +374 41 188888.  
Email: pavel.sotskiy@gmail.com

Yerevan State Medical University Named  
after Mkhitar Heratsi  
Koryuna St., 0025, Yerevan, Armenia.

**Lilit G. Gevorgyan**

Assistant of Phthiology Department, Phthiologist.  
Phone: +37410582532,  
Email: tiliagevorgyan@yahoo.com

**Olga L. Sotskaya**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Phthiology Department,  
Obstetrician-Gynecologist, Phthiogynecologist.  
Phone: + 374 94 00 8177.  
Email: olga.sotskajay@gmail.com

**Marina D. Safaryan**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head of Phthiology Department,  
Honored Doctor of Armenia.  
Phone: +37410582532,  
Email: marina.safaryan@gmail.com

Поступила 5.02.2021

Submitted as of 5.02.2021

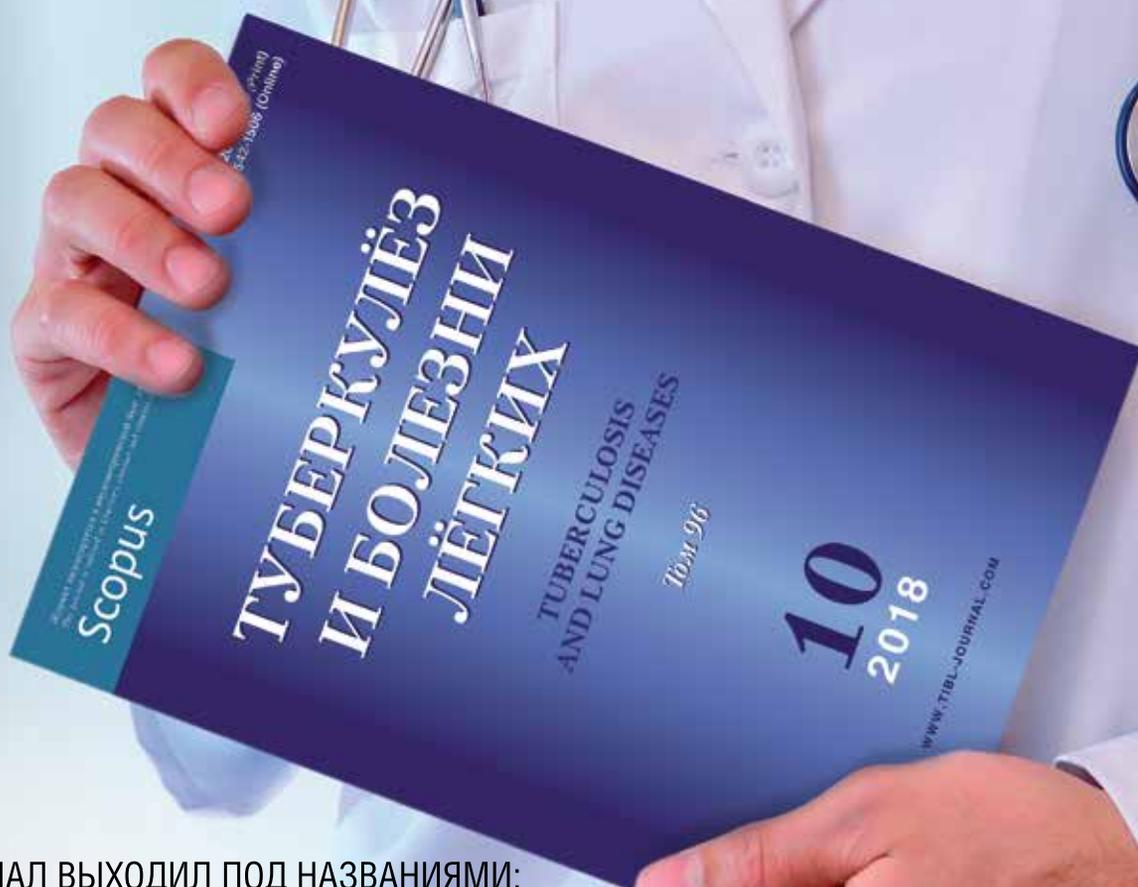
ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://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



## Клофазимин: история и перспективы

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 47 публикаций, прослеживающих путь клофазимина от открытия до признания препаратом группы В для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Приведены сведения о механизмах действия на микобактерии туберкулеза, особенностях фармакокинетики и профиле безопасности.

**Ключевые слова:** клофазимин, микобактерии туберкулеза, механизм действия, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, нежелательные явления

**Для цитирования:** Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>

## Clofazimine: History and Perspectives

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA

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

ABSTRACT

The review analyses 47 publications that follow the pathway of clofazimine from its discovery to recognition as a Group B drug for treatment of multiple drug resistant tuberculosis. It describes its mechanism of action and effects on Mycobacterium tuberculosis, pharmacokinetics, and safety parameters.

**Key words:** clofazimine, tuberculosis mycobacteria, mechanism of action, multiple drug resistance, chemotherapy, adverse events

**For citations:** Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 64-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>

### Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна  
E-mail [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

### Correspondence:

Galina N. Mozhokina  
Email [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

Клофазимин (CFZ) представляет собой жирорастворимое риминофеназиновое производное, разработанное в 1950-х годах Винсентом Барри для лечения туберкулеза. Исследование активности на модели туберкулеза мышей показало его бактерицидное действие, превосходящее изониазид [5]. Однако дальнейших исследований по применению CFZ для лечения туберкулеза не проводилось, но для лечения лепры он начал применяться с 1962 г. Фармакокинетические исследования показали, что CFZ при длительном использовании концентрируется в значительной степени в жире, коже и костях, а его период полувыведения составляет 70 дней [20]. Благодаря липофильности и противовоспалительной активности CFZ успешно используется для лечения лепрозной узловой эритемы и в настоящее время [1].

Рост заболевания туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возобновил интерес к CFZ. В исследованиях [23] была установлена МИК CFZ против *M. tuberculosis* (0,06-2,00 мкг/мл) и показана его эффективность на модели туберкулеза мышей при использовании в дозе 20 мг/кг, которая обеспечивала бактерицидный эффект, создавая высокие концентрации в тканях печени и легких при среднем значении в плазме 0,55 мкг/мл. Однако результаты экспериментов на морских свинках и обезьянах показали

более слабый эффект. Yu Lu et al. [29] оценили влияние CFZ на ингибирующую активность 10 противотуберкулезных препаратов (ПТП) в отношении изолята МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), которым инфицировали мышей, и установили аддитивный эффект при сочетании CFZ с кларитромицином. В другом исследовании [44] выявили сильный аддитивный эффект при сочетании CFZ с пиперазидом и бедаквилином. В опытах *in vitro* на изолятах МБТ с разной степенью устойчивости обнаружен синергизм активности при сочетании CFZ с капреомицином в отношении 70% культур и при сочетании CFZ с моксифлоксацином – 96,7% культур. Однако в отношении МЛУ/ШЛУ-штаммов наблюдалась активность только при сочетании CFZ с моксифлоксацином [27]. Интересны результаты исследования [22] по оценке эффективности монотерапии CFZ, проведенной на двух линиях мышей, отличающихся видовой чувствительностью к МБТ и характером морфологических изменений в легких. У мышей линии BALB/c в легких формировались мультифокальные, сливающиеся клеточные агрегаты без казеозного некроза, и их лечение CFZ было высокоэффективным. У мышей линии C3HeB/FeJ (Kramnik mice) [14] формировался тяжёлый пневмонит с обширным распространенным некрозом и быстрым внеклеточным размножением вирулентных микобактерий. Монотерапия CFZ

была неэффективна у этих мышей в связи с прогрессированием гипоксии и нарушением внутриклеточного метаболизма CFZ. Ранее потенциальную роль низкого содержания молекулярного кислорода в ослаблении активности CFZ установили авторы [26] в опытах с культурами МБТ при различных концентрациях кислорода. Коллективом авторов [18] на традиционной модели туберкулеза мышей проведена оценка эффективности лечения комплексом Mfx + E + Z + Am в сочетании с CFZ в течение длительного времени (5-9 мес.). Несмотря на высокий терапевтический эффект по окончании лечения, число рецидивов через 6 мес. составило 17,6%, причем длительность лечения (5-6 или 8-9 мес.) не влияла на частоту рецидивов. Авторы сделали вывод, что CFZ обладает сильной бактерицидной активностью, но ограниченной стерилизующей активностью, а также предположили, что идеальным было бы сочетание CFZ с мощными стерилизующими препаратами рифампином и пиразинамидом. В последующем исследовании [41] представлены результаты сравнения двух режимов химиотерапии: 6-месячного стандартного (2HRZE + 4HR) и 4-месячного, содержащего CFZ (2HRZ + CFZ и 2HR + CFZ). Отсутствие роста МБТ из легких и безрецидивное излечение через 3 мес. у мышей, получавших клофазиминсодержащую схему, по сравнению с 5-6 мес. стандартной схемой, позволило авторам сделать заключение о перспективах сокращения продолжительности химиотерапии за счет потенциала CFZ. Подобное исследование проведено на модели хронического туберкулеза у мышей, которым в течение 4 или 8 нед. назначали стандартную схему из препаратов первой линии и схему с заменой этамбутола CFZ [38]. У мышей, получавших CFZ, отсутствие роста МБТ сохранялось в течение 6 нед., в то время как у мышей, не получавших CFZ, рост МБТ возобновился почти сразу после прекращения лечения. Авторы считают, что, благодаря кумуляции и длительному нахождению в тканях, CFZ сохраняет устойчивую антимикробную активность после прекращения лечения. Важную особенность проявления бактерицидной активности CFZ отметили в исследованиях [3]: при введении мышам CFZ в любой дозе (от 1,5 до 100 мкг/мл) не наблюдалось ранней бактерицидной активности. Лишь в течение 2-й нед. проявилась ограниченная антимикробная активность. Сделано предположение, что отсроченная антимикробная активность CFZ обусловлена особенностями его механизма действия, а не факторами, связанными с организмом хозяина.

Первые результаты применения CFZ для лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ опубликованы в 2010 г. [42]. Лечение комплексом (Gfx + E + Z + CFZ) 9 мес. с предварительным добавлением в интенсивную фазу канамицина, протинамида и высокой дозы изониазида позволило добиться безрецидивного излечения 87,9% пациентов.

На основании доклинических и первых клинических данных CFZ был отнесен к 5-й группе препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ с недостаточно доказанной активностью [13]. Согласно результатам клинического исследования фазы IIa, проведенного Глобальным альянсом по разработке ПТП [16], CFZ, использованный в виде монотерапии в течение 14 дней в дозе 300 мг с 1-го по 3-й день и 100 мг с 4-го по 14-й день, не проявил ранней бактерицидной активности. Предварительный анализ исследования показал отсутствие эффективности лечения и аддитивного эффекта при добавлении CFZ к бедаквилину и претоманиду. Однако на основе более глубокого анализа данного клинического исследования [12] показано, что длительное введение CFZ может обеспечить значительную стерилизующую активность и предотвратить рецидив инфекции. Сделан вывод о необходимости пересмотра дозы препарата в сторону увеличения, так как концентрации CFZ в плазме, определяемые в ходе исследования, были значительно ниже, чем рассчитанные в математических моделях [37].

По результатам метаанализов наблюдательных исследований [11, 17], показатели благоприятных исходов лечения пациентов с МЛУ-туберкулезом с включением в схемы CFZ колебались в широких пределах: от 16,5 до 87,8%. Использование различных доз CFZ (50-100 и 200-300 мг) и длительности не позволило сделать заключение об эффективности применения CFZ. В рандомизированном мультицентровом исследовании в Китае [39] у пациентов, получавших в течение 21 мес. дополнительно к индивидуализированным схемам химиотерапии CFZ в дозе 100 мг, отмечались более ранние сроки негитивации мокроты и закрытия полостей распада, а эффективность лечения составила 73,6% против 53,8% в группе сравнения без CFZ. Однако авторы считают, что выбор дозы CFZ еще требует дальнейшего изучения. Хороший результат лечения по схемам, содержащим CFZ, показан в исследовании [33]. У пациентов с коинфекцией (ШЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция), получавших антиретровирусную терапию и CFZ в дозе 200-300 мг, конверсия культуры составила 40% против 28,6% в контрольной группе с последующим 2-кратным увеличением конверсии через 6 мес.

Согласно данным метаанализа 2018 г. [2], по результатам 50 исследований, в которых пролечено 12 030 пациентов с МЛУ-туберкулезом, в 61% лечение было успешным. Успех лечения был положительно связан с использованием линезолида (скорректированная разница рисков – 0,15), левофлоксацина (0,15), карбапенемов (0,14), моксифлоксацина (0,11), бедаквилина (0,10) и клофазимицина (0,06).

В 2019 г. приняты новые рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с принципиально новым подходом к формированию групп препаратов и схем химиотерапии [43], согласно ко-

торым CFZ отнесен в группу В (вместе с циклосерином/теризидоном), препараты из которой должны входить в схемы лечения наряду с приоритетными препаратами группы А (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин).

**Механизмы антимикробного действия CFZ.** Разработчики препарата [5] предположили: благодаря высокой липофильности и величине окислительно-восстановительного потенциала (-0,18 В при рН 7), внутриклеточный окислительно-восстановительный цикл CFZ связан с окислением его восстановленной формы, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК). Авторы обзорной статьи [9] предположили, что механизм действия CFZ недостаточно изучен и, вероятно, плеiotропен. Приводились доказательства о связи CFZ с функцией ДНК (блокирование матричной ДНК за счет связывания с участками, богатыми гуанином и цитозином), нарушением структуры и функции мембран как напрямую, так и через лизосомальные фосфолипиды и ингибирование транспорта ионов калия. Mirnejad R. et al. [31] также считают, что первичным участком действия является внешняя мембрана МБТ, а предполагаемыми мишенями – дыхательная цепь и переносчики ионов. Авторы исследования [19] провели углубленный анализ механизмов действия на МБТ, обусловленных метаболическими и биоэнергетическими нарушениями, вызванными ингибированием различных ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании и в цепи переноса электронов. CFZ может взаимодействовать с микобактериальными NADH дегидрогеназами 2-го типа, которые обеспечивают гомеостаз АТФ и выживаемость при гипоксии. CFZ снижает уровень основного углеродного метаболизма, подавляет дыхание, генерирует внутриклеточные АФК, способен убивать гипоксические клетки. Как биоэнергетический ингибитор, CFZ может уничтожать не только растущие МБТ, но и метаболически неактивные [47].

Помимо основного антимикробного действия, CFZ обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, которые подтверждают заявленную его терапевтическую эффективность при различных немикробных хронических воспалительных заболеваниях, преимущественно кожи, включая кожные поражения при системной красной волчанке [6]. Cahill C. et al. [8] приводят данные, подтверждающие стратегическое направление использования противомикробных средств как препаратов, ориентированных на усиление иммунных ответов в инфицированных иммунных клетках хозяина. Такие стратегии работают за счет усиления противовоспалительных и иммунометаболических процессов [24], важную роль в которых играют гликолиз, окислительное фосфорилирование, цикл трикарбоновых кислот. Наблюдаемые в организме мышей под действием CFZ метаболические сдвиги (повышение гликолитической активности, сниже-

ние выведения с мочой промежуточных продуктов цикла Кребса) указывают на его иммуномодулирующую активность [35], а снижение секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) в макрофагах мышей свидетельствует о противовоспалительном действии [40].

В основе иммуносупрессивного действия CFZ на активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов лежат два механизма: влияние на Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азу, которая обеспечивает накопление внутриклеточного K<sup>+</sup>, и на калиевый канал Kv1.3. Клофазимин-опосредованное снижение активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азы было связано с накоплением арахидоновой кислоты, из которой затем образовывались антипролиферативный фактор (3'-5'-циклический АМФ) и АФК, мешающие пролиферации Т-клеток [9]. Калиевый канал Kv1.3 регулирует мембранный потенциал и передачу сигналов Ca<sup>2+</sup> в эффекторных Т-клетках памяти. Следствием измененной CFZ функции этого ионного канала является нарушение оттока K<sup>+</sup> и реполяризации мембраны клеток [15]. Faouzi M. et al. [34] показали, что за счет блокирования CFZ каналов Kv1.3 происходит подавление высвобождения цитокинов.

В условиях туберкулезной инфекции вторичные иммуносупрессивные свойства CFZ могут оказать либо отрицательное действие или быть потенциально выгодными. У больных туберкулезом с тяжелым течением заболевания и наличием значительного иммунодефицита клофазимин-опосредованное вмешательство в клеточный иммунитет может ограничивать эффективность других антимикобактериальных препаратов. С учетом приведенных обоснований, что CFZ обладает активностью в отношении медленно растущих персистирующих МБТ, его отсроченное назначение в ходе химиотерапии может быть более эффективным. С другой стороны, иммунодепрессивная активность CFZ может быть полезна для контроля неблагоприятных эффектов, связанных с синдромом восстановления клеточного иммунитета, как ранее сообщалось, у больных лепрой [45] и у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией на фоне эффективной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии.

#### **Нежелательные явления (НЯ), вызванные клофазимином**

Побочные эффекты CFZ в первую очередь наблюдаются со стороны кожи (красно-коричневое окрашивание, ихтиоз), глаз, желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, рвота, реже непроходимость кишечника, кровотечение). Хотя CFZ проникает через плаценту и незначительно через гематоэнцефалический барьер, он не является тератогенным, мутагенным и не обладает миелосупрессивными свойствами [9].

По данным метаанализа 5 наблюдательных исследований, суммарная доля НЯ, требующих прекращения приема CFZ, составила 0,1%, а средняя частота всех НЯ, вызванных CFZ, состави-

ла 5,1% [21]. Однако описаны случаи более выраженных токсических реакций, вызванных CFZ. Rodríguez G. et al. [36] описали случай летальной энтеропатии, вызванной CFZ, во время комбинированной терапии лепры 2-го типа у молодой женщины, которая получала ежедневно 400 мг CFZ.

Первый случай кардиотоксичности описали у 66-летнего мужчины, которого в течение 11 мес. лечили от рецидивирующей узловой лепрозной эритемы CFZ 300 мг в день [10]. На фоне лечения развились тяжелое желудочно-кишечное расстройство и несколько коротких эпизодов желудочковой тахикардии по типу пируэтной. Нарушение ритма сохранялось в течение 5 дней, несмотря на скорректированный уровень магния и внутривенное введение лидокаина. Авторы предположили, что CFZ сам или в сочетании с электролитным нарушением был ответственным за сердечную аритмию пациента. Кардиотоксичность CFZ была продемонстрирована в изящном исследовании [28] на эмбрионах рыбок данио, подвергнутых влиянию различных концентраций CFZ, дозозависимым проявлением изменений частоты сердечных сокращений, ударного объема, сердечного выброса. В работе [4] установили стимулирующее действие CFZ на активацию тромбоцитов человека *in vitro*. Авторы считают, что протромботическая активность CFZ может предрасполагать к развитию окклюзии микрососудов, усугубляя уже существующий высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с туберкулезом. Повышение риска кардиотоксичности может наблюдаться при фармакокинетическом взаимодействии нескольких кардиотоксичных препаратов, например CFZ, который является ингибитором изофермента CYP3A4, и бедаквилина как субстрата для этого фермента. В фармакокинетическом исследовании [30] не вы-

явлено значимого влияния CFZ на биодоступность и клиренс бедаквилина и его метаболита, однако авторы не исключают потенциально клинически значимого взаимодействия из-за широких доверительных интервалов предполагаемых эффектов.

Зависимость побочных эффектов CFZ от дозы препарата и массы тела показана в исследовании [32]. Пациенты с массой тела < 50 кг и получавшие высокие дозы CFZ ( $\geq 200$  мг) имели в 2,6 раза более высокий риск любого неблагоприятного события. Однако риск боли в груди не зависел от массы и наблюдался у пациентов, получавших и высокие и низкие дозы CFZ. Так как в данном исследовании ЭКГ не проводилось, то термин «боль в груди» использовался в качестве суррогатного маркера побочного действия со стороны сердца как наиболее частый симптом сердечного приступа. По результатам метаанализа [25] данных 35 исследований, проведенных с 2009 по 2015 г., в которые включено 9 178 пациентов, получавших лечение по поводу МЛУ-туберкулеза, риск развития НЯ от CFZ составил 1,6%. Для сравнения: левофлоксацин – 1,3%; моксифлоксацин – 2,9%, бедаквилин – 1,7%. Самые высокие риски побочных эффектов были связаны с 3 инъекционными препаратами (амикацин – 10,2%, канамицин – 7,5%, капреомицин – 8,2%), а также ПАСК – 11,6% и линезолидом – 14,1%.

### Заключение

Благодаря новым рекомендациям ВОЗ, повысивших статус CFZ как противотуберкулезного средства, вырос интерес к изучению CFZ и других производных риминофеназинов [7, 46]. К сожалению, пока широкое использование CFZ сдерживают отсутствие регистрации препарата в Российской Федерации.

**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. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Воронцова А. А., Калинина П. А. Фармакотерапия лепры // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - № 4. - С. 12-19.
2. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., Alffenaar J. C., Anderson L. F., Baghaei P., Bang D., Barry P. M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. - 2018. - № 392 (10150). - P. 821-834.
3. Ammerman N. C., Swanson R. V., Tapley A., Moodley C., Ngcobo B., Adamson J. et al. Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both *in vitro* and *in vivo* // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 2. - P. 455-461.
4. Anderson R., Theron A. J., Nel J. G., Durandt C., Cholo M. C., Feldman C., Tintinger G. R. Clofazimine, but Not Isoniazid or Rifampicin, Augments Platelet Activation *in vitro* // *Front. Pharmacol.* - 2018. - Vol. 20, № 9. - P. 1335.
5. Barry V.C., Belton J.G., Conalty M.L., Denny J.M., Edward D.W., O'Sullivan J.F., Twomey D., Winder F. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity // *Nature*. - 1957. - Vol. 179. - P. 1013-1015.

### REFERENCES

1. Kubanov A.A., Karamova A.E., Vorontsova A.A., Kalinina P.A. Pharmacotherapy of leprosy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, no. 4, pp. 12-19. (In Russ.)
2. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P., Bang D., Barry P.M. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834.
3. Ammerman N.C., Swanson R.V., Tapley A., Moodley C., Ngcobo B., Adamson J. et al. Clofazimine has delayed antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* both *in vitro* and *in vivo*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 2, pp. 455-461.
4. Anderson R., Theron A. J., Nel J.G., Durandt C., Cholo M.C., Feldman C., Tintinger G.R. Clofazimine, but Not Isoniazid or Rifampicin, Augments Platelet Activation *in vitro*. *Front. Pharmacol.*, 2018, vol. 20, no. 9, pp. 1335.
5. Barry V.C., Belton J.G., Conalty M.L., Denny J.M., Edward D.W., O'Sullivan J.F., Twomey D., Winder F. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature*, 1957, vol. 179, pp. 1013-1015.

6. Bezerra E. L., Vilar M. J, da Trindade Neto P. B. et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis. Rheum.* - 2005. - Vol. 52. - P. 3073-3078.
7. Bvumbi M.V. Activity of Rimonophenazines against *Mycobacterium tuberculosis*: A Review of Studies that Might be Contenders for Use as Antituberculosis Agents // *Chem. Med. Chem.* - 2020. - Vol. 15, № 23. - P. 2207-2219.
8. Cahill C., Phelan J. J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2020. - Vol. 10. - P. 493
9. Cholo M. C., Steel H. C., Fourie P. B., Germishuizen W. A., Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - Vol. 67. - P. 290-298.
10. Choudhri S. H., Harris L, Butany J. W., Keystone J. S. Clofazimine induced cardiotoxicity - a case report // *Lepr. Rev.* - 1995. - Vol. 66, № 1. - P. 63-68.
11. Dey T., Brigden G., Cox H., Shubber Z., Cooke G., Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2013. - Vol. 68, № 2. - P. 284-293.
12. Diacon A. H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P. R. et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 191, № 8. - P. 943-953.
13. Dooley K. E., Obuku E. A., Durakovic N., Belitsky V., Mitnick C., Nuermberger E. L. Efficacy Subgroup, RESIST-TB. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? // *J. Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 207. - P. 1352-1358.
14. Driver E. R., Ryan G. J., Hoff D. R., Irwin S. M., Basaraba R. J., Kramnik I., Lenaerts A. J. Evaluation of a mouse model of necrotic granuloma formation using C3HeB/FeJ mice for testing of drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 6. - P. 3181-3195.
15. Faouzi M., Starkus J., Penner R. State-dependent blocking mechanism of Kv1.3 channels by the antimycobacterial drug clofazimine // *Brit. J. Pharmacol.* - 2015. - Vol. 172. - P. 5161-5173.
16. Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with clofazimine, TMC207, PA-824, pyrazinamide (NC-003); NCT01691534. 2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691534>.
17. Gopal M., Padayatchi N., Metcalfe J. Z., O'Donnell M. R. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - Vol. 17, № 8. - P. 1001-1007.
18. Grosset J. H., Tyagi S., Almeida D. V., Converse P. J., Li S.-Y., Ammerman N. C., Bishai W. R., Enarson D., Trébuq A. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 188. - P. 608-612.
19. Hasenoehrl E. J., Wiggins T. J., Berney M. Bioenergetic inhibitors: antibiotic efficacy and mechanisms of action in *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2021. - Vol. 10. - P. 611-683.
20. Holdiness M. R. Clinical pharmacokinetics of clofazimine: a review // *Clin. Pharmacokinet.* - 1989. - Vol. 16. - P. 74-85.
21. Hwang T. J., Dotsenko S., Jafarov A., Weyer K., Falzon D., Lunte K. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies // *BMJ. Open.* - 2014. - Vol. 4, № 1. - P. e004143.
22. Irwin S. M., Gruppo V., Brooks E., Gilliland J., Scherman M., Reichlen M. J. et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - Vol. 58, № 7. - P. 4026-4034.
23. Jagannath C., Reddy M. V., Kailasam S., O'Sullivan J. F., Gangadharam P. R. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*: *in vitro*, intracellular, and *in vivo* studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1995. - Vol. 151. - P. 1083-1086.
24. Kaufmann S. H. E., Dorhoi A., Hotchkiss R. S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2018. - Vol. 17. - P. 35-56.
25. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S. K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. 383-394.
26. Leistikow R. L., Morton R. A., Bartek I. L., Frimpong I., Wagner K., Voskuil M. I. The *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon assists in metabolic homeostasis
6. Bezerra E.L., Vilar M.J, da Trindade Neto P.B. et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.*, 2005, vol. 52, pp. 3073-3078.
7. Bvumbi M.V. Activity of Rimonophenazines against *Mycobacterium tuberculosis*: A Review of Studies that Might be Contenders for Use as Antituberculosis Agents. *Chem. Med. Chem.*, 2020, vol. 15, no. 23, pp. 2207-2219.
8. Cahill C., Phelan J.J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10, pp. 493.
9. Cholo M.C., Steel H.C., Fourie P.B., Germishuizen W.A., Anderson R. Clofazimine: current status and future prospects. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, pp. 290-298.
10. Choudhri S.H., Harris L, Butany J.W., Keystone J.S. Clofazimine induced cardiotoxicity - a case report. *Lepr. Rev.*, 1995, vol. 66, no. 1, pp. 63-68.
11. Dey T., Brigden G., Cox H., Shubber Z., Cooke G., Ford N. Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, vol. 68, no. 2, pp. 284-293.
12. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R. et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 8, pp. 943-953.
13. Dooley K.E., Obuku E.A., Durakovic N., Belitsky V., Mitnick C., Nuermberger E.L. Efficacy Subgroup, RESIST-TB. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 207, pp. 1352-1358.
14. Driver E.R., Ryan G.J., Hoff D.R., Irwin S.M., Basaraba R.J., Kramnik I., Lenaerts A.J. Evaluation of a mouse model of necrotic granuloma formation using C3HeB/FeJ mice for testing of drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 3181-3195.
15. Faouzi M., Starkus J., Penner R. State-dependent blocking mechanism of Kv1.3 channels by the antimycobacterial drug clofazimine. *Brit. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 172, pp. 5161-5173.
16. Global Alliance for TB Drug Development. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with clofazimine, TMC207, PA-824, pyrazinamide (NC-003); NCT01691534. 2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691534>.
17. Gopal M., Padayatchi N., Metcalfe J.Z., O'Donnell M.R. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 8, pp. 1001-1007.
18. Grosset J.H., Tyagi S., Almeida D.V., Converse P.J., Li S.-Y., Ammerman N.C., Bishai W.R., Enarson D., Trébuq A. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 188, pp. 608-612.
19. Hasenoehrl E.J., Wiggins T.J., Berney M. Bioenergetic inhibitors: antibiotic efficacy and mechanisms of action in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021, vol. 10, pp. 611-683.
20. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of clofazimine: a review. *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, vol. 16, pp. 74-85.
21. Hwang T.J., Dotsenko S., Jafarov A., Weyer K., Falzon D., Lunte K. et al. Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. *BMJ. Open.*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. e004143.
22. Irwin S.M., Gruppo V., Brooks E., Gilliland J., Scherman M., Reichlen M.J. et al. Limited activity of clofazimine as a single drug in a mouse model of tuberculosis exhibiting caseous necrotic granulomas. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 7, pp. 4026-4034.
23. Jagannath C., Reddy M.V., Kailasam S., O'Sullivan J.F., Gangadharam P.R. Chemotherapeutic activity of clofazimine and its analogues against *Mycobacterium tuberculosis*: *in vitro*, intracellular, and *in vivo* studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, vol. 151, pp. 1083-1086.
24. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, vol. 17, pp. 35-56.
25. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394.
26. Leistikow R.L., Morton R.A., Bartek I.L., Frimpong I., Wagner K., Voskuil M.I. The *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon assists in metabolic homeostasis

- and enables rapid recovery from nonrespiring dormancy // *J. Bacteriol.* - 2010. - Vol. 192. - P. 1662-1670.
27. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2019. - Vol. 54, № 5. - P. 642-646.
  28. Li S., Chan J. Y.-W., Li Y., Bardelang D., Zheng J., Yew W. W. et al. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit[7]uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy // *Org. Biomol. Chem.* - 2016. - Vol. 14, № 31. - P. 7563-7569.
  29. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* - 2010. - Vol. 33, № 9. - P. 675-678.
  30. Maartens G., Brill M. J. E., Pandie M., Svensson E. M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 1. - P. 26-29.
  31. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis // *Biomed Pharmacother.* - 2018. - Vol. 105. - P. 1353-1359.
  32. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis // *S. Afr. Med. J.* 2019. - Vol. 110, № 1. - P. 32-37.
  33. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M. R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2014. - Vol. 69, № 11. - P. 3103-3107.
  34. Pérez-Verdaguer M., Capera J., Serrano-Novillo C., Estadella I., Sastre D., Felipe A. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is a promising multitargeted therapeutic target against human pathologies // *Expert. Opin. Ther. Targets.* - 2016. - Vol. 20, № 5. - P. 577-591.
  35. Ren Y. R., Pan F., Parvez S., Fleig A., Chong C. R., Xu J. et al. Clofazimine inhibits human Kv1.3 potassium channel by perturbing calcium oscillation in T lymphocytes // *PLoS One.* - 2008. - Vol. 3. - P. e4009.
  36. Rodríguez G., Pinto R., López F., Gómez Y. Persistent type 2 lepra reaction (erythema nodosum) and clofazimine-induced lethal enteropathy // *Biomedica.* - 2009. - Vol. 29, № 1. - P. 18-24.
  37. Schaad-Lanyi Z., Dieterle W., Dubois J. P., Theobald W., Vischer W. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers // *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* - 1987. - Vol. 55. - P. 9-15.
  38. Swanson R. V., Ammerman N. C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2016. - Vol. 60, № 5. - P. 2864-2869.
  39. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G. et al. Clofazimine for the treatment of multidrug resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China // *Clin. Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 60, № 9. - P. 1361-1367.
  40. Trexel J., Yoon G. S., Keswani R. K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V. et al. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism // *J. Pharm. Sci.* - 2017. - Vol. 106. - P. 1162-1174.
  41. Tyagi S., Ammerman N. C., Li S.-Y., Adamson J., Converse P. J., Swanson R. V., Almeida D. V., Grosset J. H. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2015. - Vol. 112. - P. 869-874.
  42. Van Deun, Maug A. K., Salim M. A., Das P. K., Sarker M. R., Daru P., Rieder H. L. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol. 182. - P. 684-692.
  43. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
  44. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C. A., Taylor D., Andries K., Wallis R. S., Mdluli K. E., Nuermberger E. L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 6. - P. 311-420.
  45. Working Group on New TB Drugs. Riminophenazines. <http://www.newtbdrugs.org/project.php>.
  46. Xu J., Wang B., Fu L., Zhu H., Guo S., Huang H. et al. *In vitro* and *in vivo* activities of the riminophenazine TBI-166 against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63. - P. e02155-18.50.
- and enables rapid recovery from nonrespiring dormancy. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, pp. 1662-1670.
27. Li G., Xu Z., Jiang Y., Liu H., Zhao Li-Li, Li M. et al. Synergistic activities of clofazimine with moxifloxacin or capreomycin against *Mycobacterium tuberculosis* in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019, vol. 54, no. 5, pp. 642-646.
  28. Li S., Chan J. Y.W., Li Y., Bardelang D., Zheng J., Yew W.W. et al. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit[7]uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy. *Org. BioMed. Chem.*, 2016, vol. 14, no. 31, pp. 7563-7569.
  29. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2010, vol. 33, no. 9, pp. 675-678.
  30. Maartens G., Brill M.J.E., Pandie M., Svensson E. M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 26-29.
  31. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for drug-resistant tuberculosis. *Biomed Pharmacother.*, 2018, vol. 105, pp. 1353-1359.
  32. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis. *S. Afr. Med. J.*, 2019, vol. 110, no. 1, pp. 32-37.
  33. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M.R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 11, pp. 3103-3107.
  34. Pérez-Verdaguer M., Capera J., Serrano-Novillo C., Estadella I., Sastre D., Felipe A. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is a promising multitargeted therapeutic target against human pathologies. *Expert. Opin. Ther. Targets*, 2016, vol. 20, no. 5, pp. 577-591.
  35. Ren Y.R., Pan F., Parvez S., Fleig A., Chong C.R., Xu J. et al. Clofazimine inhibits human Kv1.3 potassium channel by perturbing calcium oscillation in T lymphocytes. *PLoS One*, 2008, vol. 3, pp. e4009.
  36. Rodríguez G., Pinto R., López F., Gómez Y. Persistent type 2 lepra reaction (erythema nodosum) and clofazimine-induced lethal enteropathy. *Biomedica*, 2009, vol. 29, no. 1, pp. 18-24.
  37. Schaad-Lanyi Z., Dieterle W., Dubois J. P., Theobald W., Vischer W. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. *Int. J. Lepr. Other Mycobacter. Dis.*, 1987, vol. 55, pp. 9-15.
  38. Swanson R.V., Ammerman N.C., Ngcobo B., Adamson J., Moodley C., Dorasamy A. et al. Clofazimine contributes sustained antimicrobial activity after treatment cessation in a mouse model of tuberculosis chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2864-2869.
  39. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G. et al. Clofazimine for the treatment of multidrug resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 60, no. 9, pp. 1361-1367.
  40. Trexel J., Yoon G.S., Keswani R.K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V. et al. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism. *J. Pharm. Sci.*, 2017, vol. 106, pp. 1162-1174.
  41. Tyagi S., Ammerman N. C., Li S.-Y., Adamson J., Converse P.J., Swanson R.V., Almeida D.V., Grosset J.H. Clofazimine shortens the duration of the first-line treatment regimen for experimental chemotherapy of tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2015, vol. 112, pp. 869-874.
  42. Van Deun, Maug A.K., Salim M.A., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, pp. 684-692.
  43. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
  44. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C.A., Taylor D., Andries K., Wallis R.S., Mdluli K.E., Nuermberger E.L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 311-420.
  45. Working Group on New TB Drugs. Riminophenazines. <http://www.newtbdrugs.org/project.php>.
  46. Xu J., Wang B., Fu L., Zhu H., Guo S., Huang H. et al. *In vitro* and *in vivo* activities of the riminophenazine TBI-166 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, - P. e02155-18.50.

47. Yano T., Kassovska-Bratinova S., Teh J. S., Winkler J., Sullivan K., Isaacs A. et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH:quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species // *J. Biol. Chem.* - 2011. - Vol. 286. - P. 10276-10287.
47. Yano T., Kassovska-Bratinova S., Teh J. S., Winkler J., Sullivan K., Isaacs A. et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH:quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, pp. 10276-10287.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Можокина Галина Николаевна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики  
туберкулезной инфекции.  
Тел.: + 7 (495) 688-41-85.  
E-mail: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе.  
Тел.: + 7 (495) 681-07-46.  
E-mail: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)

Поступила 15.11.2020

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Galina N. Mozhokina**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory  
of Immunopathology and Immunodiagnosics of Tuberculosis  
Infection.  
Phone: + 7 (495) 688-41-85.  
Email: [mojokina@mail.ru](mailto:mojokina@mail.ru)

**Anastasiya G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.  
Phone: + 7 (495) 681-07-46.  
Email: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)

Submitted as of 15.11.2020

# ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция

Р N00336301 от 21.08.2015.



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда<sup>1</sup>.
- В состав включен витамин В<sub>6</sub><sup>1</sup>.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки<sup>2</sup>.
- Разрешен к применению у детей с 13 лет<sup>1</sup>.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ N<sup>o</sup>951<sup>3</sup>.
- Российское производство<sup>1,4</sup>.



Реклама

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

<sup>1</sup>Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

<sup>2</sup>Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

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

<sup>4</sup>Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людах

- ⊖ 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**