

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

9
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- **Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹**
- **Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²**
- **Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³**

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — №1. — С.99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., 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

9

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

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

9

2021

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

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

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 99, № 9, 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: 20 сентября 2021 г.

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

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

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

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

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

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

Volume 99, no. 9, 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: september 20, 2021

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

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

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and 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.

ОБЗОР

- Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности
Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С., Савушкина И. А. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Применение буккального графта в хирургии туберкулеза мочеточника
Волков А. А., Зубань О. Н., Будник Н. В., Музиев А. В. 15

- Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции
Баженова Ю. В., Зорнальцева Е. Ю., Жданова С. Н., Воробьева О. А., Рожкова Н. Ю. 23

- Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0-17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу
Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Игошина И. Ю. 31

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Дирофиляриоз: двухстороннее поражение плевры в сочетании с паразитарной пневмонией под маской туберкулеза
Третьяков А. Ю., Ермилов О. В., Мухина Т. С., Бочарова М. А., Назенный А. Б., Шеховцов С. А. 39

- Случай развития туберкулеза у пациента после ортотопической трансплантации сердца
Пьянзова Т. В., Бастерс Э. Р., Зверева Т. Н., Галайда Н. М., Григорьева Е. А. 46

ОБЗОР

- Применение антимикробных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента
Перецманас Е. О., Герасимов И. А., Зубинов В. С., Есин И. В. 53

REVIEW

- Bronchial asthma and COVID-19: comorbidity issues
Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Savushkina I.A. 6

ORIGINAL ARTICLES

- Buccal mucosal grafts in surgery of urethral tuberculosis
Volkov A.A., Zuban O.N., Budnik N.V., Muziev A.V. 15
- Clinical and radiological parameters of HIV-associated pulmonary tuberculosis
 in the region with a high prevalence of the coinfection
Bazhenova Yu.V., Zorkaltseva E.Yu., Zhdanova S.N., Vorobieva O.A., Rozhkova N.Yu. 23
- Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents
 from 0 to 17 years old during the improved tuberculosis situation
Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Igoshina I.Yu. 31

CLINICAL CASES

- Dirofilariasis: bilateral lesion of pleura in combination with parasitic pneumonia
 mimicking tuberculosis
*Tretyakov A.Yu., Ermilov O.V., Mukhina T.S., Bocharova M.A., Kazenny A.B.,
 Shekhovtsov S.A.* 39
- A case of tuberculosis in the patient after orthotopic heart transplantation
Pyanzova T.V., Basters E.R., Zvereva T.N., Galayda N.M., Grigorieva E.A. 46

REVIEW

- Antimicrobial agents with anti-tuberculosis activity added to bone cement
Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A., Zubikov V.S., Esin I.V. 53



Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности

Е. С. ОВСЯННИКОВ¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, Е. С. ДРОБЫШЕВА¹, И. А. САВУШКИНА¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы приводятся результаты исследований, посвященных различным аспектам сочетания бронхиальной астмы и COVID-19. В частности, затрагиваются вопросы частоты встречаемости бронхиальной астмы среди пациентов с подтвержденным COVID-19, влияния бронхиальной астмы на риск развития новой коронавирусной инфекции, особенности течения бронхиальной астмы у пациентов с COVID-19. Рассматриваются особенности применения отдельных компонентов базисной терапии бронхиальной астмы в период пандемии, в частности ингаляционных и системных кортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов, таргетной терапии. Уделяется внимание рекомендациям по выбору устройств для введения ингаляционных лекарственных препаратов в свете профилактики распространения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, COVID-19, коморбидность

Для цитирования: Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С., Савушкина И. А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14>

Bronchial Asthma and COVID-19: Comorbidity Issues

E. S. OVSYANNIKOV¹, S. N. AVDEEV², A. V. BUDNEVSKIY¹, E. S. DROBYSHEVA¹, I. A. SAVUSHKINA¹

¹Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

This literature review presents findings on various aspects of concurrent bronchial asthma and COVID-19. In particular, it discusses issues of bronchial asthma incidence among patients with confirmed COVID-19, the influence of bronchial asthma on the risk of the new coronavirus infection, and the specific course of bronchial asthma in COVID-19 patients. It considers the use of individual components of basic asthma therapy during the pandemic, in particular, inhaled and systemic corticosteroids, antileukotriene drugs, and targeted therapy. The article pays attention to recommendations for the choice of inhalation devices in light of prevention of the new coronavirus infection spread.

Key words: bronchial asthma, COVID-19, comorbidity

For citations: Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Savushkina I.A. Bronchial asthma and COVID-19: comorbidity issues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 6-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14>

Для корреспонденции:

Овсянников Евгений Сергеевич
E-mail: ovses@yandex.ru

Correspondence:

Evgeny S. Ovsyannikov
Email: ovses@yandex.ru

В условиях пандемии COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) врачи столкнулись с трудностями диагностики и лечения заболеваний дыхательной системы, в том числе бронхиальной астмы (БА) [1, 14, 16, 36, 37], которой страдают более 300 млн пациентов во всем мире [32]. В свете этой уникальной медицинской проблемы клиницисты в каждом конкретном случае вынуждены принимать решение о выборе компонентов базисной терапии или терапии по требованию у больных впервые выявленной БА, о возможности продолжения лечения пациентов с уже имеющимся диагнозом БА рекомендованными лекарственными препаратами [2, 4, 5, 37], а также в случаях сочетания БА и COVID-19.

Влияние бронхиальной астмы на риск развития COVID-19

Данные, полученные в Китае в начале пандемии, не свидетельствовали о более высоком риске развития COVID-19 у больных с БА. Было проведено несколько клинических разборов, посвященных оценке сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 старше 18 лет, проходивших лечение в

стационаре, однако БА не была включена в перечень учитываемой сопутствующей патологии, поэтому ее связь с COVID-19 не могла быть достоверно установлена [26, 62]. Guan W. J. et al. представили данные национального регистра, включавшего 1 590 случаев COVID-19 в Китае, согласно которым ни один из пациентов не имел БА [35]. По результатам исследования, проведенного Li X. et al. в Ухане, среди 584 пациентов с COVID-19 БА в качестве сопутствующего заболевания встречалась значительно реже (0,9%) по сравнению с общей популяцией (6,4%) [45]. В исследовании, включившем 290 пациентов с подтвержденным COVID-19, Zhang J. J. et al. также обнаружили очень низкую распространенность БА, которая составила 0,3% [62]. Кроме того, Zhang J. J. et al. провели анализ 140 клинических случаев COVID-19, ни у одного из пациентов не выявлено БА или других аллергических заболеваний. Это явилось основанием предполагать, что данная патология не является фактором риска возникновения COVID-19 [63]. В системном обзоре 12 760 случаев COVID-19

Khan M. et al. выявили сопутствующую БА у 1,4% ($n = 355$) [41]. В подтверждение вышеупомянутых результатов, коморбидная БА не обнаружена ни у одного из 99 пациентов с COVID-19 в исследовании, представленном Chen N. et al., а также среди 138 больных, обследованных Wang D. et al. [19, 59].

Однако в других исследованиях, проведенных за пределами Китая, результаты которых описаны ниже, показана более высокая распространенность БА среди пациентов с подтвержденным COVID-19. Недавно проведенные в США и Великобритании исследования выявили повышенную встречаемость БА среди госпитализированных больных старше 18 лет с COVID-19 [15, 25]. В работе Chhiba K. D. et al. сопутствующая БА обнаружена у 220 (14%) из 1 526 пациентов с COVID-19, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом наличие БА не повышало риск госпитализации данных больных [20]. Опубликованные Центром по контролю и профилактике заболеваний результаты исследования, включавшего пациентов с подтвержденным COVID-19 из нескольких больниц по всей территории США, показали, что 27,3% больных COVID-19 в возрасте от 18 до 49 лет имели сопутствующую БА, в то время как заболеваемость БА в общей популяции составляет 8,9% [22, 31]. Однако не указано, являлась ли БА аллергической или неаллергической по своей этиологии [39]. Zhu Z. et al., анализируя данные 492 768 пациентов биобанка Великобритании, выявили, что больные БА имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19. При этом не установлено значимой связи между наличием аллергической астмы и тяжелым течением COVID-19 [65]. В Страсбурге, Франция, по данным Grandbastien M. et al., из 106 госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование, БА страдали 23 [34]. В 9 больницах Сэтла Bhatraju P. K. et al. был проведен анализ 24 клинических случаев COVID-19, из которых 3 (14%) пациента имели сопутствующую БА [15]. БА явилась четвертой по распространенности сопутствующей патологией (14% случаев) среди 16 749 госпитализированных больных в Великобритании, вошедших в исследование, представленное Docherty A. B. et al. [25]. В целом 17% пациентов, госпитализированных с COVID-19, страдали БА, и 27,3% в возрасте от 18 до 49 лет, по данным исследования, проведенного Garg S. et al. в 14 штатах США [31].

Низкая встречаемость БА, по результатам исследований в КНР, может объясняться гиподиагностикой и/или недостаточным учетом всего спектра сопутствующей патологии дыхательной системы у пациентов с COVID-19. Кроме того, противоречивые данные о встречаемости БА у больных COVID-19 в различных исследованиях могут быть связаны с общими отличиями в распространенности сопутствующих заболеваний, в том числе БА, в разных странах.

В ретроспективном исследовании, проводимом в 60 регионах Российской Федерации, Авдеев С. Н. и др. изучали распространенность БА и хронической обструктивной болезни легких у 1 307 больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. БА имела место у 1,8% больных. Было сделано предположение, что, в отличие от сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, хронические респираторные заболевания незначительно повышают риск развития тяжелой формы COVID-19, требующей госпитализации в отделения интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. При этом у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких наблюдалась тенденция к более тяжелому течению COVID-19, в том числе большая потребность в неинвазивной вентиляции легких и большая частота развития шока [14].

Особенности течения бронхиальной астмы у пациентов с COVID-19

В настоящее время не существует однозначного мнения относительно особенностей патофизиологии БА у пациентов с подтвержденным COVID-19. Теоретически, пациенты с БА имеют повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и склонность к более тяжелому течению COVID-19 из-за снижения противовирусного иммунитета и риска вирус-индуцированного обострения [48]. Однако интересно предположение, что цитокины, опосредующие воспаление второго типа (интерлейкины-4, -5 и -13), и эозинофилия при БА могут защищать от COVID-19. SARS-Cov-2, аналогично SARS-Cov и другим коронавирусам, для проникновения в клетку использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [39, 53]. Считается, что повышенная экспрессия АПФ2 увеличивает восприимчивость к COVID-19. У пациентов с БА клетки респираторного эпителия имеют сниженную экспрессию генов рецепторов АПФ2, что может обеспечивать защиту от инфекции SARS-Cov-2 [39, 48, 53]. Однако при неаллергической БА экспрессия генов рецепторов АПФ2 остается на прежнем уровне [39]. Также выяснено, что воспаление второго типа ассоциируется с повышенным уровнем трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2 – transmembrane Serine Protease 2), которая обеспечивает эффективное связывание вируса с клеточной мембраной [53]. Возможно, снижение экспрессии гена АПФ2 с запасом компенсирует минимальное увеличение экспрессии TMPRSS2, что потенциально позволяет рассматривать связанное с БА воспаление второго типа как защитный фактор от COVID-19 [48, 53, 65]. Напротив, другими авторами высказано предположение, что связанное с БА воспаление второго типа снижает противовирусный иммунитет организма [18]. Помимо этого, обструкция нижних дыхательных путей при БА может усугубить гипоксемию, возникшую вследствие диффузного альвеолярного

повреждения при COVID-19 [23, 43]. Выявлено, что вирусные инфекции, в том числе несколько видов коронавирусов, вызывают обострение БА, способствуют воспалению дыхательных путей и гиперсекреции слизи [44]. Тем не менее обнаружено, что возбудители SARS, так же как и MERS (Middle East Respiratory Syndrome), схожие виды коронавирусов, не способствуют увеличению риска обострения БА, тогда как сезонные коронавирусы действительно повышают его [50]. Grandbastien M. et al. определили, что инфекция SARS-Cov-2 не повышает частоту тяжелых обострений БА [34]. Однако предполагается, что, как и в случае с другими коронавирусами человека (HCoV – Human CoronaVirus), SARS-Cov-2 способствует развитию обострения БА [44]. По этим и другим причинам пациентам с БА рекомендуется продолжать поддерживающую терапию на протяжении всей пандемии COVID-19 [7, 37, 54].

Результаты исследования Ferastraoraru D. et al. показали, что у больных БА с инфекцией COVID-19 фенотип Th2-астмы, характеризующийся эозинофилией периферической крови (≥ 150 клеток/мл), связан с уменьшением риска госпитализации [30]. Развитие эозинофилии у пациентов с БА во время госпитализации ассоциировалось со снижением смертности в стационаре от COVID-19. Таким образом, данное исследование продемонстрировало потенциальную защитную роль эозинофилии у пациентов с БА и COVID-19. Точная роль эозинофилов в инфекции SARS-CoV-2 не изучена. В нескольких исследованиях показано, что многие госпитализированные пациенты имеют эозинопению, что может служить прогностическим фактором для развития более тяжелой инфекции COVID-19 [28, 47, 62]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, показывающих взаимодействие между воспалением Th2 и экспрессией гена АПФ2 при COVID-19, позволяют предположить, что этот фенотип астмы может быть важным прогностическим фактором заболеваемости и смертности от COVID-19.

Лечение бронхиальной астмы в период пандемии COVID-19

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) представляют собой эффективные препараты первой линии для контроля БА с доставкой действующего вещества непосредственно к точке приложения в эпителии бронхов, что позволяет быстро подавлять воспаление посредством регуляции уровня провоспалительных цитокинов [4, 8, 60].

В вышеупомянутых исследованиях, продемонстрировавших подавление противовирусной иммунной защиты бронхов у больных БА вследствие развития воспаления второго типа, высказано предположение, что ИКС, уменьшая выраженность воспаления, могут способствовать повышению активности местного противовирусного иммунного ответа [18, 36, 44]. Кроме того, результаты исследований, проведенных в начале пандемии COVID-19, показали, что ИКС могут снижать экспрессию генов

АПФ2 и TMPRSS2 в клетках эпителия дыхательных путей, тем самым предотвращая проникновение SARS-Cov-2 [3, 8, 36, 51]. Обнаружено, что назначение ИКС как в монотерапии, так и в комбинации с бронходилататорами приводило к подавлению репликации коронавируса и уменьшению выработки провоспалительных цитокинов [7, 38, 49]. В исследовании *in vivo* Matsuyama S. et al. выявили, что ИКС циклесонид избирательно подавляет репликацию HCoV в клетках человека [49]. Исследования *in vitro* показали, что формотерол, гликопиррония бромид, а также комбинация формотерола, гликопиррония бромида и будесонида оказывают ингибирующее действие на репликацию сезонного коронавируса и продукцию цитокинов [61]. Более того, несмотря на то что кортикостероиды не являются основным средством лечения поражения легких при COVID-19, они могут способствовать подавлению синдрома высвобождения цитокинов, развивающегося у некоторых больных COVID-19 [54, 55]. Назначение низких доз короткодействующих ИКС в первые дни от начала заболевания сопровождалось уменьшением продолжительности дополнительной кислородной поддержки. Кроме того, в этой группе пациентов наблюдались меньшая выраженность клинических симптомов и более низкая смертность [12, 54, 60]. По мнению Licskai C. et al., с учетом действующих рекомендаций, системные глюкокортикостероиды, такие как преднизолон, допустимо использовать в лечении тяжелого обострения БА независимо от того, вызвано ли оно инфекцией COVID-19 или имеет другую этиологию [32, 33, 37].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, обладая противовоспалительным и бронхолитическим эффектом, рассматриваются как дополнение к базисной терапии БА. При гриппе и остром респираторном дистресс-синдроме монтелукаст снижает воспаление в легочной ткани. При воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей монтелукаст также уменьшает эозинофильную инфильтрацию, подавляя высвобождение цитокинов эпителиальными клетками [24, 40]. Bozek A. et al. обнаружили, что заболеваемость COVID-19 была значительно ниже среди пожилых пациентов с тяжелой БА, принимавших монтелукаст, по сравнению с теми, кто его не получал [17]. Среди пациентов с БА, госпитализированных по поводу COVID-19, больные, использовавшие монтелукаст в качестве базисной терапии, как правило, не нуждались в респираторной поддержке или многокомпонентном противовирусном лечении. Кроме того, Khan A. et al. показали, что у пациентов с подтвержденным COVID-19, принимавших монтелукаст, выраженность клинических проявлений коронавирусной инфекции значительно меньше в сравнении с теми, кому не назначалась терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов [40].

В нескольких исследованиях у больных COVID-19 азитромицин проявил себя в качестве

эффективного средства лечения БА, недостаточно контролируемой стандартной ингаляционной терапией, за счет уменьшения частоты обострений и улучшения качества жизни [52]. Кроме того, показано, что назначение азитромицина у пациентов с БА способствовало увеличению выработки интерферонов клетками дыхательных путей, следовательно, данная терапия гипотетически могла бы быть эффективна для снижения риска неблагоприятных исходов COVID-19 у больных БА. Однако рутинное назначение азитромицина на сегодняшний день не рекомендуется в качестве профилактики и лечения COVID-19 [3, 7].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – это лечение аллергических заболеваний дыхательных путей, включая БА, при котором достигается иммунная толерантность к конкретному аллергену путем многократного его введения в минимальных дозах [42, 64]. АСИТ у пациентов с БА приводит к десенсибилизации и иммунной толерантности, что может играть защитную роль в плане профилактики цитокинового шторма, возникающего в тяжелых случаях COVID-19 [48]. Начатая АСИТ может быть продолжена у пациентов с БА без клинических симптомов COVID-19, не имевших в недавнем прошлом контакта с SARS-Cov-2. Однако при острой инфекции дыхательных путей, включая COVID-19, рекомендуется прервать АСИТ до момента выздоровления [42].

Биологические таргетные препараты также используются в качестве дополнения к базисной терапии БА с целью уменьшения частоты тяжелых обострений [6, 29, 32]. По мнению экспертов Канадского торакального общества, во время пандемии COVID-19 пациентам с БА следует продолжать терапию моноклональными антителами с целью снижения частоты обращения за неотложной помощью и госпитализации. Если терапия биологическими препаратами была прекращена, для предотвращения обострений следует назначить другие лекарственные средства, такие как низкие дозы преднизолона, высокие дозы ИКС в комбинации с длительно действующими агонистами бета-2-адренорецепторов или антагонистами мускариновых холинорецепторов [34]. Рекомендуется, если это возможно, продолжить самостоятельное лечение биологическим таргетным препаратом дома, чтобы сократить количество визитов к врачу и предотвратить пропуск запланированного введения лекарственного средства. С целью обеспечения перехода от лечения в стационаре к терапии в домашних условиях и предотвращения или своевременного выявления побочных эффектов биологических препаратов необходимо предварительное обучение пациентов и их родственников, а также последующий дистанционный контроль медицинским персоналом с возможностью консультации с лечащим врачом в режиме 24/7. При развитии COVID-19 таргетную терапию БА следует временно прекратить до момен-

та клинического выздоровления и получения отрицательного результата ПЦР на SARS-Cov-2 [57].

В эффективном лечении респираторных заболеваний, в том числе БА, решающую роль играет использование дозированных ингаляторов. Для многих больных они являются идеальными устройствами, поскольку их использование не требует больших затрат времени и отличается простотой [13]. Применение индивидуальных дозированных ингаляторов характеризуется низким риском распространения вируса, однако они не подходят для лечения пациентов с острой жизнеугрожающей дыхательной недостаточностью, с когнитивными или нервно-мышечными нарушениями или недостаточной силой вдоха [13]. Порошковые ингаляторы активируются вдохом и поэтому не требуют синхронизации вдоха с активацией ингалятора. Однако их использование у некоторых пациентов может сопровождаться раздражением дыхательных путей, способствуя появлению кашля и, следовательно, потенциально повышая риск распространения вируса. Небулайзеры – наиболее универсальные и эффективные устройства для ингаляционной терапии БА, однако их использование требует определенных затрат времени и обслуживания [11, 13]. Существуют противоречивые данные о высоком риске попадания вирусов в окружающую среду при использовании небулайзеров. Wan G.-H. et al. показали, что применение небулайзеров в медицинских учреждениях у пациентов с SARS не увеличивало риск заражения [58]. Тем не менее медицинские организации были вынуждены пересмотреть правила использования небулайзерной терапии с целью снизить риск распространения COVID-19 среди пациентов и медицинских работников [11]. В частности, даны рекомендации избегать использования небулайзеров во время пандемии [37]. Вместо этого для уменьшения распространения вируса предпочтительнее использовать дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером или порошковый ингалятор [9, 46].

В опубликованных на текущий момент руководствах по ведению пациентов с БА во время пандемии COVID-19, подготовленных специалистами в области пульмонологии, аллергологии, клинической иммунологии, рекомендуется сохранять поддерживающую терапию и терапию обострений в прежнем объеме [7, 37, 46]. Кроме того, необходимо применять дополнительные меры предосторожности, соблюдая комплекс противоэпидемических мероприятий (социальное дистанцирование, гигиеническая обработка рук), избегать воздействия триггеров обострения БА, строго следовать технике использования ингаляторов [10, 46]. Не рекомендуется изменять заранее выбранную тактику ведения пациентов с БА при отсутствии показаний к интенсификации терапии.

При появлении симптомов или их усилении пациент должен обратиться к лечащему врачу, так как

Заключение

затрудненное дыхание, сухой кашель при соблюдении режимов терапии БА могут быть проявлением инфекции COVID-19. Внедрение телемедицины и дистанционных технологий консультирования в период пандемии позволило осуществлять контроль за пациентами, при этом сократить количество личных визитов к врачу. Недавний метаанализ показал, что дистанционное ведение пациентов и телеконсультации были одинаково эффективны для улучшения контроля БА и повышения качества жизни больных [21, 27]. Разработанный совместно с лечащим врачом план действий позволяет пациенту своевременно корректировать терапию, уменьшает вероятность госпитализации по поводу обострения БА. Кроме того, показано, что телемедицина не уступает очным консультациям при ведении больных с БА.

Вышеприведенные результаты имеющихся на сегодняшний день исследований, посвященных проблеме сочетания БА и COVID-19, не позволяют сделать однозначного вывода о большей предрасположенности к инфекции SARS-CoV-2 и о более тяжелом течении COVID-19 у больных БА и, наоборот, о негативном влиянии COVID-19 на течение и контроль БА. Большинство специалистов склоняются к необходимости продолжения базисной терапии и терапии по требованию для профилактики обострений БА в период пандемии COVID-19. При этом рекомендуется с осторожностью использовать некоторые компоненты комплексной терапии БА, в частности антилейкотриеновые и таргетные препараты, в случае подтверждения COVID-19.

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. Гудима Г. О., Хайтов Р. М., Кудлай Д. А., Хайтов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 3. – С. 198-210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. Ермолова А. В., Будневский А. В., Малыш Е. Ю., Овсянников Е. С., Дробышева Е. С. Бронхиальная астма и метаболический синдром // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 44-49.
3. Петров Д. В., Белевский А. С. Ведение пациентов с бронхиальной астмой в условиях пандемии COVID-19 // Астма и аллергия. – 2020. – № 1. – С. 6-11.
4. Провоторов В. М., Будневский А. В., Филатова Ю. И. Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 36-39. DOI: [10.17116/terarkh201688336-39](https://doi.org/10.17116/terarkh201688336-39).
5. Провоторов В. М., Будневский А. В., Филатова Ю. И., Перфильева М. В. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 8. – С. 19-22.
6. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019. https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf Дата обращения 23.03.21.
7. Фомина Д. С., Сердотецкова С. А., Иванова М. С. и др. Ведение пациентов с COVID-19 и бронхиальной астмой: обзор литературы и клинический опыт авторов // Практическая пульмонология. – 2020. – № 2. – С. 3-15.
8. Хлудова Л. Г. Бронхиальная астма и COVID-19 // Астма и аллергия. – 2020. – № 1. – С. 3-5.
9. Abrams E. M., Greenhawt M. Risk communication during COVID-19 // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 1791-1794. DOI: [10.1016/j.jaip.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.012).
10. Abrams E. M., Szeffler S. J. Managing asthma during coronavirus disease-2019: an example for other chronic conditions in children and adolescents // J. Pediatr. – 2020. – Vol. 222. – P. 221-226. DOI: [10.1016/j.jpeds.2020.04.049](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.049).
11. Amirav I., Newhouse M. T. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk // CMAJ. – 2020. – Vol. 192, № 13. – E346. DOI: [10.1503/cmaj.75066](https://doi.org/10.1503/cmaj.75066).
12. Arabi Y. M., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 197, № 6. – P. 757-767. DOI: [10.1164/rccm.201706-1172OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC).
1. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198-210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
2. Ermolova A.V., Budnevskiy A.V., Malyshev E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. Bronchial asthma and metabolic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 6, pp. 44-49. (In Russ.)
3. Petrov D.V., Belevskiy A.S. Management of patients with bronchial asthma in the COVID-19 pandemic. *Astma I Allergiya*, 2020, no. 1, pp. 6-11. (In Russ.)
4. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Filatova Yu.I. Clinical manifestations of bronchial asthma under the influence of complex therapy with ceruloplasmin. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2016, vol. 88, no. 3, pp. 36-39. (In Russ.) doi: [10.17116/terarkh201688336-39](https://doi.org/10.17116/terarkh201688336-39).
5. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Filatova Yu.I., Perfilieva M.V. Antioxidant therapy in bronchial asthma. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 8, pp. 19-22. (In Russ.)
6. *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhialnoy astmy*. [Russian Respiratory Society. Federal clinical recommendations for diagnostics and treatment of bronchial asthma]. 2019. https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf Accessed 23.03.21.
7. Fomina D.S., Serdotetskova S.A., Ivanova M.S. et al. Management of patients with concurrent COVID-19 and bronchial asthma: literature review and clinical experience of the authors. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2020, no. 2, pp. 3-15. (In Russ.)
8. Khludova L.G. Bronchial asthma and COVID-19. *Astma I Allergiya*, 2020, no. 1, pp. 3-5. (In Russ.)
9. Abrams E.M., Greenhawt M. Risk communication during COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, vol. 8, no. 6, pp. 1791-1794. doi: [10.1016/j.jaip.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.012).
10. Abrams E.M., Szeffler S.J. Managing asthma during coronavirus disease-2019: an example for other chronic conditions in children and adolescents. *J. Pediatr.*, 2020, vol. 222, pp. 221-226. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.04.049](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.049).
11. Amirav I., Newhouse M.T. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. *CMAJ*, 2020, vol. 192, no. 13, E346. doi: [10.1503/cmaj.75066](https://doi.org/10.1503/cmaj.75066).
12. Arabi Y.M., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 197, no. 6, pp. 757-767. doi: [10.1164/rccm.201706-1172OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC).

13. Ari A. Promoting safe and effective use of aerosol devices in COVID-19: risks and suggestions for viral transmission // *Expert. Opin. Drug. Deliv.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1509-1513. DOI: 10.1080/17425247.2020.1811225.
14. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 10. – P. 2703-2704. DOI: 10.1111/all.14420.
15. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - Case series // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 21. – P. 2012-2022. DOI:10.1056/nejmoa2004500.
16. Bousquet J., Bergmann K. C., Zuberbier T., Bedbrook A., Onorato G. L., Jutel M., Akdis C. A., Akdis M., Klimek L., Pfaar O., Nadeau K. C., Chinthrajah S., Eiwegger T., Ansotegui I. J., Anto J. M., Bachert C., Bateman E. D., Bennoor K. S., Berghea E. C., Blain H. et al. ARIA-EAACI statement on Asthma and COVID-19 (JUNE 2, 2020) // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76, № 3. – P. 689-697. DOI: 10.1111/all.14471.
17. Bozek A., Winterstein J. Montelukast's ability to fight COVID-19 infection // *J. Asthma.* – 2020. – P. 1-2. DOI:10.1080/02770903.2020.1786112.
18. Brough H. A., Kalayci O., Sediva A. et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - The 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI-section on pediatrics // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31, № 5. – P. 442-448. DOI:10.1111/pai.13262.
19. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 15, № 395. – P. 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
20. Chhiba K. D., Patel G. B., Vu T. H. T. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 307-314.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2020.06.010.
21. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T. et al. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 199-216.e11. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.015.
22. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke R. et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12 March 28, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 13. – P. 382-386. DOI:10.15585/mmwr.mm6913e2.
23. Crimi C., Impellizzeri P., Campisi R. et al. Practical considerations for spirometry during the COVID-19 outbreak: literature review and insights // *Pulmonology.* – 2020. – S2531-0437(20)30175-6. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.011.
24. Dempsey O. Leukotriene receptor antagonist therapy // *Postgrad Med. J.* – 2000. – Vol. 76, № 902. – P. 767-773. DOI:10.1136/pgmj.76.902.767.
25. Docherty A. B., Harrison E. M., Green C. A. et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985.
26. Dong X., Cao Y. Y., Lu X. X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019 // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1699-1709. DOI: 10.1111/all.14289.
27. Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic—only emergencies allowed! // *Pulmonology.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 244-245. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.002.
28. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 11. – P. 1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
29. Esquivel A., Busse W. W., Calatroni A. et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196, № 8. – P. 985-992. DOI: 10.1164/rccm.201701-0120OC.
30. Ferastraoar D., Hudes G., Jerschow E. et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 1152-1162.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.045.
31. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 15. – P. 458-464. DOI:10.15585/mmwr.mm6915e3.
32. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_-_wms.pdf (Accessed March 23, 2021).
13. Ari A. Promoting safe and effective use of aerosol devices in COVID-19: risks and suggestions for viral transmission. *Expert. Opin. Drug. Deliv.*, 2020, vol. 17, no. 11, pp. 1509-1513. doi: 10.1080/17425247.2020.1811225.
14. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 10, pp. 2703-2704. doi: 10.1111/all.14420.
15. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - Case series. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 21, pp. 2012-2022. doi:10.1056/nejmoa2004500.
16. Bousquet J., Bergmann K.C., Zuberbier T., Bedbrook A., Onorato G.L., Jutel M., Akdis C.A., Akdis M., Klimek L., Pfaar O., Nadeau K.C., Chinthrajah S., Eiwegger T., Ansotegui I.J., Anto J.M., Bachert C., Bateman E.D., Bennoor K.S., Berghea E.C., Blain H. et al. ARIA-EAACI statement on Asthma and COVID-19 (JUNE 2, 2020). *Allergy*, 2021, vol. 76, no. 3, pp. 689-697. doi: 10.1111/all.14471.
17. Bozek A., Winterstein J. Montelukast's ability to fight COVID-19 infection. *J. Asthma*, 2020, pp. 1-2. doi:10.1080/02770903.2020.1786112.
18. Brough H.A., Kalayci O., Sediva A. et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - The 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 31, no. 5, pp. 442-448. doi:10.1111/pai.13262.
19. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 15, no. 395, pp. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
20. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H.T. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 2, pp. 307-314.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.010.
21. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T. et al. The effects of telemedicine on asthma control and patients' quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 199-216.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.015.
22. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke R. et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12 March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2020, vol. 69, no. 13, pp. 382-386. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2.
23. Crimi C., Impellizzeri P., Campisi R. et al. Practical considerations for spirometry during the COVID-19 outbreak: literature review and insights. *Pulmonology*, 2020, S2531-0437(20)30175-6. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.011.
24. Dempsey O. Leukotriene receptor antagonist therapy. *Postgrad Med. J.*, 2000, vol. 76, no. 902, pp. 767-773. doi:10.1136/pgmj.76.902.767.
25. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort. *BMJ*, 2020, vol. 369. m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
26. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1699-1709. doi: 10.1111/all.14289.
27. Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic—only emergencies allowed! *Pulmonology*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 244-245. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.002.
28. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 11, pp. 1372-1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
29. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A. et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 196, no. 8, pp. 985-992. doi: 10.1164/rccm.201701-0120OC.
30. Ferastraoar D., Hudes G., Jerschow E. et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 1152-1162.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.045.
31. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2020, vol. 69, no. 15, pp. 458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3.
32. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_-_wms.pdf (Accessed March 23, 2021).

33. Gosens R., Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 701247. DOI: 10.1183/13993003.01247-2017.
34. Grandbastien M., Piotin A., Godet J. et al. SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 2600–2607. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.032.
35. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
36. Halpin D. M., Singh D., Hadfield R. M. et al. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective // *Eur. Respir. Soc.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2001009. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020.
37. Interim guidance about COVID-19 and asthma. Updated 20 Dec 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf (Accessed March 20, 2021).
38. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y. et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases // *J. Infect. Chemother.* – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 625–632. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
39. Jackson D. J., Busse W. W., Bacharier L. B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 203–206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
40. Khan A., Misdary C., Yegya-Raman N. et al. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19 // *Research Square.* – 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-52430/v1.
41. Khan M., Khan M. N., Mustagir M. G. et al. Effects of pre-existing morbidities on occurrence of death among COVID-19 disease patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Global Health.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 020503. DOI:10.7189/jogh.10.020503.
42. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: an ARIA-EAACI statement // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1546–1554. DOI: 10.1111/all.14336.
43. Konopka K. E., Wilson A., Myers J. L. Postmortem lung findings in a patient with asthma and coronavirus disease 2019 // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, № 3. – P. e99–e101. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.032.
44. Kumar K., Hinks T. S. C., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2020. – Vol. 318, № 6. – P. L1244–L1247. DOI: 10.1152/ajplung.00144.2020.
45. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
46. Licskai C., Yang C. L., Ducharme F. M. et al. Addressing therapeutic questions to help Canadian physicians optimize asthma management for their patients during the COVID-19 pandemic // *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep. Med.* – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 73–76. DOI: 10.1080/24745332.2020.1754027.
47. Lindsley A. W., Schwartz J. T., Rothenberg M. E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.021.
48. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 59, № 1. – P. 78–88. DOI: 10.1007/s12016-020-08797-3.
49. Matsuyama S., Kawase M., Nao N. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15 // *BioRxiv.* – 2020. DOI:10.1101/2020.03.11.987016.
50. Pennington E. Asthma increases risk of severity of COVID-19 // *Cleve Clin. J. Med.* – 2020. DOI:10.3949/ccjm.87a.ccc002.
51. Peters M. C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 1. – P. 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
52. Riggioni C., Comberiati P., Giovannini M. et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2 // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 2503–2543. DOI: 10.1111/all.14449.
53. Sajuthi S. P., DeFord P., Jackson N. D. et al. Type 2 and interferon inflammation strongly regulate SARS-CoV-2 related gene expression in the airway epithelium // *Biorxiv.* – 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-18781-2.
54. Schleicher G. K., Lowman W., Richards G. A. Case study: a patient with asthma, Covid-19 pneumonia and cytokine release syndrome treated with corticosteroids and tocilizumab // *Wits J. Clin. Med.* – 2020. – № 2 (SI). – P. 47–52.
33. Gosens R., Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 4, pp. 701247. doi: 10.1183/13993003.01247-2017.
34. Grandbastien M., Piotin A., Godet J. et al. SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol., Pract.*, 2020, vol. 8, no. 8, pp. 2600–2607. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.032.
35. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
36. Halpin D.M., Singh D., Hadfield R.M. et al. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. Soc.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 2001009, doi: 10.1183/13993003.01009-2020.
37. Interim guidance about COVID-19 and asthma. Updated 20 Dec 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/12/GINA-interim-guidance-on-COVID-19-and-asthma-20_12_20.pdf (Accessed March 20, 2021).
38. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y. et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J. Infect. Chemother.*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 625–632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
39. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 46, no. 1, pp. 203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
40. Khan A., Misdary C., Yegya-Raman N. et al. Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *Research Square*, 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-52430/v1.
41. Khan M., Khan M.N., Mustagir M.G. et al. Effects of pre-existing morbidities on occurrence of death among COVID-19 disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Global Health.*, 2020, vol. 10, no. 2, 020503. doi:10.7189/jogh.10.020503.
42. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1546–1554. doi: 10.1111/all.14336.
43. Konopka K.E., Wilson A., Myers J.L. Postmortem lung findings in a patient with asthma and coronavirus disease 2019. *Chest*, 2020, vol. 158, no. 3, pp. e99–e101. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.032.
44. Kumar K., Hinks T.S.C., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2020, vol. 318, no. 6, pp. L1244–L1247. doi: 10.1152/ajplung.00144.2020.
45. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
46. Licskai C., Yang C.L., Ducharme F.M. et al. Addressing therapeutic questions to help Canadian physicians optimize asthma management for their patients during the COVID-19 pandemic. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep. Med.*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 73–76. doi: 10.1080/24745332.2020.1754027.
47. Lindsley A.W., Schwartz J.T., Rothenberg M.E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.021.
48. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 59, no. 1, pp. 78–88. doi: 10.1007/s12016-020-08797-3.
49. Matsuyama S., Kawase M., Nao N. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *BioRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.03.11.987016.
50. Pennington E. Asthma increases risk of severity of COVID-19. *Cleve Clin. J. Med.*, 2020. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc002.
51. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 1, pp. 83–90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
52. Riggioni C., Comberiati P., Giovannini M. et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 5, pp. 2503–2543. doi: 10.1111/all.14449.
53. Sajuthi S.P., DeFord P., Jackson N.D. et al. Type 2 and interferon inflammation strongly regulate SARS-CoV-2 related gene expression in the airway epithelium. *Biorxiv*, 2020, doi: 10.1038/s41467-020-18781-2.
54. Schleicher G.K., Lowman W., Richards G.A. Case study: a patient with asthma, Covid-19 pneumonia and cytokine release syndrome treated with corticosteroids and tocilizumab. *Wits J. Clin. Med.*, 2020, no. 2 (SI), pp. 47–52.

55. Shang L., Zhao J., Hu Y. et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10225. – P. 683-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
56. Starshinova A., Malkova A., Zinchenko U., Kudlay D., Glushkova A., Dovgalyk I., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: A comprehensive review // *Life*. – 2021. – № 11. – P. 753. <https://doi.org/10.3390/life11080753>.
57. Vultaggio A., Agache I., Akdis C. A. et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: an EAACI statement // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 2764-2774. DOI: 10.1111/all.14407.
58. Wan G.-H., Tsai Y.-H., Wu Y.-K., Tsao K.-C. A large-volume nebulizer would not be an infectious source for severe acute respiratory syndrome // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 1113-1115. DOI: 10.1086/502353.
59. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P.1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
60. Wang Y., Jiang W., He Q. et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China // *medRxiv*. – 2020. DOI:10.1101/2020.03.06.20032342.
61. Yamaya M., Nishimura H., Deng X. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, № 3. – P. 155-168. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
62. Zhang J. J., Cao Y. Y., Dong X. et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1809-1812. DOI: 10.1111/all.14316.
63. Zhang J. J., Dong X., Cao Y. Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1730-1741. DOI:10.1111/all.14238.
64. Zhang W., Lin C., Sampath V., Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma // *Immunotherapy*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 579-593. DOI: 10.2217/imt-2017-0138.
65. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B. et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 327-329.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., д. 10.
Телефон: +7 (473) 263-81-30.

Овсянников Евгений Сергеевич
доктор медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: ovses@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии.
E-mail: budnev@list.ru

Дробышева Елена Сергеевна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: e.drobysheva76@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 263-81-30.

Evgeny S. Ovsyannikov
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: ovses@yandex.ru

Andrey V. Budnevskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: budnev@list.ru

Elena S. Drobysheva
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: e.drobysheva76@mail.ru

Савушкина Инесса Алексеевна

ординатор 2-го курса кафедры
факультетской терапии.
E-mail: savushkinainessa@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой пульмонологии лечебного
факультета.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 708-35-76.
E-mail: serg_avdeev@list.ru

Inessa A. Savushkina

Resident of the 2nd Year of Training
of Faculty Therapy Department.
Email: savushkinainessa@yandex.ru

Sergey N. Avdeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Correspondent Member of RAS,
Head of Pulmonology Department of General Medicine Faculty,
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Phone: +7 (495) 708-35-76.
Email: serg_avdeev@list.ru

Поступила 24.02.2021

Submitted as of 24.02.2021



Применение буккального графта в хирургии туберкулеза мочеточника

А. А. ВОЛКОВ^{1,2}, О. Н. ЗУБАНЬ¹, Н. В. БУДНИК², А. В. МУЗИЕВ²

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ГБУ «Госпиталь ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ эффективности хирургического лечения пациентов с посттуберкулезными стриктурами/облитерациями мочеточника при использовании для реконструкции слизистой оболочки ротовой области.

Материалы и методы. Оперировано 5 человек с последствиями специфического поражения мочеточника в виде протяженных стриктур или облитераций. Всем пациентам выполнена уретеропластика с использованием буккального графта (БГ). В 4 случаях применяли тубуляризованный БГ, в 1 случае – onlay.

Результаты. Период наблюдения пациентов составил 3-55 мес. Рецидива заболевания, а также тяжелых осложнений за этот срок не было.

Заключение. Метод буккальной уретеропластики является перспективным для лечения посттуберкулезных стриктур/облитераций мочеточника при высоком риске проведения других реконструктивных операций.

Ключевые слова: реконструкция мочеточника, посттуберкулезная стриктура мочеточника, буккальный графт, буккальная уретеропластика

Для цитирования: Волков А. А., Зубань О. Н., Будник Н. В., Музиев А. В. Применение буккального графта в хирургии туберкулеза мочеточника // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 15-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-15-22>

Buccal Mucosal Grafts in Surgery of Urethral Tuberculosis

А. А. VOLKOV^{1,2}, О. N. ZUBAN¹, N. V. BUDNIK², A. V. MUZIEV²

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²War Veterans Hospital, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze the effectiveness of surgery in patients with post-tuberculous urethral strictures/obliterations when buccal mucosa is used for reconstruction.

Subjects and Methods. The surgery was performed in 5 patients with sequelae of specific urethral lesions such as extended strictures or obliterations. All patients underwent ureteroplasty with buccal graft (BG). In 4 cases, tubularized BG was used, and in 1 case it was onlay one.

Results. The patients were followed up for 3-55 months. Over this period no relapse or severe complications were observed.

Conclusion. Buccal ureteroplasty is a promising method for the treatment of post-tuberculous urethral strictures/obliterations with a high risk of other reconstructive surgeries.

Key words: urethral reconstruction, post-tuberculous urethral stricture, buccal graft, buccal ureteroplasty

For citations: Volkov A.A., Zuban O.N., Budnik N.V., Muziev A.V. Buccal mucosal grafts in surgery of urethral tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 15-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-15-22>

Для корреспонденции:

Волков Андрей Александрович
E-mail: Volkov73a@bk.ru

Correspondence:

Andrey A. Volkov
Email: Volkov73a@bk.ru

Туберкулез мочеполовой системы (ТМПС) в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом занимает разные позиции в зависимости от формы статистического учета и конкретной страны – от 1,1% в Саудовской Аравии (2015 г.) до второго места в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах Российской Федерации (2018 г.) [4]. Поражение туберкулезом почек зачастую протекает бессимптомно или под маской других болезней [12]. Прогрессирование ТМПС неизбежно приводит к развитию обструктивной уропатии и, как ее следствие, формированию гидронефроза и потере почкой ее функции [2, 5, 9]. В связи с этим ТМПС по-прежнему является хирургическим заболеванием и оперативному лечению подвергаются 32-55% пациентов [7, 17].

Хотя в последние годы соотношение нефрэктомий и реконструктивных операций увеличивается в сторону последних, количество органоуносящих вмешательств остается достаточно высоким [6, 18]. Актуальным является поиск новых методик реконструкции при посттуберкулезной обструкции мочеточника.

Реконструкция мочеточника его собственными тканями при специфическом воспалительном процессе редко осуществима, на что и указывает высокий процент нефрэктомий при этом заболевании. Операция Боари, при которой лоскутом мочевого пузыря возможно заместить значительную часть мочеточника, показана при емкости мочевого пузыря не менее 300 мл. Если стенка мочевого пузыря скомпрометирована воспалительным процессом,

то в месте анастомоза возможен некроз, рецидив стриктуры или его несостоятельность [15].

Реконструкции мочеточника кишечными сегментами требуют значительного опыта хирурга и увеличивают вероятность заболеваний желудочно-кишечного тракта. Показатель ближайших послеоперационных осложнений у этих пациентов достигает 28,7%, что диктует тщательный отбор больных – без хронической болезни почек и другой тяжелой соматической патологии [8, 16].

Ж. Н. Naude впервые описал 6 пациентов, которым выполнена буккальная уретеропластика (БУП). Из них 2 женщины оперированы по поводу туберкулезных стриктур мочеточника, локализованных в его среднем сегменте. Обеим пациентам выполнена операция по методике onlay, период наблюдения одной пациентки составил 4,5 года, второй – 8 мес. Рецидива стриктур не было. На протяжении этого времени обструкции верхних мочевых путей (ВМП) в обоих случаях не выявлено, но вторая женщина вскоре умерла от прогрессирующего деструктивно-го туберкулеза почек [13].

D. Kjoerfl et al. предлагают БУП как операцию, являющуюся более простой альтернативой кишечным реконструкциям мочеточника у пациентов определенных групп [10].

Стандартной является хирургическая техника БУП, при которой у пациента со стриктурой проксимального отдела мочеточника рассекается область сужения, на образовавшийся дефект фиксируется буккальный графт (БГ) соответствующего размера и оборачивается лоскутом сальника или паранефральным жиром [3, 11].

Хотя тубуляризируемый БГ используется в уретеропластике гораздо реже, чем onlay-методика, и, по мнению ряда авторов, он может приводить к увеличению количества рецидивов стриктуры [1, 14],

в некоторых случаях его применение считается оправданным. Обоснованием полного удаления пораженного отдела мочеточника и окружающей клетчатки является то, что длительное специфическое воспаление, неоднократные оперативные вмешательства в данной области приводят к массивному фиброзу стенки мочеточника вследствие замещения рубцовой тканью некротизированных участков.

Цель исследования: анализ эффективности хирургического лечения пациентов с посттуберкулезными стриктурами/облитерациями мочеточника при использовании для реконструкции слизистой оболочки ротовой области.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 5 пациентов (2 (40%) мужчины и 3 (60%) женщины). Критерием отбора больных для БУП являлись: невозможность использования для реконструкции тканей собственных мочевых путей ввиду их дефицита после предыдущих операций, тяжелые соматические заболевания пациентов, препятствующие применению участков желудочно-кишечного тракта для уретеропластики, наличие информированного согласия пациента на проведение данного вмешательства.

Возраст пациентов, которым выполнена БУП, колебался от 26 до 60 лет (медиана 43,6 года). У 3/5 (60%) пациентов было поражение на уровне верхней трети мочеточника, у 2/5 (40%) – на уровне нижней трети мочеточника. Каждый из пациентов до БУП перенес несколько операций и имел сопутствующую патологию (табл. 1).

Всем пациентам выполнена БУП с использованием БГ (табл. 2). У 4 пациентов использовали тубуляризированный лоскут, у 1 – частичное замеще-

Таблица 1. Характеристика пациентов до выполнения буккальной уретеропластики

Table 1. Characteristics of patients before buccal ureteroplasty

№	Вид посттуберкулезной патологии мочеточника	Возраст, лет	Предыдущие операции	Сопутствующие заболевания	Постоянный дренаж
1.	Стриктура верхней трети	59	Лапаротомия, резекция кишечника	Туберкулез легких. Абдоминальный туберкулез. Сахарный диабет 2-го типа	Нефростома
2.	Облитерация нижней трети	30	1.(СМ). 2.Операция Боари. 3.Резекция почки	Хронический панкреатит	Нефростома
3.	Облитерация верхней трети	43	1.Вскрытие и дренирование туберкулезного паранефрита. 2.Нефрэктомия 3.Тораколюмбофренотомия, резекция позвонков. 4. СМ	Туберкулез легких. Костно-суставной туберкулез. Мочекаменная болезнь	Нефростома
4.	Стриктура нижней трети	60	1.КУЛТ + СМ. 2.Операция Боари. 3.КУЛТ 4.Тораколюмбофренотомия, резекция позвонков	Костно-суставной туберкулез. Сахарный диабет	Стент
5.	Облитерация верхней трети мочеточника	26	1.Открытая пиелолитотомия + кавернотомия почки. 2.Реконструкция ЛМС. 3.КУЛТ + СМ. 4.Нефролитолапаксия + СМ. 5.Тораколюмбофренотомия, резекция позвонков	Костно-суставной туберкулез. Туберкулез легких. Мочекаменная болезнь	Нефростома

Примечание: СМ – стентирование мочеточника, КУЛТ – контактная уретеролитотрипсия

Таблица 2. Некоторые характеристики буккальной уретеропластики у 5 пациентов*Table 2.* Certain characteristics of buccal ureteroplasty in 5 patients

№	Уровень БУП	Доступ	Вид замещения БГ	Длина БГ, см
1.	Верхняя треть мочеточника	Открытый	Тубуляризованный	7
2.	Нижняя треть мочеточника	Лапароскопический	Тубуляризованный	5
3.	Верхняя треть мочеточника	Открытый	Тубуляризованный	8
4.	Нижняя треть мочеточника	Открытый	Onlay	4,5
5.	Верхняя треть мочеточника	Открытый	Тубуляризованный	9

ние стенки мочеточника БГ (onlay). У 4 пациентов применен открытый оперативный доступ, у 1 пациентки – лапароскопическая техника. У всех 5 больных диагностированы протяженные стриктуры или облитерации мочеточника, но, естественно, длина пораженного участка не соответствовала длине используемого БГ, так как при операции пересаживали мочеточник более каудально и мобилизовали в той или иной степени стенку мочевого пузыря. Длина БГ колебалась от 4,5 до 9 см (медиана 6,7 см).

Результаты

В послеоперационном периоде у пациентов не наблюдалось тяжелых осложнений, но у 4 оперированных имелись осложнения I-III степени по классификации Клавьен – Диндо (табл. 3), что обусловлено тяжелым исходным соматическим статусом. Лечение данных осложнений в основном заключалось в назначении дополнительной терапии. Так, у 1 пациентки развилось ущемление петли кишки в области диастаза брюшной стенки после предыдущих операций. У нее же сохраняется остаточный гидронефроз. При сроке наблюдения после БУП 3-55 мес. рецидива стриктур/обтураций мочеточника у пациентов нет.

В качестве примера успешной БУП предлагаем следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 30 лет. В 2008 г. выполнена аппендэктомия по поводу постоянных болей в животе. Затем она трижды (2009, 2010, 2011 гг.) была оперирована по поводу спаечной непроходимости кишечника. Пациентка с 2011 г. амбулаторно лечилась от цистита с диагнозом «хронический цистит» – отмечала практически постоянное частое болезненное мочеиспускание. В 2019 г. стала отмечать боли в паховой области справа, усиливающиеся

при ходьбе и физической нагрузке, повышение температуры тела до 38,5°C; 19.06.2019 г. поступила в районную больницу по месту жительства с диагнозом «обструктивный пиелонефрит справа, прорвавшийся в чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) абсцесс правой почки». Проведены цистоскопия, катетеризация правого мочеточника. Уретральный и мочеточниковые катетеры удалены 28.06.2019 г. Выписана. Через месяц состояние пациентки ухудшилось – усилились боли в пояснице, температура тела вновь поднялась до 39°C. С 29.07.2019 г. по 08.08.2019 г. повторно находилась в урологическом отделении с диагнозом «абсцесс правой почки». Проведена консервативная терапия, по данным выписного эпикриза абсцесс вскрылся самостоятельно в ЧЛС.

С 21.08.2019 г. по 30.08.2019 г. пациентка вновь поступила в урологическое отделение с диагнозом «мочекаменная болезнь, камень нижней трети правого мочеточника, гидронефроз справа». Выполнены цистоскопия, стентирование мочеточника 21.08.2019 г. Находилась на лечении в урологическом отделении республиканской больницы 19.10.2019 – 31.10.2019 с диагнозом «каликоектазия правой почки, острый пиелонефрит справа». Проводилась консервативная терапия. В удовлетворительном состоянии выписана по месту жительства.

В декабре 2019 г. диагностированы стриктура нижней трети правого мочеточника, уретерогидронефроз III ст. справа. Пациентка оперирована в объеме уретероцистоанастомоза по Боари справа, стентирование мочеточника справа. Через месяц после выписки произведено удаление стента. Со слов пациентки, через сутки после удаления стента возникли боли нарастающего характера в правой поясничной области, повышение температуры тела, болезненное мочеиспускание. Самостоя-

Таблица 3. Результаты хирургического лечения 5 пациентов с буккальной уретеропластикой*Table 3.* Surgery outcomes in 5 patients with buccal ureteroplasty

№	Осложнения (Клавьен – Диндо), степень/вид	Наблюдение, мес.	Остаточный гидронефроз	Рецидив стриктур/обтураций
1.	Нет	15	Нет	Нет
2.	I / обострение панкреатита	3	Нет	Нет
3.	II / гемотрансфузия	18	Нет	Нет
4.	III b / ущемление петли кишки	20	Да	Нет
5.	I / дополнительная терапия	55	Нет	Нет

тельно длительное время принимала нестероидные противовоспалительные препараты.

Поступила 25.03.2020 г. в Хирургический центр Госпиталя ветеранов войн Ростовской области с жалобами на боли в поясничной области справа, общую слабость, дискомфорт в области мочевого пузыря, болезненное мочеиспускание, периодическое повышение температуры тела до 40°С.

Состояние пациентки при поступлении тяжелое. Общий анализ крови: гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $3,80 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,3 \times 10^9$ /л, СОЭ – 26 мм/ч. Тромбоциты – 198×10^9 /л. Креатинин крови – 78,8 мкмоль/л. Общий анализ мочи: белок – 1 г/л, эритроциты 20-30 в п/з, лейкоциты 100-150 в п/з.

Рентгенограмма легких: легочные поля без очаговых и инфильтрационных изменений. Корни структурные, слева обызвествленный лимфоузел размером до 10 мм.

УЗИ органов брюшной полости: признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, наличие кальцификатов селезенки (спленит), умеренное количество свободной асцитической жидкости в подпеченочном и околоселезеночном пространствах и в обеих плевральных полостях.

Компьютерная томография почек с контрастированием: полость в средней трети правой почки, которая сообщается с ЧЛС, каликопиелoureтероэктазия справа. Атипичное впадение правого мочеточника в мочевой пузырь, признаки сужения пузырно-мочеточникового участка справа.

Выполнена операция 27.03.2020 г.: цистоскопия, биопсия мочевого пузыря, ретроградная уретеропиелография справа, стентирование мочеточника справа. Резекция правой почки.

Цистоскопия: слизистая мочевого пузыря гиперемирована, имеются местами буллезные, язвенно-некротические участки, покрытые фибрином, устье левого мочеточника щелевидной формы, расположено типично, интактно. Устье правого мочеточника располагается в нетипичном месте по передней боковой стенке справа (состояние после оперативного лечения), зияет, определяется множество язвенных дефектов, некоторые покрыты фибрином. Отмечается снижение анестетического объема мочевого пузыря – 150 мл.

Резекция почки: по медиальной поверхности почки в среднем сегменте имеется шаровидной формы образование, пальпаторно отмечается его флюктуация. Выполнена пункция данного образования, получен густой гной. Выполнена резекция среднего сегмента почки в пределах здоровых тканей с иссечением образования с капсулой на фоне ишемии. Гемостаз на полипропиленовой сетке.

Гистологическое исследование: в биоптате мочевого пузыря – резко выраженное хроническое воспаление с развитием грануляционной ткани с эозинофилами, одиночными гигантскими многоядерными клетками в воспалительном инфильтрате.

В ткани почки определяются крупный очаг некроза с резко выраженным перифокальным воспалением, макрофагальные гранулемы без некроза с резко выраженными многоядерными клетками, полнокровие, дистрофические изменения эпителия канальцев, гиалиноз отдельных клубочков. Необходимо исключить туберкулез.

Консультирована фтизиоурологом – предположительный диагноз «кавернозный туберкулез правой почки, правосторонний туберкулезный уретрит, туберкулез мочевого пузыря». Пациентка начала прием противотуберкулезных препаратов по месту жительства.

15.05.2020 г. выполнено удаление стента правого мочеточника. Через неделю начала отмечать усиление болей в области мочевого пузыря, увеличение частоты мочеиспускания до 40-50 раз за сутки малыми порциями. 23.06.2020 г. выполнены цистоскопия, гидробужирование мочевого пузыря, на фоне которого снизилась частота мочеиспусканий, анестетический объем – 270 мл.

С середины августа женщина начала отмечать безболезненную припухлость в пояснице справа, в области ранее стоявшего дренажа. Выполнена компьютерная томография забрюшинного пространства (16.10.2020 г.) – выявлен гидроуретеронефроз справа с нарушением выделительной функции правой почки. По наружному контуру правой почки определяется крупное кистозное образование, исходящее из ее среднего сегмента, размером $104 \times 54 \times 68$ мм, расположенное частично в мягких тканях.

Обратилась в Хирургический центр Госпиталя ветеранов войн 26.10.2020 г., выполнены цистоскопия, чрескожная нефростомия справа. При цистоскопическом исследовании по правой боковой стенке мочевого пузыря определяется рубцовая деформация. Устье правого мочеточника достоверно не определяется (рис. 1). Пациентке выполнена пункция уриномы и установлен нефростомический дренаж. При антеградной пиелoureтерографии справа выявлена протяженная облитерация правого мочеточника.

Выполнена операция 5.11.2020 г.: лапароскопическая пластика нижней трети правого мочеточника тубуляризированным БГ; мини-люмботомия справа, удаление полипропиленовой сетки.

Пациентке установлен уретральный катетер, в мочевой пузырь дополнительно проведен мочеточниковый катетер. На передней брюшной стенке определяются множественные рубцы после лапаротомий и люмботомии (рис. 2). Создан карбоксиперитонеум. В брюшную полость установлено 3 лапароскопических порта. Внутри брюшной полости, в области малого таза, визуализирован рубцовый конгломерат. Выделение мочеточника начато от его средней трети, с техническими трудностями он отделен от петли кишки, подвздошной артерии, отсечен по границе облитерации в пределах здоро-

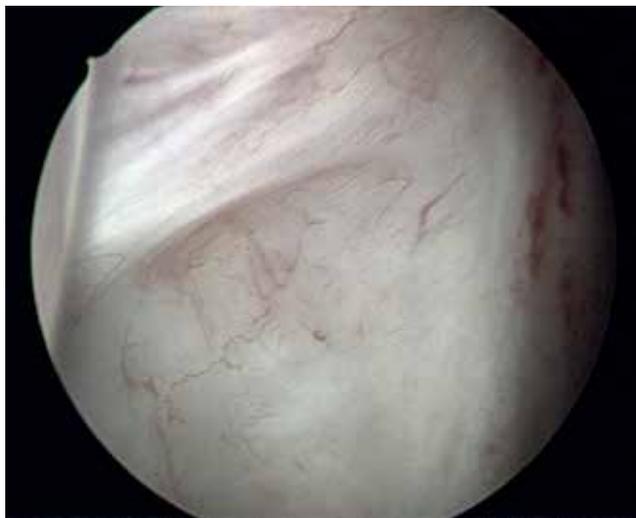


Рис. 1. Цистоскопия. Область устья правого мочеточника пациентки Д. после проведения курса терапии

Fig. 1. Cystoscopy. Area of the right ureteral orifice of Patient D. after the course of therapy

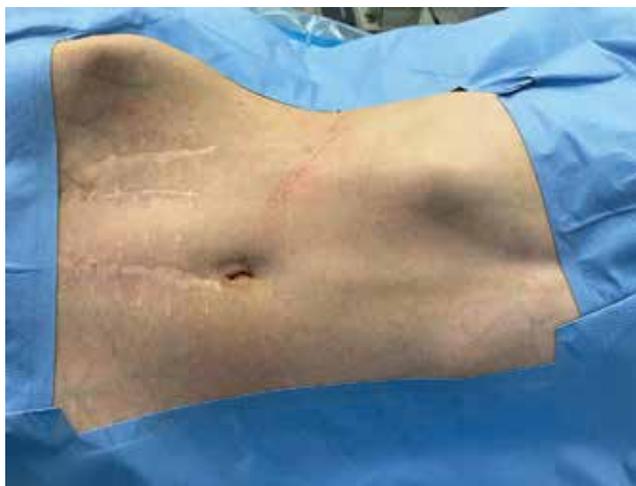


Рис. 2. Вид живота пациентки перед лапароскопической операцией

Fig. 2. View of the patient's abdomen before the laparoscopic surgery

вой ткани. Мочеточник был дополнительно мобилизован проксимально на 3 см. Мочевой пузырь раздут физиологическим раствором до 150 мл, на его правой верхнебоковой стенке выполнен разрез длиной 2 см, мочеточниковый катетер проведен через лоскут мочевого пузыря к свободному концу мочеточника. Определена протяженность необходимого для замещения дефекта мочеточника, составившая 4,5 см. Выполнена десуффляция, мочеточник извлечен наружу через лапароскопический порт, выполнена спатуляция мочеточника по его переднемедиальной поверхности протяженностью 1 см. Второй бригадой хирургов по общепринятой методике параллельно осуществлен забор БГ размером 45×20 мм.

Затем БГ на всем протяжении проксимального края мочеточника фиксирован по ширине швом монокрилом 4/0 (рис. 3), установлен стент внутреннего дренирования № 7 Ch, БГ ушит над стентом непрерывным наружным монокриловым швом 4/0, не доходя 0,5 см до его дистального края (рис. 4).

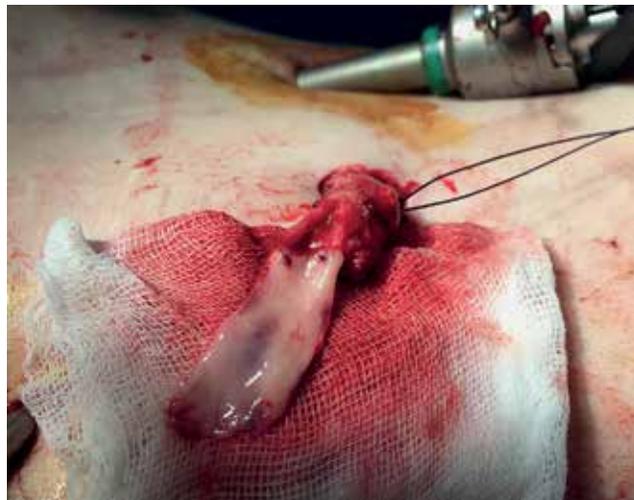


Рис. 3. Буккальная уретеропластика. Экстракорпоральный этап. Фиксация буккального графта к стенке мочеточника

Fig. 3. Buccal ureteroplasty. The extracorporeal stage. Fixation of buccal graft to the ureteral wall

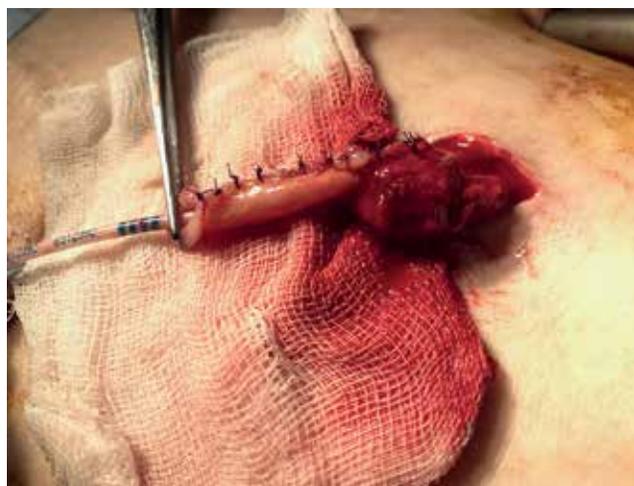


Рис. 4. Буккальная уретеропластика. Экстракорпоральный этап. Тубуляризация буккального графта на стенке

Fig. 4. Buccal ureteroplasty. The extracorporeal stage. Tubularization of buccal graft on the stent

На свободный край трансплантата наложена нить монокрила 4/0, завязан узел, выполнена инсуффляция углекислого газа, БГ с мочеточником погружен через лапароскопический порт в брюшную полость, стент проведен в мочевой пузырь, неоуретер фиксирован к мочевому пузырю шестью узловыми швами монокрилом 4/0, начиная с заранее наложенного

шва. Затем наложены укрепляющие швы нитями, проведенными через БГ, стенку мочевого пузыря и брюшину, укрывающую мочевой пузырь (рис. 5). Выкроен лоскут сальника на питающей ножке шириной 4 см, расположен без натяжения над всей поверхностью трансплантата и местом имплантации его в мочевой пузырь, сальник фиксирован тремя одиночными монокриловыми швами 4/0 к БГ и стенке мочевого пузыря (рис. 6). Установлен дренаж в брюшную полость, троакары удалены под видеондоскопическим контролем, произведена эксуффляция углекислого газа, на кожу наложены швы и асептические повязки.

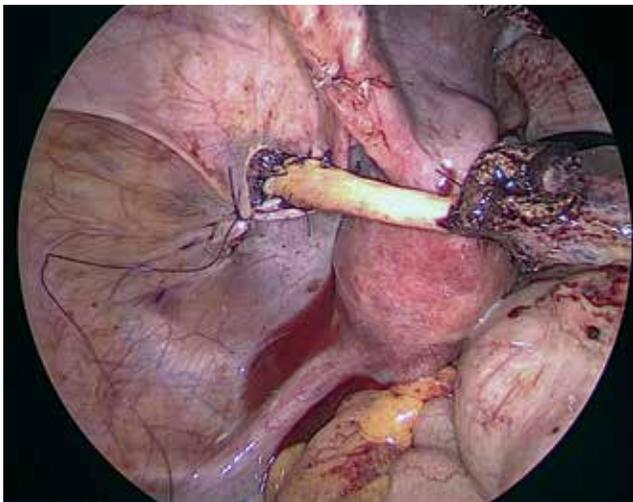


Рис. 5. Буккальная уретеропластика. Лапароскопический этап. Фиксация неоуретера к стенке мочевого пузыря
Fig. 5. Buccal ureteroplasty. The laparoscopic stage. Fixation of neoureter to the bladder wall

Затем произведен разрез в области дренажа правой поясничной области длиной до 3 см. Удалена нефростома. Острым путем удалена полипропиленовая сетка. Установлен резиновый выпускник, рана ушита послойно наглухо до выпускника.

Продолжительность операции составила 310 мин, кровопотеря 400 мл.

Послеоперационный период протекал гладко. По дренажу из брюшной полости отделяемого практически не было, и он удален на 3-и сут после операции.

Мочеточниковый стент удален через 6 нед. При контрольном обследовании – анастомоз проходим, слизистая неоуретера и устья розовая, остаточного гидронефроза нет.

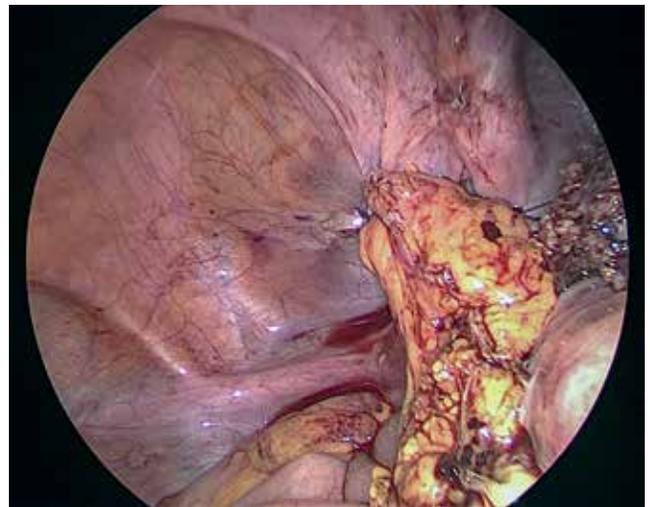


Рис. 6. Буккальная уретеропластика. Лапароскопический этап. Прядь сальника фиксирована к буккальному графту
Fig. 6. Buccal ureteroplasty. The laparoscopic stage. The omentum fragment is fixed to buccal graft

Комментарий. Представленный случай демонстрирует длительно протекающий ТМПС, который лечили как мочекаменную болезнь, хронический цистит, абсцесс почки. Пациентке выполнен уретероцистоанастомоз по Боари, в результате чего на фоне поражения мочевого пузыря закономерно развилась облитерация мочеточника. Удаление каверны почки привело к формированию мочевого свища. Проведение курса специфической терапии и своевременное отведение мочи явились подготовкой к реконструктивной операции. Учитывая невозможность применения в уретеропластике собственных тканей ввиду их дефицита, отсутствия аппендикса, наличие хронических воспалительных заболеваний органов брюшной полости, неоднократно приводящих к оперативным вмешательствам, принято решение выполнить реконструкцию мочеточника БГ. При небольшом сроке наблюдения пациентки обструкции ВМП не выявлено.

Заключение

Ликвидация обструктивной уропатии является при туберкулезном поражении ВМП важнейшим фактором, от которого зависят дальнейшее восстановление функции почки и успех специфической терапии. Использование БГ при данной патологии возможно у тех пациентов, где применение других аутооттрансплантатов для заместительных уретеропластик является невозможным или имеет высокий риск рецидива.

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. Базаев В., Шибяев А., Лукьянчиков А., Павлова Ю. Слизистая щęki при реконструктивных операциях на мочевых путях // *Врач.* - 2014. - № 10. - С. 52-55.
2. Волков А. А., Зубань О. Н. Обструктивная уропатия при нефротуберкулезе и результаты ее хирургической коррекции // *Пробл. туб.* - 2009. - № 4. - С. 59-61.
3. Катибов М. И., Богданов А. Б., Довлатов З. А. Буккальная уретеропластика: обновленная версия обзора литературы 2020 // *Экспериментальная и клиническая урология.* - 2020. - № 3. - С. 118-123. DOI:10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123.
4. Кульчавеня Е. В., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью // *Туб. и болезни легких.* - 2020. - Т. 98, № 7. - С. 37-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-37-43.
5. Daher Ede F, Silva Junior G. B., Damasceno R. T., Santos G. M., Corsino G. A., Silva S. L., Gutierrez-Adrianzen O. A. End-stage renal disease due to delayed diagnosis of renal tuberculosis: A fatal case report // *Brazil. J. Infect. Dis.* - 2007. - № 11. - P. 169-171.
6. Figueiredo A. A., Lucon A. M. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature // *Rev. Urol.* - 2008. - Vol. 10, № 3. - P. 207-217.
7. Ghosh B., Sridhar K., Pal D. K. Laparoscopic reconstruction in post-tubercular urinary tract strictures: technical challenges // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* - 2017. - Vol. 27, № 11. - P. 1121-1126. DOI: 10.1089/lap.2016.0609.
8. Kocot A., Kalogirou C., Verghe D., Riedmiller H. Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience // *BJU Int.* - 2017. - Vol. 120, № 2. - P. 273-279. DOI:10.1111/bju.13825.
9. Krishnamoorthy S., Palaniyandi V., Kumaresan N., Govindaraju S., Rajasekaran J., Murugappan I., Ramanan V., Krishnan M. N. Aspects of evolving genito urinary tuberculosis - A profile of Genito Urinary Tuberculosis (GUTB) in 110 patients // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2017. - Vol. 11, № 9. - PC01-PC05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25882.10557.
10. Kroepfl D., Loewen H., Klevecka V., Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts // *BJU Int.* - 2010. - Vol. 105, № 10. - P. 1452-1455. DOI:10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x.
11. Lee M., Lee Z., Koster H., Jun M., Asghar A. M., Lee R., Strauss D., Patel N., Kim D., Komaravolu S., Drain A., Metro M. J., Zhao L., Stifelman M., Eun D. D. Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). Intermediate-term outcomes after robotic ureteral reconstruction for long-segment (≥ 4 centimeters) strictures in the proximal ureter: A multi-institutional experience // *Investig. Clin. Urol.* - 2021. - Vol. 62, № 1. - P. 65-71. DOI: 10.4111/icu.20200298.
12. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features // *Nat. Rev. Urol.* - 2019. - Vol. 16, № 10. - P. 573-598. DOI:10.1038/s41585-019-0228-9.
13. Naude J. H. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions // *BJU International.* - 1999. - Vol. 83. - P. 751-754.
14. Patterson J. M., Chapple C. R. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures // *Eur. Urol.* - 2008. - Vol. 53, № 6. - P. 1162-1171. DOI:10.1016/j.euro.2007.10.011.
15. Rajaian S., Murugavaithianathan P., Krishnamurthy K., Murugasen L. Extended Boari-flap reconstruction in isolated tuberculous pan-ureteral stricture // *Urol. Ann.* - 2020. - Vol. 12, № 1. - P. 87-89. DOI:10.4103/UA.UA_165_18.
16. Roth J. D., Monn M. F., Szymanski K. M., Bihrl R., Mellon M. J. Ureteral reconstruction with ileum: long-term follow-up of renal function // *Urology.* - 2017. - № 104. - P. 225-229. DOI:10.1016/j.urology.2017.02.026.
17. Wejse C. Medical treatment for urogenital tuberculosis (UGTB) // *GMS Infect. Dis.* - 2018. - № 6. Doc04. DOI:10.3205/id000039.
18. Zajackowski T. Genitourinary tuberculosis: historical and basic science review: past and present // *Cent Eur. J. Urol.* - 2012. - Vol. 65, № 4. - P. 182-187. DOI: 10.5173/ceju.2012.04.art1.

REFERENCES

1. Bazaev V., Shibaev A., Lukyanchikov A., Pavlova Yu. Buccal mucosa in reconstructive surgery of urinary tract. *Vrach.* 2014, no. 10, pp. 52-55. (In Russ.)
2. Volkov A.A., Zuban O.N. Obstructive uropathy in renal tuberculosis and results of its surgical management. *Probl. Tub.*, 2009, no. 4, pp. 59-61. (In Russ.)
3. Katibov M.I., Bogdanov A.B., Dovlatov Z.A. Buccal ureteroplasty: the update of the 2020 literature review. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2020, no. 3, pp. 118-123. (In Russ.) doi:10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123.
4. Kulchavenya E.V., Merganov M.M., Sharipov F.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in high-burden regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 37-43. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-37-43.
5. Daher Ede F, Silva Junior G.B., Damasceno R.T., Santos G.M., Corsino G.A., Silva S.L., Gutierrez-Adrianzen O.A. End-stage renal disease due to delayed diagnosis of renal tuberculosis: A fatal case report. *Brazil. J. Infect. Dis.*, 2007, no. 11, pp. 169-171.
6. Figueiredo A.A., Lucon A.M. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev. Urol.*, 2008, vol. 10, no. 3, pp. 207-217.
7. Ghosh B., Sridhar K., Pal D.K. Laparoscopic reconstruction in post-tubercular urinary tract strictures: technical challenges. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2017, vol. 27, no. 11, pp. 1121-1126. doi: 10.1089/lap.2016.0609.
8. Kocot A., Kalogirou C., Verghe D., Riedmiller H. Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience. *BJU Int.*, 2017, vol. 120, no. 2, pp. 273-279. doi:10.1111/bju.13825.
9. Krishnamoorthy S., Palaniyandi V., Kumaresan N., Govindaraju S., Rajasekaran J., Murugappan I., Ramanan V., Krishnan M.N. Aspects of evolving genito urinary tuberculosis - A profile of Genito Urinary Tuberculosis (GUTB) in 110 patients. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2017, vol. 11, no. 9, PC01-PC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/25882.10557.
10. Kroepfl D., Loewen H., Klevecka V., Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts. *BJU Int.*, 2010, vol. 105, no. 10, pp. 1452-1455. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08994.x.
11. Lee M., Lee Z., Koster H., Jun M., Asghar A.M., Lee R., Strauss D., Patel N., Kim D., Komaravolu S., Drain A., Metro M.J., Zhao L., Stifelman M., Eun D.D. Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery (CORRUS). Intermediate-term outcomes after robotic ureteral reconstruction for long-segment (≥ 4 centimeters) strictures in the proximal ureter: A multi-institutional experience. *Investig. Clin. Urol.*, 2021, vol. 62, no. 1, pp. 65-71. doi: 10.4111/icu.20200298.
12. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat. Rev. Urol.*, 2019, vol. 16, no. 10, pp. 573-598. doi:10.1038/s41585-019-0228-9.
13. Naude J.H. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU International*, 1999, vol. 83, pp. 751-754.
14. Patterson J.M., Chapple C.R. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur. Urol.*, 2008, vol. 53, no. 6, pp. 1162-1171. doi:10.1016/j.euro.2007.10.011.
15. Rajaian S., Murugavaithianathan P., Krishnamurthy K., Murugasen L. Extended Boari-flap reconstruction in isolated tuberculous pan-ureteral stricture. *Urol. Ann.*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 87-89. doi:10.4103/UA.UA_165_18.
16. Roth J.D., Monn M.F., Szymanski K.M., Bihrl R., Mellon M.J. Ureteral reconstruction with ileum: long-term follow-up of renal function. *Urology*, 2017, no. 104, pp. 225-229. doi:10.1016/j.urology.2017.02.026.
17. Wejse C. Medical treatment for urogenital tuberculosis (UGTB). *GMS Infect. Dis.*, 2018, no. 6, Doc04. doi:10.3205/id000039.
18. Zajackowski T. Genitourinary tuberculosis: historical and basic science review: past and present. *Cent Eur. J. Urol.*, 2012, vol. 65, no. 4, pp. 182-187. doi: 10.5173/ceju.2012.04.art1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зубань Олег Николаевич

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента
здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача по медицинской части.
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-25-45.
E-mail: pan_zuban@msn.com

ГБУ «Госпиталь ветеранов войн» Ростовской области,
344037, г. Ростов-на-Дону, 26-я линия, 27.

Волков Андрей Александрович

кандидат медицинских наук,
начальник хирургического центра.
Тел.: 8 (863) 251-84-90.
E-mail: Volkov73a@bk.ru.

Будник Николай Валерьевич

кандидат медицинских наук, начальник ГБУ.
Тел.: 8 (863) 251-82-63.
E-mail: budnik@rambler.ru

Музиев Ахмед Вахмурадович

врач-уролог.
Тел.: 8 (863) 251-84-90.
E-mail: Uro_doc@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Oleg N. Zuban

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Head Physician for Medical Activities.
10, Stromynka St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-25-45.
Email: pan_zuban@msn.com

War Veterans Hospital, Rostov Region,
27, Line 26, Rostov-on-Don, 344037.

Andrey A. Volkov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Surgical Center.
Phone: +7 (863) 251-84-90.
Email: Volkov73a@bk.ru.

Nikolay V. Budnik

Candidate of Medical Sciences, Head of GBU.
Phone: +7 (863) 251-82-63.
Email: budnik@rambler.ru

Akhmed V. Muziev

urologist.
Phone: +7 (863) 251-84-90.
Email: Uro_doc@mail.ru

Поступила 3.02.2021

Submitted as of 3.02.2021



Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции

Ю. В. БАЖЕНОВА¹, Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА¹, С. Н. ЖДАНОВА², О. А. ВОРОБЬЕВА¹, Н. Ю. РОЖКОВА¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить клинические, социальные и лучевые характеристики туберкулеза органов дыхания у лиц с разным ВИЧ-статусом в регионе с высокой распространенностью коинфекции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование историй болезни 80 пациентов с туберкулезом легких, образовано две группы по 40 пациентов: группа ТБ/ВИЧ-и – пациенты с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией, группа ТБ – пациенты с туберкулезом легких и ВИЧ-негативным статусом. Группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Группы сравнивались между собой по ряду параметров.

Результаты. Клиническая картина у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и проявлялась более выраженным интоксикационным синдромом ($\chi^2 = 10,476; p < 0,0012$) и респираторными нарушениями в виде выраженной одышки с затрудненным вдохом ($\chi^2 = 4,505; p < 0,03$). По сравнению с группой ТБ пациенты группы ТБ/ВИЧ-и чаще страдали наркотической ($\chi^2 = 10,7; p < 0,001$) и алкогольной зависимостью ($\chi^2 = 4,21; p < 0,039$), имели большую распространенность туберкулезного процесса ($\chi^2 = 8,47; p < 0,003$) с малой долей деструкций легочной ткани ($\chi^2 = 5,8; p < 0,05$), выраженную внутригрудную лимфаденопатию ($\chi^2 = 9,8; p = 0,0017$), выпот в плевральной полости ($\chi^2 = 3,8; p < 0,05$). Выявлена более медленная рентгенологическая регрессия туберкулезных изменений на фоне лечения у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами ($\chi^2 = 3,8; p < 0,05$).

По сравнению с уровнем CD4 лимфоцитов > 200 кл/мкл с при уровне $CD4 \leq 200$ кл/мкл снижалась частота характерных для туберкулезного процесса рентгенологических признаков при компьютерной томографии органов грудной клетки: альвеолярная инфильтрация, деструкция легочной ткани, увеличивалась частота атипичных проявлений (интерстициальные изменения «матовое стекло»).

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией, компьютерная томография

Для цитирования: Баженова Ю. В., Зоркальцева Е. Ю., Жданова С. Н., Воробьева О. А., Рожкова Н. Ю. Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 23-29. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-23-29>

Clinical and Radiological Parameters of HIV-Associated Pulmonary Tuberculosis in the Region with a High Prevalence of the Coinfection

YU. V. BAZHENOVA¹, E. YU. ZORKALTSEVA¹, S. N. ZHDANOVA², O. A. VOROBIEVA¹, N. YU. ROZHKOVA¹

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

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

ABSTRACT

The objective of the study: to compare clinical, social, and radiological parameters of respiratory tuberculosis in patients with different HIV statuses in the region with a high prevalence of the coinfection.

Subjects and Methods. The retrospective study of medical files of 80 patients with pulmonary tuberculosis was conducted; patients were divided into 2 groups, 40 patients each: TB/HIV Group – patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection, TB Group – patients with pulmonary tuberculosis and negative HIV status. The groups were comparable by gender and age. The groups were compared with each other by certain parameters.

Results. Considering clinical signs, patients from TB/HIV Group suffered from more pronounced intoxication syndrome ($\chi^2 = 10.476; p < 0.0012$) and respiratory disorders such as severe shortness of breath with difficult inspiration ($\chi^2 = 4.505; p < 0.03$). Versus TB Group, patients in TB/HIV Group were more likely to have drug ($\chi^2 = 10.7; p < 0.001$) and alcohol addiction ($\chi^2 = 4.21; p < 0.039$), suffered from more disseminated disease ($\chi^2 = 8.47; p < 0.003$) with small proportion of pulmonary tissue destruction ($\chi^2 = 5.8; p < 0.05$), had pronounced intrathoracic lymphadenopathy ($\chi^2 = 9.8; p = 0.0017$) and pleural effusion ($\chi^2 = 3.8; p < 0.05$). Slower radiological improvement of tuberculous changes during treatment was detected in patients with TB/HIV co-infection versus HIV-negative patients ($\chi^2 = 3.8; p < 0.05$).

Compared to CD4 lymphocytes > 200 cell/ μ l, when CD4 level ≤ 200 cell/ μ l, the frequency of radiological signs typical of tuberculosis such as alveolar infiltration, destruction of lung tissue decreased in chest CT, while the frequency of atypical manifestations (interstitial changes such as frosted glass) increased.

Key words: respiratory tuberculosis, tuberculosis/HIV co-infection, computed tomography

For citations: Bazhenova Yu.V., Zorkaltseva E.Yu., Zhdanova S.N., Vorobieva O.A., Rozhkova N.Yu. Clinical and radiological parameters of HIV-associated pulmonary tuberculosis in the region with a high prevalence of the coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 23-29. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-23-29>

Для корреспонденции:
Баженова Юлия Викторовна
E-mail: rg.dr@mail.ru

Correspondence:
Yulia V. Bazhenova
Email: rg.dr@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. в мире от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза умерло приблизительно 208 000 человек. В 2019 г. среди зарегистрированных пациентов с туберкулезом доля лиц с документально подтвержденным положительным тестом на ВИЧ составила 69%, увеличившись с 64% (2018 г.) [3]. В Российской Федерации показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 10 мес. 2019 г. составил 53,8 на 100 тыс. населения [1]. Особенно тревожной по распространению ВИЧ-инфекции была и остается ситуация в Сибирском федеральном округе. В частности, Иркутская область занимает одно из лидирующих мест среди наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией субъектов Российской Федерации. В 2019 г. на территории Иркутской области распространенность ВИЧ-инфекции составляла 1 904,4 на 100 тыс. населения. Эпидемиологическое неблагополучие, связанное со значительным распространением ВИЧ-инфекции в Иркутской области, способствует росту частоты сочетания этой инфекции с туберкулезом и представляет серьезную проблему для здравоохранения региона.

Цель исследования: сравнить клинические, социальные и лучевые характеристики туберкулеза органов дыхания у лиц с разным ВИЧ-статусом в регионе с высокой распространенностью сочетанной инфекции.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 80 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Иркутской областной клинической туберкулезной больнице в 2016-2018 гг. В зависимости от ВИЧ-статуса пациентов включали в одну из двух групп: группа ТБ/ВИЧ-и – пациенты с сочетанием туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции, группа ТБ – пациенты с туберкулезом органов дыхания и ВИЧ-негативным статусом. В каждую группу включили по 40 пациентов. Группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Все пациенты имели данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), выполненной при поступлении и в динамике через 2 и 6 мес. лечения.

У всех проанализированы социальный статус, клинические проявления заболевания и лучевые

изменения в легких по данным КТ ОГК. При проведении микробиологических исследований на наличие микобактерий туберкулеза использовали бактериоскопию, посев на плотную питательную среду (Левенштейна – Йенсена), посев на жидкую питательную среду Миддлбрук, молекулярно-генетические методы – GeneXpert МТВ/RIE.

Диагноз ВИЧ-инфекции у пациентов подтвержден в иммунном блоттинге при положительных результатах иммуноферментного анализа. Уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом полимеразной цепной реакции. Определение количества субпопуляций лимфоцитов ($CD4^+$) в крови проводили методом проточной цитометрии.

В группе ТБ/ВИЧ-и из 40 пациентов у 20 уровень $CD4$ -лимфоцитов был ≤ 200 кл/мкл, у остальных > 200 кл/мкл.

Для выявления статистически значимых различий частоты признаков между сравниваемыми группами использовали методы χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и точный односторонний критерий Фишера (если ожидаемые частоты были меньше 5). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ [7]. Расчеты проводили в программе Statistica 10.0. Проведенное исследование полностью соответствует этическим нормам, применимым к ретроспективному анализу, все данные по пациентам обезличивались.

Результаты исследования

Достоверных различий между группами пациентов по возрасту и полу не выявлено. В сравниваемых группах преобладали мужчины: в группе ТБ/ВИЧ-и их было 77,5% (31/40), в группе ТБ – 65,0% (26/40). Средний возраст пациентов в группе ТБ/ВИЧ-и был $33,4 \pm 0,8$ года, в группе ТБ – $36,3 \pm 1,2$ года. При этом в группе ТБ/ВИЧ-и лиц в возрасте до 40 лет было статистически значительно больше: 37 (92,5%) человек, чем в группе ТБ: 26 (65%), $p < 0,01$. Социальный портрет пациентов представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в группе ТБ/ВИЧ-и алкогольная зависимость встречалась статистически значимо чаще, чем в группе ТБ. Потребление наркотических веществ также выявлено в группе ТБ/ВИЧ-и статистически значимо чаще, чем в группе ТБ.

Таблица 1. Социальные характеристики пациентов в группах

Table 1. Social characteristics of patients in the groups

Характеристики	Группа ТБ/ВИЧ-и (n = 40)		Группа ТБ (n = 40)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствие официального места работы	29	72,5	25	62,5	$p > 0,05$
Нахождение в местах лишения свободы	9	22,5	5	12,5	$p > 0,05$
Алкогольная зависимость	21	52,5	11	27,5	$p < 0,05; \chi^2 = 4,21$
Наркотическая зависимость	15	37,5	2	5,0	$p < 0,001; \chi^2 = 10,7$

Бактериовыделение выявлялось статистически значимо чаще у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и: 85,0% (34/40) против 52,5% (21/40) в группе ТБ ($\chi^2 = 8,378$; $p < 0,01$). Этот факт свидетельствует о более высокой эпидемической опасности пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания.

Характеристика клинических проявлений у пациентов обеих групп отражена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группе ТБ/ВИЧ-и и в группе ТБ одинаково часто туберкулез был диагностирован при обращении в медицинские организации и при плановых флюорографических обследованиях.

Клинически заболевание в обеих группах проявлялось двумя основными симптомокомплексами: интоксикацией (общая слабость, снижение массы тела, повышение температуры) и бронхолегочными жалобами (кашель сухой или с незначительным количеством мокроты, одышка). Общую слабость отмечали все пациенты сравниваемых групп ($n = 80$, 100%), но ее выраженная степень была статистически значимо чаще в группе ТБ/ВИЧ-и: 32,5% (13/40) против 2,5% (1/40), $\chi^2 = 10,476$; $p < 0,05$. Также в группе ТБ/ВИЧ-и статистически значимо чаще, чем в группе ТБ, наблюдалось снижение массы тела за последние 3 мес., выраженность этого снижения была более значительной.

Почти все пациенты, независимо от ВИЧ-статуса при поступлении, предъявляли жалобы на повыше-

ние температуры тела. При этом наличие фебрильной лихорадки чаще регистрировалось в группе ТБ/ВИЧ-и: 35,0% (14/40) против 12,5% (4/40) в группе ТБ ($p < 0,01$).

Отсутствие респираторных симптомов в группе ТБ встречалось чаще, чем в группе ТБ/ВИЧ-и: 50,0% (20/40) против 25,0% (10/40), $p < 0,05$. При этом жалобы на выраженную одышку с затрудненным вдохом предъявляли только пациенты с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: 15,0% (6/40), $\chi^2 = 4,505$; $p < 0,05$. В данном исследовании плевриты в группе ТБ/ВИЧ-и встречались у 30,0% (12/40), а в группе ТБ – у 10,0% (4/40), $p < 0,05$.

Лучевая диагностика на сегодняшний день остается основным методом визуализации туберкулеза органов дыхания, в том числе и у ВИЧ-позитивных пациентов, при этом рентгенография ОГК в сравнении с КТ ОГК имеет низкую эффективность [4]. Использование КТ ОГК у ВИЧ-позитивных пациентов в сочетании с оценкой уровня иммуносупрессии [8] и иммунологических проб [5, 6] значительно улучшает диагностику туберкулеза. Кроме этого, по данным И. Ю. Мастеровой, при КТ ОГК деструктивные изменения в легких выявляются в 2 раза чаще, чем при рентгенографии: 66,7% против 33,3% соответственно [9]. Компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза легких по группам представлена в табл. 3.

Важными характеристиками туберкулезного процесса, определяющими особенности течения

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Table 2. Clinical parameters of patients from both groups

Характеристики	Группа ТБ/ВИЧ-и (n = 40)		Группа ТБ (n = 40)		p
	абс.	%	абс.	%	
Выявление туберкулеза органов дыхания:					
по обращаемости	23	57,5	16	40,0	$p > 0,05$
плановая флюорография органов грудной клетки	17	42,5	24	60,0	
Проявления интоксикации					
Общая слабость					
- незначительная	12	30,0	25	62,5	$p < 0,01^*$
- умеренная	15	37,5	14	35,0	$p > 0,05$
- выраженная	13	32,5	1	2,5	$p < 0,01^*$
Снижение массы тела					
- нет	4	10,0	25	62,5	$p < 0,0001^*$
- до 10%	23	57,5	11	27,5	$p < 0,01^*$
- 10-20%	13	32,5	4	10,0	$p < 0,05^*$
Повышение температуры тела					
36,6-37°C	13	32,5	22	55,0	$p > 0,05$
37,1-37,9°C	13	32,5	14	32,5	$p > 0,05$
> 38°C	14	35,0	4	12,5	$p < 0,01^*$
Бронхолегочные симптомы					
Одышка					
- нет	10	25,0	20	50,0	$p < 0,05^*$
- незначительная	10	25,0	12	30,0	$p > 0,05$
- умеренная	14	35,0	8	20,0	$p > 0,05$
- выраженная	6	15,0	-	-	-
Кашель					
- нет	9	22,5	20	50	$p < 0,01^*$
- незначительный	14	35	12	30	$p > 0,05$
- умеренный	12	30	6	15	$p > 0,05$
- выраженный	5	12,5	2	5	$p > 0,05$

Примечание: здесь, в табл. 3 и 5 * – различия статистически значимы

Таблица 3. Компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза органов дыхания по исследуемым группам

Table 3. Computed tomographic semiotics of respiratory tuberculosis in the groups

Признаки	Группа ТБ/ВИЧ-и (n = 40)		Группа ТБ (n = 40)		p
	абс.	%	абс.	%	
Клиническая форма туберкулеза до начала лечения:					
инfiltrативная	16	40,0	21	52,5	p > 0,05
диссеминированная	19	47,5	13	32,5	p > 0,05
очаговая	5	12,5	5	12,5	p > 0,05
Распространенность процесса					
2 сегмента легких и менее	12	30,0	26	65,0	p < 0,05*
3 сегмента и более	28	70,0	14	35,0	
Локализация процесса					
типичная «классическая» S ₁ , S ₂ , S ₆	35	87,5	35	87,5	p > 0,05
нетипичная (сегменты нижней доли)	5	12,5	5	12,5	
Деструктивные изменения в легочной ткани	9	22,5	18	45,0	p < 0,05*
Внутригрудная лимфаденопатия	27	67,5	11	27,5	p < 0,01*
Выпот в плевральной полости	12	30,0	4	10,0	p < 0,05*
Исход в фиброзно-навернозный туберкулез	4	10,0	12	30,0	p < 0,05*

и влияющими на прогноз заболевания, являются клиническая форма, локализация и распространенность процесса. В группе ТБ/ВИЧ-и самой частой формой был диссеминированный туберкулез легких – 47,5%, затем инфильтративный. В группе же с ТБ лидирующей клинической формой был инфильтративный туберкулез, а диссеминированная форма туберкулеза легких выявлена реже – лишь у 32,5% (13/40) пациентов.

Локализация туберкулезного процесса в обеих группах в подавляющем большинстве случаев была типичной, «классической»: с поражением верхушечного (S₁), заднего (S₂) и верхнего базального (S₆) сегментов легких. А вот большая распространенность (поражение не менее 3 сегментов легких) туберкулезного процесса статистически значимо чаще выявлена в группе ТБ/ВИЧ-и: 70,0% (28/40) против 35,0% (14/40) в группе ТБ ($\chi^2 = 8,47$; $p < 0,05$). Полости распада в легочной ткани у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и выявлялись статистически значимо реже, чем в группе ТБ: 22,5% (9/40) против 45,0% (18/40), $\chi^2 = 5,8$; $p < 0,05$. Одним из частых проявлений туберкулеза в группе ТБ/ВИЧ-и был плеврит: 30,0% (12/40) против 10,0% (4/40) в группе ТБ, $\chi^2 = 3,8$; $p < 0,05$. У пациентов группы ТБ/ВИЧ-и наблюдалась и частая лимфаденопатия средостения: у 67,5% (27/40) против 27,5% (11/40) в группе ТБ, $\chi^2 = 9,8$; $p < 0,0017$. Исход в фиброзно-кавернозный туберкулез статистически значимо чаще встречался в группе ТБ: 30,0% (12/40) против 10,0% (4/40) в группе ТБ/ВИЧ-и. Это, вероятнее всего, связано с постепенной утратой при ВИЧ-инфекции способности тканей к продуктивным реакциям.

При КТ ОГК туберкулез органов дыхания у ВИЧ-позитивных пациентов может проявляться как типичными синдромами: альвеолярная инфильтрация, очаги с четким контуром, деструктивные образования (полости распада) в легочной ткани, внутригрудная лимфаденопатия, накопление жидкости в плевральной полости, так и атипичными

проявлениями: очаги по типу «матового стекла», интерстициальная инфильтрация [2]. Обнаруженная нами компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза органов дыхания у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в подгруппе CD4 ≤ 200 кл/мкл частота характерной для туберкулеза альвеолярной инфильтрации снижалась по сравнению с подгруппой CD4 > 200 кл/мкл, при этом увеличивалось число интерстициальных изменений в легких: с 20,0% (4/20) до 30,0% (6/20) соответственно.

В подгруппе CD4 ≤ 200 кл/мкл плохо очерченные очаговые тенеобразования по типу «матового стекла» обнаружены у 25,0% (5/20) пациентов против 10,0% (2/20) в подгруппе CD4 > 200 кл/мкл ($\chi^2 = 1,56$; $p < 0,05$). Внутригрудная лимфаденопатия одинаково часто встречалась в обеих подгруппах: 70,0% (14/20) и 65,0% (13/20) соответственно. Выпот в плевральной полости чаще диагностировали в подгруппе CD4 ≤ 200 кл/мкл: 40,0% (8/20) против 20,0% (4/20), $\chi^2 = 1,905$; $p < 0,05$. Деструкция в легочной ткани, напротив, чаще выявлялась у пациентов в подгруппе CD4 > 200 кл/мкл.

Оценка динамики туберкулезного процесса легких по данным КТ ОГК через 2 и 6 мес. лечения представлена в табл. 5.

По данным КТ ОГК через 2 мес. лечения после постановки диагноза у 60,0% пациентов обеих групп динамика отсутствовала. Положительная динамика статистически значимо чаще отмечалась в группе ТБ: 32,5% (13/40) против 10,0% (4/40) в группе ТБ/ВИЧ-и ($\chi^2 = 4,8$; $p < 0,028$). Отрицательная динамика статистически значимо чаще регистрировалась в группе ТБ/ВИЧ-и 30,0% (12/40) против 10,0% (4/40) группы ТБ ($\chi^2 = 3,8$; $p < 0,05$).

Через 6 мес. лечения отрицательная динамика была у 17,5% (7/40) пациентов группы ТБ/ВИЧ-и и у 5,0% (2/40) – группы ТБ ($\chi^2 = 2,003$; $p < 0,05$). Положительная динамика чаще отмечалась в груп-

Таблица 4. Компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза органов дыхания у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов в крови**Table 4.** Computed tomographic semiotics of respiratory tuberculosis in patients from TB/HIV Group depending on CD4 count

Синдром при КТ ОГК	Подгруппа CD4 ≤ 200 кл/мкл, n = 20		Подгруппа CD4 > 200 кл/мкл, n = 20		p
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтрация: альвеолярная интерстициальная	4 6	20,0 30,0	9 3	45,0 15,0	p < 0,05 p < 0,05
Очаговые тенеобразования: с четким контуром по типу «матового стекла»	15 5	75 25	18 2	90 10	p < 0,05
Внутригрудная лимфоаденопатия	14	70	13	65	p < 0,05
Выпот в плевральной полости	8	40	4	20	p < 0,05
Исход в фиброзно-навернозный туберкулез	2	10	2	10	p < 0,05
Деструкция легочной ткани	2	10	7	35	p < 0,05

Таблица 5. Динамика туберкулезного процесса легких на фоне лечения у пациентов в зависимости от ВИЧ-статуса по данным компьютерной томографии**Table 5.** Changes in pulmonary tuberculosis during treatment in patients depending on HIV status according to computed tomography data

Динамика по КТ ОГК	Группа ТБ/ВИЧ-и n = 40		Группа ТБ n = 40		p
	абс.	%	абс.	%	
через 2 мес. лечения:					
отсутствует	24	60,0	23	57,5	p > 0,05
положительная	4	10,0	13	32,5	p < 0,05*
отрицательная	12	30,0	4	10,0	p < 0,05*
через 6 мес. лечения:					
отсутствует	20	50,0	15	37,5	p > 0,05
положительная	13	32,5	23	57,5	p < 0,05*
отрицательная	7	17,5	2	5,0	p > 0,05

пе ТБ: 57,5% (23/40) против 32,5% (13/40) в группе ТБ/ВИЧ-и ($\chi^2 = 4,1; p < 0,05$).

Заключение

Значительные изменения, которые ВИЧ-инфекция вносит в патогенез туберкулеза, обусловлены в первую очередь иммунологическими нарушениями. В клинической симптоматике наблюдаются более выраженные интоксикационный и респираторный синдромы. Постепенное снижение иммунного статуса пациентов способствует развитию преимущественно распространенных и диссеминированных форм туберкулеза с выраженной внутригрудной

аденопатией и часто встречающимся осложнением в виде плеврита (у каждого третьего пациента). По мере снижения уровня CD4-лимфоцитов ≤ 200 кл/мкл снижается и частота характерных для туберкулезного процесса признаков, выявляемых при КТ ОГК: альвеолярная инфильтрация, деструкция легочной ткани. При этом частота встречаемости атипичных симптомов (интерстициальные изменения в легких, очаговые тенеобразования по типу «матового стекла») увеличивается. Кроме этого, для пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции характерна гораздо более медленная рентгенологическая регрессия патологических изменений в легочной ткани.

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. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. (справка). М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2019 г. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>.

REFERENCES

1. *VICH-infektsiya v Rossiiskoy Federatsii v 2019 g. (spravka)*. [HIV infection in the Russian Federation in 2019 (Report)]. Moscow, Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзора, 2019. Available: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>.

2. Гаврилов П. В., Лазарева А. С., Малашенков Е. А. Компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 6. – С. 22-25.
3. Информационный бюллетень ВОЗ. Октябрь 2019/URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
4. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
5. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
6. Кудлай Д. А. Гибридные белки CFP10 и ESAT6. Путь от разработки молекулы до скрининга населения на туберкулезную инфекцию // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 2. – С. 166-174. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-166-174>.
7. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
8. Мастерова И. Ю., Дегтярева С. Ю., Наркевич А. Н., Шлыкова Л. А., Гаврилов П. В. Роль компьютерной томографии в раннем выявлении туберкулеза органов дыхания, в том числе у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 14-19.
9. Мастерова И. Ю., Наркевич А. Н. Доля деструктивных форм туберкулеза легких в зависимости от уровня иммуносупрессии среди ВИЧ/ТБ пациентов // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – № 1 (S). – С. 19-20.
2. Gavrilov P.V., Lazareva A.S., Malashenkov E.A. Computed tomographic semiotics of respiratory tuberculosis in HIV-infected patients. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, 2013, no. 6, pp. 22-25. (In Russ.)
3. WHO Information Bulletin. October 2019. (In Russ.) Available: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
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. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
6. Kudlay D.A. Hybrid proteins CFP10 and ESAT6. A path from developing a molecule to population screening for TB infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 2, pp. 166-174. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-166-174>.
7. 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.
8. Masterova I.Yu., Degtyareva S.Yu., Narkevich A.N., Shlykova L.A., Gavrilov P.V. The role of computed tomography in the early detection of respiratory tuberculosis including in people living with HIV. *Lučevaya Diagnostika I Terapiya*, 2019, vol. 10, no. 4, pp. 14-19. (In Russ.)
9. Masterova I.Yu., Narkevich A.N. Proportion of destructive forms of pulmonary tuberculosis depending on the level of immunosuppression among HIV/TB patients. *Lučevaya Diagnostika I Terapiya*, 2020, no. 1(S), pp. 19-20. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100.

Баженова Юлия Викторовна

кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой лучевой и клинической лабораторной диагностики.

E-mail: rg.dr@mail.ru

Зоркальцева Елена Юльевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней.

E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Воробьева Ольга Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры туберкулеза и инфекционных болезней.

E-mail: doctorvorobeva@yandex.ru

Рожкова Нина Юрьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педагогических и информационных технологий.

E-mail: rozhkova2001@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049.

Yulia V. Bazhenova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of X-Ray and Clinical Laboratory Diagnostic Department.

Email: rg.dr@mail.ru

Elena Yu. Zorkaltseva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology and Infectious Diseases Department.

Email: zorkaltsewa@mail.ru

Olga A. Vorobieva

Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology and Infectious Diseases Department.

Email: doctorvorobeva@yandex.ru

Nina Yu. Rozhkova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Training and Information Technologies Department.

Email: rozhkova2001@mail.ru

Жданова Светлана Николаевна

*ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека»,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории эпидемиологически и социально значимых
инфекций.*

664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.

Тел.: 8 (3952) 20-76-36.

E-mail: svetnii73@gmail.com

Svetlana N. Zhdanova

*Research Center of Family Health
and Reproduction Problems,
Doctor of Medical Sciences,
Senior Researcher of Laboratory of Epidemiologically
and Socially Important Diseases.*

16, Timiryazeva St., Irkutsk, 664003.

Phone: +7 (3952) 20-76-36.

Email: svetnii73@gmail.com

Поступила 11.03.2021

Submitted as of 11.03.2021

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

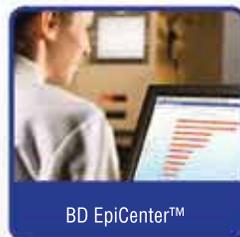
Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



5
Экспресс-идентификация положительных пробирок



6
Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда



7
Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг



1
Сбор диагностического материала



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831)257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0-17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу

Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, Е. П. ШИЛОВА¹, И. Ю. ИГОШИНА²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

В 2008-2018 гг. общая заболеваемость туберкулезом в Новосибирской области характеризовалась ежегодным умеренным снижением в среднем на 3,9%. К концу 2018 г. отмечены уменьшение числа впервые зарегистрированных больных туберкулезом, рост частоты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Эпидемическая ситуация у детей от 0 до 17 лет характеризовалась стабилизацией показателей заболеваемости. У подростков – умеренным снижением их значений (-2,9%), а у детей до 14 лет – ежегодным ростом показателя на 4,8%. В условиях большого «резервуара» туберкулезной инфекции (2008 г.) у 61,3% заболевших туберкулезом детей 0-17 лет источник туберкулезной инфекции (ИТБИ) не определен, к 2018 г. этот показатель снизился до 30,3%. При этом семейный контакт с больным туберкулезом чаще являлся предиктором заболевания у детей, чем у подростков. А у подростков была высока роль случайных контактов в обществе с ИТБИ (60,6%). Независимо от эпидемической ситуации, большая часть заболевших туберкулезом детей 0-17 лет не была охвачена противотуберкулезными мероприятиями, одна из причин – позднее установление источника туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: эпидемическая ситуация, заболеваемость туберкулезом, показатель заболеваемости, контакт с больным туберкулезом, источник туберкулезной инфекции

Для цитирования: Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Игошина И. Ю. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0-17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 31-37. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37>

Epidemiological Aspects of Tuberculosis in Children and Adolescents from 0 to 17 Years Old during the Improved Tuberculosis Situation

L. V. PODDUBNAYA¹, E. P. SHILOVA¹, I. YU. IGOSHINA²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical TB Dispensary, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Between 2008 and 2018, the overall tuberculosis incidence in Novosibirsk Region went down with the moderate annual decrease of 3.9% on average. By the end of 2018, the number of new tuberculosis cases decreased, while the incidence of multiple drug resistant tuberculosis increased. Tuberculosis situation in children from 0 to 17 years old was characterized by stabilization of incidence. In adolescents, these rates moderately decreased (-2.9%), and in children under 14 years old, this rate demonstrated the annual growth of 4.8%. In the context of the large burden of tuberculosis infection (2008), in 61.3% of tuberculosis cases in children aged 0-17 years, the index case of tuberculosis infection (ITBI) was not identified; by 2018, this rate dropped to 30.3%. However, the family exposure to a tuberculosis case was rather a predictor of the disease in children versus adolescents. And among adolescents, the role of casual contacts with ITBI was high (60.6%). Regardless of the epidemic situation, most of the children from 0 to 17 years old who developed tuberculosis were not covered by tuberculosis control activities, one of the reasons was the late detection of the source of tuberculosis infection.

Key words: epidemic situation, incidence of tuberculosis, incidence rate, exposure to a tuberculosis case, source of tuberculosis infection

For citations: Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Igoshina I.Yu. Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents from 0 to 17 years old during the improved tuberculosis situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 31-37. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37>

Для корреспонденции:

Поддубная Людмила Владимировна
E-mail: ftizio12@ngs.ru

Correspondence:

Ludmila V. Poddubnaya
Email: ftizio12@ngs.ru

Ситуация по туберкулезу (ТБ) в Российской Федерации в течение последних двух десятилетий динамично меняется – эпидемия ТБ уходит в прошлое. Удалось добиться устойчивого снижения показателей заболеваемости (ПЗ) и смертности как в целом по стране, так и во многих ее регионах [5, 6, 13, 15]. Однако в Сибирском федеральном округе основные эпидемиологические показатели выше, чем в среднем по РФ, поэтому выше риск инфицирования микобактериями (МБТ) и заболеваемости детей и подростков ТБ [2, 4]. Так, в Новосибирской области (НСО), несмотря на тенденцию к сниже-

нию по ТБ общего ПЗ и смертности, дети болеют ТБ в 2-3 раза чаще, чем в среднем по России. Заболеваемость детей из очагов туберкулезной инфекции остается высокой, констатируются случаи смерти детей от ТБ [4, 13, 17]. На эпидемический процесс отрицательно влияет рост доли больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [7, 10, 23, [tuberkulez_epidsituaciya.pdf](#)].

Цель исследования: оценить эпидемическую ситуацию по ТБ в НСО у детей и подростков (0-17 лет) в период ее улучшения (2008-2018 гг.);

выделить предикторы заболевания ТБ детей и подростков.

Материал и методы

Проанализированы статистические отчеты эпидемиологических показателей в НСО с 2008 по 2018 г. включительно, а также медицинские карты заболевших ТБ детей и подростков в 2008 г. ($n = 119$) и 2018 г. ($n = 139$). Установлен круг общения (КО) заболевших детей и подростков с источником инфекции в 2008 и в 2018 г. Определены ежегодные темпы изменения ПЗ по формуле:

$$\text{темп изменения ПЗ} = \frac{\text{ПЗ}_{\text{иг}} - \text{ПЗ}_{\text{пг}}}{\text{ПЗ}_{\text{пг}}} \times 100,$$

где иг – изучаемый год, пг – предшествующий год.

Динамику заболеваемости оценивали по следующим критериям: при темпе изменения ПЗ в среднем от 0 до $\pm 1\%$ – стабильная; от ± 1 до $\pm 5\%$ – умеренная; $\geq 5\%$ – выраженная.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculator.php>). Для оценки различий качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Для анализа силы связи между количественными переменными применяли коэффициент корреляционной связи Спирмена, t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (Odds Ratio – OR) с расчетом для него 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования

Согласно данным за 2008 г., в НСО общий ПЗ составлял 136,6 на 100 тыс. населения, что указывало на сохраняющуюся эпидемию ТБ на территории. В 2014 г. отмечено его снижение на 22,2% (106,3), а в 2018 г. – на 33,2% (91,1 на 100 тыс.). На улучшение общей эпидемической ситуации по ТБ в этом периоде указывает и снижение показателя смертности. Так, в сравнении с 2008 г., в 2014 г. он снизился на 32% (29,8 и 20,4 на 100 тыс.), а в 2018 г. – на 61% (до 11,7 на 100 тыс.).

С 2008 по 2014 г. заболеваемость ТБ детей и подростков (возраст 0-17 лет) имела тенденцию к

снижению [с 26,8 до 24,3 на 100 тыс. контингента 0-17 лет включительно (К)]. Однако в 2015 г. отмечен рост ПЗ на 26%. Он составил 30,7 на 100 тыс. К – это максимальное значение с 2008 по 2018 г., его резкое снижение зафиксировано уже 2016 г. (табл. 1). При ранговом корреляционном анализе Спирмена между общим ПЗ в возрасте 0-17 лет установлена слабая положительная связь ($r = 0,198$).

Изучены ежегодные темпы изменения общего ПЗ ТБ и ПЗ детей и подростков (от 0 до 17 лет) за 2008-2018 гг. (табл. 1). Установлено, что ежегодно общая заболеваемость снижалась в среднем на 3,9%, что соответствовало умеренному темпу снижения ПЗ. Изменения ПЗ ТБ в возрасте от 0 до 17 лет в разные года имели существенные различия. Минимальное снижение показателя отмечено в 2012 и 2013 г. (по -0,8%), а максимальное – в 2015 г. (+20,8%). Темпы ежегодного изменения ПЗ составили 0,8%, что в целом указывало на стабилизацию заболеваемости у лиц в возрасте 0-17 лет в анализируемом периоде. По сравнению с ними темпы снижения общей заболеваемости были в 5 раз выше (3,9%) (табл. 1).

Доля больных с МБТ(+) среди всех впервые выявленных в 2008 г. составляла 36,2, в 2014 г. – 40,9%, в 2018 г. снизилась до 38,4. Доля пациентов, выделяющих МБТ с МЛУ, среди всех бактериовыделителей увеличилась в 2 раза (с 17,7% в 2008 г. до 38,2% в 2018 г.).

Неоднозначность сложившейся ситуации по ТБ в НСО в 2018 г. характеризовалась следующим: при росте охвата населения флюорографическим обследованием с 61,8 до 70% выявляемость ТБ (на 1 000 обследованных) снизилась на 38,5% (с 1,3 до 0,8), а доля пациентов с положительной микроскопией мокроты (кислотоустойчивые микобактерии) практически не изменилась (6,4 и 6,9% соответственно), что соответствовало общим российским и мировым тенденциям [6, 21-23].

Установлена умеренная отрицательная ($r = -0,618$) корреляционная связь между числом больных ТБ с МБТ(+) и числом заболевших в возрасте 0-17 лет. Определена сильная положительная связь ($r = 0,747$) по Спирмену между числом впервые выявленных бактериовыделителей с МЛУ МБТ (от числа обследованных) и числом заболевших в возрасте от 0 до 17 лет.

Таблица 1. Темпы ежегодного изменения показателей общей заболеваемости и заболеваемости туберкулезом детей 0-17 лет в 2008-2018 гг.

Table 1. The rate of annual change in the overall incidence and incidence of tuberculosis in children of 0-17 years old, 2008-2018

Показатели	Годы											Ср. зн.убыли (%)
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Общая заболеваемость	136,6	132,9	130,8	128	116,2	108,3	106,2	105,8	97,7	96,2	91,1	
Темпы изменения		-2,8	-1,6	-2,1	-9,2	-6,7	-1,9	-0,4	-7,6	-1,5	-5,3	-3,9
Заболеваемость детей 0-17 лет	26,8	26	25,3	25,5	25,3	25,1	24,3	30,7	23,8	24,9	24,5	.
Темпы изменения		-2,9	-2,6	+0,8	-0,8	-0,8	-3,2	+20,8	-22,4	+4,6	-1,6	-0,8

Таким образом, несмотря на снижение общей заболеваемости ТБ, остается высокой доля самых опасных источников туберкулезной инфекции (ИТБИ), формирующих «бациллярное ядро» с МЛУ МБТ в обществе, что неблагоприятно влияет на ситуацию по ТБ среди детей и подростков 0-17 лет.

Учитывая, что в состав группы заболевших ТБ в возрасте от 0 до 17 лет входят дети и подростки, мы представили ПЗ ТБ детей до 14 лет и подростков отдельно в табл. 2. При анализе темпов изменения ПЗ в возрасте 0-14 лет установлен в 2008-2018 гг. ежегодный рост в среднем на 4,8%, в то время как общая заболеваемость ежегодно снижалась в среднем на 3,9% (табл. 1, 2).

Итак, на фоне снижения общей заболеваемости ТБ населения отмечен рост заболеваемости детей 0-14 лет и определена между ними отрицательная связь ($r = -0,845, p > 0,05$). Известно, что при правильной организации выявления и профилактических мероприятий соотношение ПЗ ТБ детей (0-14 лет) и ПЗ взрослых должно быть приближено к соотношению 1:4 [4]. В 2008 и 2009 г. это соотношение составило 1:8,8 и 1:8,9, что дает основания полагать – в 2008 и 2009 г. имело место недовыявление больных ТБ детей (табл. 3). С 2010 г. рост детской заболеваемости можно связать с увеличением числа взрослых больных, выделяющих МБТ с МЛУ ($r = 0,769$), а также с улучшением выявления ТБ у детей, связанным с внедрением в противотуберкулезную службу НСО новых технологий: кожных проб с диаскинтестом и компьютерной томографии, на что указывают и другие авторы [1, 3, 7-9, 11-14, 20]. В этом периоде наблюдается существенное изменение соотношения ПЗ ТБ детей и ПЗ взрослых: в 2015 г. – 1:4,3; в 2018 г. – 1:5 (табл. 3).

У подростков в течение 2008-2018 гг. отмечено снижение ПЗ с 63,3 до 44,7 на 100 тыс. К (табл. 2). В 2013 г. снижение ПЗ сменилось его ростом (59,1 на 100 тыс. К), но уже в 2014 г. снижение возобнови-

лось. Между заболеваемостью подростков установлена сильная положительная корреляционная связь с общей заболеваемостью ($r = 0,827, p < 0,05$), а также сильная положительная связь ($r = 0,707$) между числом впервые выявленных больных (МБТ+) ($p < 0,05$), положительная связь ($r = 0,655$) между числом больных ТБ с МЛУ. Оценивая темпы ежегодного изменения ПЗ у подростков, отмечен максимальный рост (+12,8%) в 2013 г., а максимальное снижение – в 2014 г. (-23,2%). Ежегодные темпы снижения заболеваемости подростков в период 2008-2018 гг. составляли в среднем -2,9% (табл. 2).

Итак, ситуация по ТБ у детей и подростков различалась: у детей 0-14 лет наблюдали ежегодный умеренный прирост ПЗ (+4,8%), а у подростков – ежегодное умеренное снижение ПЗ (-2,9%). Это нивелировало ПЗ ТБ при совместном рассмотрении возраста 0-17 лет, что и соответствовало вышеописанной стабилизации.

Таким образом, в 2008-2018 гг. ситуация по ТБ у детей 0-14 лет на территории НСО характеризовалась недовыявлением заболевших в начале этого периода, с последующей тенденцией к росту ПЗ и изменению соотношения ПЗ со взрослыми. При снижении общей заболеваемости число заболевших детей и подростков находилось в прямой зависимости от общего числа впервые выявленных бактериовыделителей с МЛУ МБТ.

Хорошо известно, что основным фактором риска заболевания ТБ у детей и подростков является контакт с больным ТБ [4, 16, 19]. Высокий риск заболевания имеют дети из 1-го КО с источниками туберкулезной инфекции (ИТБИ) – семейный контакт [2, 5, 16-18, 22]. Нами проведен анализ контактов заболевших ТБ детей и подростков с ИТБИ в начале и конце периода 2008-2018 гг. (табл. 4). Для этого изучен эпидемиологический анамнез заболевших ТБ детей/подростков, 119 – в 2008 г. и 139 – в 2018 г.

В 2008 г. (табл. 4) у 38,7% заболевших пациентов ИТБИ был установлен, а у 61,3% пациентов это не

Таблица 2. Темпы ежегодного изменения показателей заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет и подростков в 2008-2018 гг.

Table 2. The rate of annual change in tuberculosis incidence in children of 0-14 years old and adolescents, 2008-2018

Показатели	Годы											Ср. зн.убыли (%)
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Заболеваемость детей 0-14 лет	15,3	14,5	19,7	20,3	19,6	19,1	20,9	28,1	21,1	22,3	21,5	
Темпы изменения		-5,2	35,8	3	--3,4	-2,5	9,4	34,4	-24,9	5,6	-3,5	4,8
Заболеваемость подростков	63,3	58,8	50,4	51,1	52,4	59,1	45,4	46,3	42,7	43,1	44,7	
Темпы изменения		-7,1	-14,3	1,4	2,5	12,8	-23,2	2,0	-7,8	1,0	3,7	-2,9

Таблица 3. Соотношение показателей заболеваемости туберкулезом детей (от 0 до 14 лет) и взрослых

Table 3. The ratio of tuberculosis incidences in children (0-14 years old) and adults

Год наблюдения	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Соотношение	1:8,8	1:8,9	1:6,5	1:6,2	1:6,8	1:6,6	1:6,0	1:4,3	1:5,5	1:5,1	1:5,0

Таблица 4. Круг общения заболевших детей от 0 до 17 лет с источником туберкулезной инфекции в анализируемые годы
Table 4. The circle of communication of children ill with tuberculosis from 0 to 17 years old exposed to tuberculosis infection in the analyzed years

Круг общения заболевших с ИТБИ	2008 г., n = 119		2018 г., n = 139	
	абс.	%	абс.	%
1-й круг общения (члены семьи) – семейный контакт	36	30,3 ± 4,2*	74	53,1 ± 4,2*
Наблюдались в очаге ТБ инфекции	17	47,2 ± 8,3	22	29,7 ± 5,3
Выявлены одновременно с выявлением ТБ у родителя (впервые)	19	52,8 ± 8,3	52	70,3 ± 5,3
2-й круг общения: расширенный контакт (родственники, близкие знакомые)	10	8,4 ± 2,5	23	16,6 ± 3,2
Всего установлен контакт с ИТБИ	46	38,7 ± 4,5*	97	69,7 ± 3,9*
3-й круг общения: случайные (не установлен контакт)	73	61,3 ± 4,5*	42	30,3 ± 3,9*

Примечание: * – $p < 0,05$

удалось, что рассматривали как случайный контакт с неустановленным ИТБИ (3-й КО). Установлено, что в период высокой общей заболеваемости ТБ заболевшие дети/подростки из 3-го КО встречались чаще, чем из 1-го КО, и чаще, чем из 2-го КО (табл. 4). По-видимому, данная ситуация обусловлена высоким «резервуаром» инфекции в обществе и высокой вероятностью встречи с неизвестным ИТБИ, а также недостаточной работой по выявлению контактов у ИТБИ. Приведенные данные соответствуют высказанному ранее предположению о недоявлении ТБ у детей в этом периоде (табл. 3).

В 2018 г., в период снижения общей заболеваемости ТБ, у заболевших ТБ детей/подростков 0-17 лет ИТБИ установлен в 69,7% случаев. Заболевшие из 1-го КО встречались в 3 раза чаще, чем пациенты из 2-го КО, и чаще, чем из 3-го КО (табл. 4).

Случайные, не установленные с ИТБИ контакты (3-й КО) у заболевших детей/подростков в 2018 г. были в 2 раза реже, чем у заболевших в 2008 г. При снижении общей заболеваемости ТБ в 2018 г., по сравнению с 2008 г., в 2 раза увеличилась доля заболевших ТБ детей/подростков, у которых контакт с ИТБИ был установлен (69,7 ± 3,9 и 38,7 ± 4,5% соответственно). При этом большая часть заболевших детей/подростков и в 2008 г. (29 из 46), и в 2018 г. (75 из 97) не были охвачены профилактическими мероприятиями ввиду позднего выявления ИТБИ

(63,1 ± 7,1 и 77,3 ± 4,3% соответственно). Следует отметить, что у детей/подростков из 1-го КО локальный ТБ диагностировали при обследовании по поводу впервые выявленного ТБ у родителей (2008 г. – 52,8 ± 8,3% и 2018 г. – 70,3 ± 5,3%). Такая ситуация указывает на недостаточную качественную работу по установлению контактных лиц у каждого источника инфекции, что наблюдали и другие авторы [5, 13].

Изучена роль ИТБИ в развитии ТБ у 106 детей 0-14 лет и у 33 подростков, заболевших в 2018 г. (табл. 5). Установлено, что 1-й КО чаще являлся предиктором заболевания у детей, чем у подростков (62,3 ± 4,7 и 24,2 ± 7,5% соответственно). У подростков, по сравнению с детьми, возростала роль случайных контактов с ИТБИ в обществе (60,6 ± 8,5 и 20,7 ± 3,9% соответственно), которые так и оставались неустановленными. Исследование показало, что шанс развития локального ТБ у лиц из 1-го КО в 5 раз выше у детей, чем у подростков (OR = 5,156; ДИ 2,122, 12,528). При этом контакт с ИТБИ, выделяющим МБТ с МЛУ, чаще был отмечен в группе детей до 14 лет (42 из 106), чем у подростков (4 из 33). Дети и подростки с одинаковой частотой заболевали ТБ из 2-го КО с ИТБИ (контакт с родственниками, близкими знакомыми) (17,0 ± 3,6 и 15,2 ± 6,2%). В условиях случайного контакта в обществе (3-й КО) риск заболеть ТБ больше у подростков.

Таблица 5. Эпидемиологический анамнез у впервые зарегистрированных детей и подростков с локальным активным туберкулезом в 2018 г.

Table 5. Epidemiological history in new tuberculosis cases with local forms in children and adolescents, 2018

Показатели	Дети, n = 106		Подростки, n = 33		χ^2	P_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%		
Наблюдались в очаге ТБ	17	16,0 ± 3,6	5	38,5 ± 13,5	0,015	> 0,05
Одновременно	67	63,2 ± 4,7	8	24,2 ± 7,5	15,380	< 0,001
Выявлены с ИТБИ	84	79,3 ± 3,9	13	39,4 ± 8,5	18,954	< 0,001
ИТБИ с МЛУ	42	50,0 ± 5,5	4	30,8 ± 12,8	1,670	> 0,05
Источник МЛУ как фактор риска для заболевшего	42	39,6*	4	12,1*	8,596	< 0,01
1-й КО (семейный контакт)	66	62,3 ± 4,7*	8	24,2 ± 7,5*	14,62	< 0,001
2-й КО (расширенный контакт)	18	17,0 ± 3,6	5	15,2 ± 6,2	0,061	> 0,05
3-й КО (случайный, контакт не установлен)	22	20,7 ± 3,9*	20	60,6 ± 8,5*	18,95	< 0,001

Выводы

1. В НСО с 2008 по 2018 г. наблюдали ежегодное снижение общей заболеваемости ТБ в среднем на 3,9%. В 2018 г. ситуация характеризовалась ростом охвата населения плановыми осмотрами, уменьшением числа впервые зарегистрированных больных ТБ, но увеличением доли источников МБТ с МЛУ, что повлияло на число заболевших ТБ детей и подростков в возрасте 0-17 лет ($r = 0,747$).

2. Заболеваемость ТБ среди детей и подростков 0-17 лет с 2008 по 2018 г. имела тенденцию к снижению (с 26,8 до 24,5 на 100 тыс. контингента). Однако ежегодные темпы снижения заболеваемости ТБ у детей и подростков были ниже, чем темпы снижения общей заболеваемости (0,8 и 3,9% соответственно).

3. В период анализируемого десятилетия динамика ПЗ ТБ у подростков характеризовалась еже-

годным снижением в среднем на 2,9%, а у детей 0-14 лет – ежегодным ростом на 4,8%.

4. Недовыявление ТБ у детей в (2008 и 2009 г.) в последующие годы сменилось увеличением ПЗ, что подтверждалось изменением соотношения ПЗ детей/подростков и ПЗ взрослых (с 1:8,8 до 1:5,0). Улучшение работы по выявлению ТБ у детей 0-14 лет совпало с внедрением в работу противотуберкулезной службы кожной пробы с диаскинтестом и компьютерной томографии.

5. В условиях снижения общего ПЗ ТБ увеличилась доля заболевших детей и подростков из 1-го и 2-го КО с ИТБИ ($69,7 \pm 3,9$ и $38,7 \pm 4,5\%$ соответственно, $p < 0,05$).

6. Семейный контакт с больным ТБ (1-й КО с ИТБИ) чаще является предиктором заболевания у детей, чем у подростков. У подростков высока роль случайных контактов с ИТБИ (3-й КО), которые регистрировались чаще, чем у детей (60,6 и 20,7% соответственно).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А., Долженко Е. Н., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 16-22.
2. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-17.
3. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
4. Алексеева Т. В., Ревакина О. В., Филиппова О. П., Краснов В. А. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральном округах (2007-2016 гг.) // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 12-17.
5. Валиев Р. Ш., Фатыхова Р. Х., Теплова Т. П., Игнатьева Е. В. Анализ причин развития туберкулеза у детей из групп риска по туберкулезу // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 56-57.
6. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16.
7. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.
8. Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Мамаев И. А., Адзиев А. А., Пахиева Х. Ю. Модернизация противотуберкулезной службы в новых социальных и эпидемических условиях // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 44-48.
9. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в Рязанской области // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 56-57.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 16-22. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.)
3. Aksyonova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)
4. Alekseeva T.V., Revyakina O.V., Filippova O.P., Krasnov V.A. Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts (2007-2016). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 12-17. (In Russ.)
5. Valiev R.Sh., Fatykhova R.Kh., Teplova T.P., Ignatieva E.V. Analysis of causes of tuberculosis development in children from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 56-57. (In Russ.)
6. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO: compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-16. (In Russ.)
7. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.)
8. Gireev T.G., Guseynov G.K., Khanaliev V.Yu., Mamaev I.A., Adzиеv A.A., Pakhieva Kh.Yu. Upgrade of TB services in new social and epidemic conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 44-48. (In Russ.)
9. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in children and adolescents of Rязan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)

10. 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. – Москва, 2020. – 152 с.
11. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
12. Лугинова Е. Ф., Старостин В. П., Григорьев Н. Н. Новые подходы в организации противотуберкулезной помощи детям в условиях специализированных санаториев // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 56-60.
13. Лугинова Е. Ф., Шепелева Л. П., Гурьева О. И. Тенденции туберкулеза у детей в Республике Саха (Якутия) за 10-летний период на фоне внедрения новых технологий диагностики // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 5-10.
14. Лукашова Е. Н., Копылова И. Ф., Пискунова Н. Н., Амангалиева О. Ю. Значение пробы с Диаскинтестом в динамике активного туберкулеза у детей // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 66-67.
15. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
16. Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Полуэктова Ф. А., Хитева А. Ю., Виечелли Е. А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 17-21.
17. Поддубная Л. В., Шилова Е. П. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 11-15.
18. Смердин С. В., Копылова И. Ф., Ефимова И. В. Роль семейных и внесемейных контактов в заболевании детей туберкулезом // Пробл. туб. – 2007. – № 31. – С. 12-14.
19. Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук: СПб., 2013. – 250 с.
20. Стаско Е. Ю. Анализ применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 29-34.
21. Фатыхова Р. Х., Алексеев А. П. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 39-42.
22. Шавелькина И. И., Копылова И. Ф., Пискунова Н. Н. Роль компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 29-32.
23. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region Expert opinion 2019, ISBN 978 92 890 5444 7. (Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. 2019, ISBN 978 92 890 5444 7.)
10. 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.
11. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrya Im. G.N. Speransky* 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
12. Luginova E.F., Starostin V.P., Grigoriev N.N. New approaches in the organization of anti-tuberculosis care for children staying in specialized sanatoria. *Yakutsky Meditsinsky Journal*, 2010, no. 2, pp. 56-60. (In Russ.)
13. Luginova E.F., Starostin V.P., Grigoriev N.N. Tendencies in tuberculosis situation among children in Sakha Republic (Yakutia) during last 10 years when of new diagnostic tools were introduced. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.)
14. Lukashova E.N., Kopylova I.F., Piskunova N.N., Amangalieva O.Yu. The value of Diaskintest for diagnostics of active tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 66-67. (In Russ.)
15. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
16. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluehktova F.A., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Actual issues of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 17-21. (In Russ.)
17. Poddubnaya L.V., Shilova E.P. Tuberculosis infection in children and adolescents exposed to tuberculosis in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 1, pp. 11-15. (In Russ.)
18. Smerdin S.V., Kopylova I.F., Efimova I.V. Role of family and other contacts in tuberculosis development in children. *Probl. Tub.*, 2007, no. 31, pp. 12-14. (In Russ.)
19. Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semeynogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika)*. Diss. dokt. med. nauk. [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention). Doct. Diss.] St. Petersburg, 2013, 250 p.
20. Stasko E.Yu. Analysis of using the skin test with tuberculous recombinant allergen as a screening tool in children above 7 years old in Penza Region in 2014-2016. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 29-34. (In Russ.)
21. Fatykhova R.Kh., Alekseev A.P. Efficiency of screening for tuberculous infection among children in the Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 39-42. (In Russ.)
22. Shavelkina I.I., Kopylova I.F., Piskunova N.N. The role of computed tomography in diagnostics of respiratory tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 8, pp. 29-32. (In Russ.)
23. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region Expert opinion 2019, ISBN 978 92 890 5444 7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 383-2-223204.

Поддубная Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: rectornrgmu@yandex.ru

Шилова Елена Петровна
ассистент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: rectornrgmu@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: 383-2-223204.

Ludmila V. Poddubnaya
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: rectornrgmu@yandex.ru

Elena P. Shilova
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
Email: rectornrgmu@yandex.ru

Игошина Инна Юрьевна

*ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заведующая детским отделением.
630075, г. Новосибирск, ул. А. Невского, д. 9/1.
Тел./факс: 383-2-714436.
E-mail: noptd@nso.ru*

Inna Yu. Igoshina

*Novosibirsk Regional Clinical TB Dispensary,
Head of Pediatric Department.
9/1, A. Nevskogo St.,
Novosibirsk, 630075.
Phone/Fax: 383-2-714436.
Email: noptd@nso.ru*

Поступила 09.01.2021

Submitted as of 09.01.2021

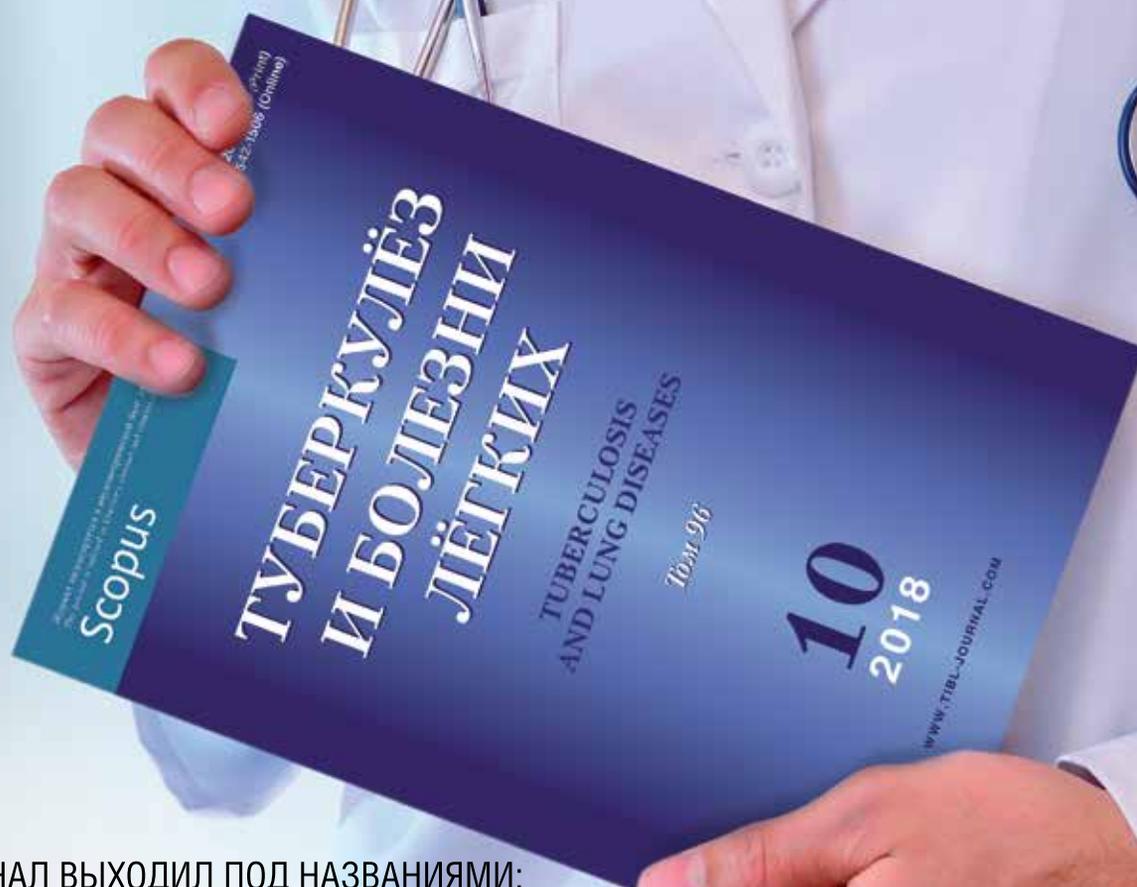
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)
 - «Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)
 - «Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)
- С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com



Дирофиляриоз: двухстороннее поражение плевры в сочетании с паразитарной пневмонией под маской туберкулеза

А. Ю. ТРЕТЬЯКОВ¹, О. В. ЕРМИЛОВ^{1,2}, Т. С. МУХИНА³, М. А. БОЧАРОВА², А. Б. КАЗЕННЫЙ⁴, С. А. ШЕХОВЦОВ²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, РФ

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, РФ

³ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», г. Белгород, РФ

⁴ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено редкое клиническое наблюдение легочного дирофиляриоза (возбудитель *Dirofilaria repens*), проявляющегося сочетанием двухстороннего поражения плевры с рецидивирующим экссудативным плевритом и паразитарной пневмонией, протекающих под маской туберкулезного процесса. По данным литературы описаны патогенетические механизмы формирования болезни и особенности течения.

Ключевые слова: легочный дирофиляриоз, паразитарный плеврит, *Dirofilaria repens*, париетальная плевра

Для цитирования: Третьяков А. Ю., Ермилов О. В., Мухина Т. С., Бочарова М. А., Казенный А. Б., Шеховцов С. А. Дирофиляриоз: двухстороннее поражение плевры в сочетании с паразитарной пневмонией под маской туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 39-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-39-45>

Dirofilariasis: Bilateral Lesion of Pleura in Combination with Parasitic Pneumonia Mimicking Tuberculosis

A. YU. TRETIAKOV¹, O. V. ERMILOV^{1,2}, T. S. MUKHINA³, M. A. BOCHAROVA², A. B. KAZENNY⁴, S. A. SHEKHOVTSOV²

¹Belgorod State University, Belgorod, Russia

²Saint Joasaph Belgorod National Clinical Hospital, Belgorod, Russia

³Belgorod Pathology Office, Belgorod, Russia

⁴TB Dispensary, Belgorod, Russia

ABSTRACT

The article describes a rare clinical case of pulmonary dirofilariasis (caused by *Dirofilaria repens*) manifesting as a combination of bilateral pleural lesions with recurrent exudative pleurisy and parasitic pneumonia mimicking tuberculosis. Based on published data, the pathogenetic mechanisms of the disease development and its specific course are described.

Key words: pulmonary dirofilariasis, parasitic pleurisy, *Dirofilaria repens*, parietal pleura

For citations: Tretiyakov A.Yu., Ermilov O.V., Mukhina T.S., Bocharova M.A., Kazenny A.B., Shekhovtsov S.A. Dirofilariasis: bilateral lesion of pleura in combination with parasitic pneumonia mimicking tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 39-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-39-45>

Для корреспонденции:

Третьяков Андрей Юрьевич

E-mail: opensource2007@yandex.ru

Correspondence:

Andrey Yu. Tretiyakov

Email: opensource2007@yandex.ru

Дирофиляриоз – группа трансмиссивных паразитозов, связанных с одним из представителей рода *Dirofilaria* (класс нематод, лат. «*diro filium*», «злая нить»), включающая несколько возбудителей, среди которых в России наибольшее значение имеют 2 вида: *Dirofilaria repens* и *Dirofilaria immitis* [14]. Их источником для человека служат больные плотоядные животные, в первую очередь домашние собаки и кошки, а переносчиком (вектором) – комары рода *Anopheles*, *Aedes* или *Culex* [9]. Заражение человека происходит при заносе личинок дирофилярии с укусом комара, поэтому наиболее частой формой является местный, кожный дирофиляриоз. В редких случаях личинки проникают и в сосудистое русло, вызывая поражение внутренних органов, в первую очередь легких [3, 17]. В странах Европы и в России распространенность такой формы дирофиляриоза составляет около 6%, а встречаемость дирофиляриоза плевры не превышает 2,5%. Наряду с бессим-

птомным течением или неспецифичными клиническими лабораторными проявлениями поражения респираторного тракта при гельминтозе, создает значительные лечебно-диагностические трудности, способствуя ошибочным суждениям о туберкулезной или неопластической этиологии процесса.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение сочетания двухстороннего поражения плевры с односторонней пневмонией в результате заражения *Dirofilaria repens* пациента, наблюдавшегося с подозрением на туберкулезный процесс.

Клиническое наблюдение. Пациент М. (67 лет) поступил во фтизиатрический стационар с жалобами на боли в правой половине грудной клетки при глубоком дыхании, одышку при физической нагрузке, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,2°C. Заболел около 2 мес. назад, 3 нед. лечился в пульмонологическом отделении областной больницы по поводу «внебольничной пневмо-

нии». Получал антимикробную терапию: цефтриаксон, ципрофлоксацин в стандартной дозировке. В связи с малой эффективностью данной терапии переведен во фтизиатрическую клинику с подозрением на туберкулез. Не курит, страдает гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Проживает в частном доме в пригороде, содержит собаку. Каких-либо мероприятий, направленных на предупреждение заражения домашнего животного (регистрация, плановая сезонная дегельминтизация и вакцинация), не проводилось. Пребывание за несколько предыдущих лет в регионах России и других государствах, эндемичных в отношении дирофиляриоза, особенно в сезон активности комаров, пациент отрицает. При поступлении во фтизиатрический стационар состояние пациента средней степени тяжести, он имеет гиперстеническое телосложение, отмечен акроцианоз кожных покровов, SpO₂ 96%. Аускультативно дыхание везикулярное, в нижних отделах справа по задней поверхности ослаблено, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, пульс 80 в 1 мин, АД 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Область почек при пальпации безболезненная. Стул, диурез в норме. Анализ крови: СОЭ – 6 мм/ч, гемоглобин – 156 г/л, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 50%, тромбоциты – 361×10^9 /л, лейкоциты – $8,3 \times 10^9$ /л, (нейтрофилы – 66%, лимфоциты – 21,6%, моноциты – 6,4%, эозинофилы – 0,5%, базофилы – 1,5%), общий белок – 75,2 г/л, мочевины – 4,3 ммоль/л, креатинин – 89 мкмоль/л, глюкоза – 9,8 ммоль/л, АСТ – 17,9 Ед/л, АЛТ – 27 Ед/л, кальций – 2,49 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л, натрий – 141,8 ммоль/л, хлор – 98,2 ммоль/л, С-реактивный белок – 28 мг/л, фибриноген – 6,57 г/л. На рентгенограмме грудной клетки в двух проек-

циях определяется правосторонний гидроторакс (рис. 1).

По данным ультразвукового исследования: справа в плевральной полости свободная жидкость с толщиной полоски до 63 мм, слева свободной жидкости не выявлено.

Произведена пункция плевральной полости, получено 600 мл жидкости. Цитологическое заключение: в экссудате выраженная лейкоцитарная реакция, фибрин, пролиферация клеток мезотелия, обилие плазматических клеток с выраженными реактивными изменениями и атипией, кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

При биохимическом анализе экссудата: глюкоза – 11,9 ммоль/л (норма 3,3-6,1), α -амилаза – 24 Ед/л (28-100), лактатдегидрогеназа – 322 Ед/л (135-225), альбумин – 27,9 г/л (35-52), проба Ривальта отрицательная.

При компьютерной томографии органов грудной клетки: гидроторакс справа, в субплевральных отделах С₆ правого и С₉ левого легкого имеются участки уплотнения размером до 5 × 7 мм в диаметре, в нижней доле левого легкого, преимущественно в прикорневой зоне (С₆-С₁₀), участки инфильтрации легочной ткани различной интенсивности без признаков деструкции (рис. 2).

Пациент получал линезолид 1 200 мг/сут в течение 10 дней, на фоне чего отмечался регресс указанных инфильтративных изменений, однако гидроторакс и очаговые субплевральные уплотнения сохранялись. Выполнена диагностическая видеоторакоскопия: в плевральной полости до 1 000 мл серозной жидкости, париетальная и висцеральная плевра отечна, гиперемирована, на париетальной плевре определяется белесоватое образование 20 мм в диаметре, несколько возвышающееся над поверхностью. Образование удалено в пределах здоровых тканей.



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях: справа в плевральной полости имеется жидкость, верхняя граница которой соответствует переднему отрезку VI ребра

Fig. 1. Chest X-ray, two views: on the right side, the fluid is visualized in the pleural cavity, the upper border of which reaches anterior rib VI

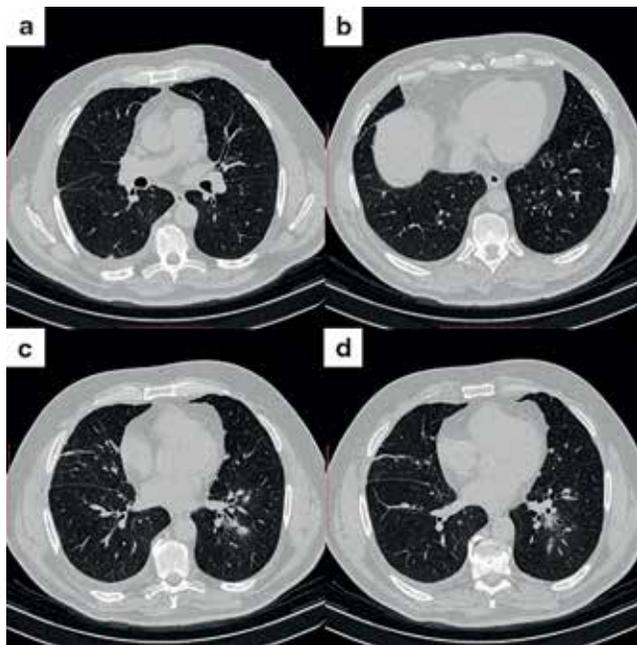


Рис. 2. Компьютерная томография легких (аксиальная проекция): в субплевральных отделах S_6 правого (a) и S_9 левого (b) легкого имеются единичные участки уплотнения размером до 5×7 мм в диаметре. В нижней доле левого легкого (S_6 - S_{10}) определяются участки инфильтрации без признаков деструкции. В правой плевральной полости имеется жидкостное содержимое, толщина слоя которого достигает 8-11 мм (c, d)

Fig. 2. Lung computed tomography (axial view): in the subpleural areas of S_6 of the right (a) and S_9 of the left (b) lungs, there were single areas of thickening up to 5×7 mm in diameter. In the lower lobe of the left lung (S_6 - S_{10}), areas of infiltration without signs of destruction are visualized. Fluid is visualized in the right pleural cavity, its thickness reaches 8-11 mm (c, d)

Гистологическое исследование операционного материала (рис. 3): в центре образования идентифицирована самка *Dirofilaria repens*.

В ветеринарной клинике проведено лабораторное обследование собаки пациента. В образцах крови выявлена микрофиляриемия *Dirofilaria repens* высокого уровня.

Для профилактики рецидивов заболевания пациенту назначен албендазол 400 мг 2 раза в день, 5 дней. Последующее диспансерное наблюдение в течение 6 мес. – без жалоб, состояние удовлетворительное, состав периферической крови в пределах нормы.

Комментарий

В представленном примере рассматривается вариант комбинированного поражения легких и париетальной плевры при диروفилариозе, обусловленном *Dirofilaria repens*. До установки морфологического диагноза по материалу биопсии плевры, полученной при видеоторакоскопии, проводилась дифференциальная диагностика с пневмонией и туберкулезом. В литературе описаны случаи диروفилариоза, в которых заболевание характери-

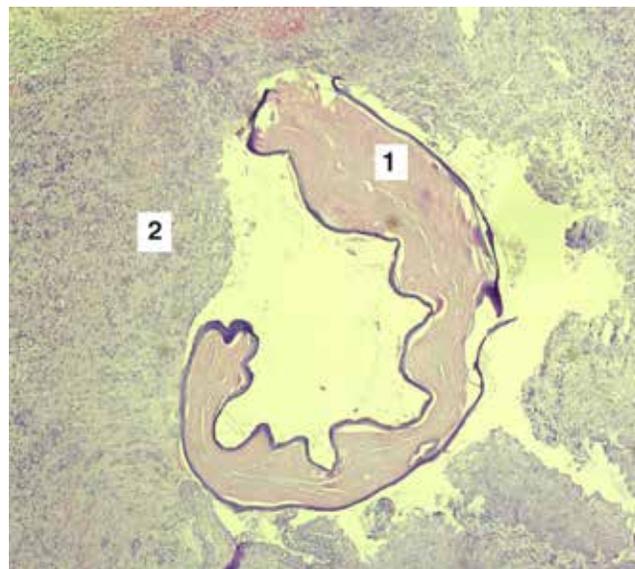


Рис. 3. Гистологическая картина биопсийного материала (увеличение $\times 5$, окраска эозином-гематоксилином): в препарате стенка абсцесса, сформированного вокруг эозинофильного, овоидного, гомогенного образования с наличием по периферии слабовыраженных кутикулярных «шипов»; морфологическая картина соответствует некротизированной самке *Dirofilaria repens* (1); хронический продуктивный неспецифический инфильтрат с выраженным преобладанием эозинофильно-клеточного компонента в окружающих тканях (2)

Fig. 3. Histology of the biopsy material (magnification $\times 5$, eosin-hematoxylin staining): in the specimen, a wall of abscess formed around eosinophilic, ovoid, homogeneous mass with poorly expressed cuticular "spines" on the periphery; morphologic signs correspond to necrotized female *Dirofilaria repens* (1); chronic productive nonspecific infiltrate with a pronounced predominance of the eosinophilic-cellular component in the surrounding tissues (2)

зуется яркой клинической картиной с лихорадкой, типичными симптомами плевральной экссудации и рефрактерностью к антимикробной и противовоспалительной терапии [4]. В тех случаях, когда паразит локализуется в паренхиме легких, преимущественно в субплевральных участках, заболевание чаще протекает бессимптомно, а очаговая тень – сравнительно правильной округлой, «монетовидной» формы – обнаруживается случайно при рентгенологическом исследовании. Последний вариант описан при заражении *D. immitis*, но возможен и при инфицировании *D. repens* [11].

Взрослые диروفиларии в организме окончательного хозяина (собаки и других плотоядных животных) локализуются преимущественно в подкожной и межмышечной соединительной ткани, где происходит их спаривание. Первую фазу составляют личинки-микрофилярии (Mf), которые попадают в микрососудистое русло и локализуются в подкожной (межмышечной) зоне. Mf сравнимы с размером капилляров в малом круге кровообращения,

что определяет дальнейший занос паразита в левые камеры сердца, системный кровоток [5, 15] и развитие последующей микрофиляриемии у животного. Последнее служит главным условием попадания возбудителя в организм комара. В нем личинки (L) дважды линяют, становясь инфицирующими на стадии L3, которые могут внутрикожно доставляться человеку или животному с укусом комара [18].

Внутренний диаметр капилляров верхней и средней трети дермы человека – глубины укуса – слишком мал (всего 4-6 мкм), однако кожная воспалительная реакция при проникновении компонентов слюны насекомого снижает плотность межклеточных контактов в сформированной папуле, облегчая миграцию личинки (L3) в нижнюю, самую глубокую часть дермы; диаметр собирающих венул здесь в 10 раз больше (уже 40-50 мкм), а эндотелиоциты, благодаря высокой плотности на них гистаминовых рецепторов и рецепторов к другим аутокоидам, способны, сокращаясь, формировать порозность сосудистой стенки [6, 8]. Подобным образом, но намного реже, достигается проникновение личинки и в лимфатический сосуд с попаданием гельминта в регионарный лимфатический узел [16].

В организме человека личинка (фаза L3), развиваясь, увеличивается в продольном и поперечном размере в 100 раз и более, достигая в ряде случаев стадии половозрелого паразита (фаза L4) [19]. По мере такого роста вероятность проникновения гельминта в сосудистое русло и, значит, его занесения в малый круг кровообращения резко снижается. В представленном примере при торакотомии выделена взрослая самка *D. repens*, заселившаяся в респираторную систему на самых ранних этапах своей эволюции.

Морфологической основой патологического процесса служит гранулема с паразитом (чаще погибшим) в центре. Больше число публикаций содержит описание именно таких случаев с краевым (или субплевральным) присутствием паразита. Подчеркивается, что эмболизирующая личинка прекращает свое движение с током крови, когда ее поперечный размер становится сопоставимым с внутренним диаметром артериолы малого круга [19].

Система легочной артерии у человека имеет больше порядков деления, а самые последние из них тоньше и короче, чем у собак, следовательно, личинка *D. repens* задерживается в предшествующих порядках дихотомии артериол [21]. Присутствие L3 формирует локальный эндартериолит, тромбоз и разрушение эластического слоя стенки сосуда [10]. При исследовании операционного материала взрослый паразит чаще обнаруживается интраваскулярно, реже – выявляется рядом с пораженной артериолой в толще некротизированной паренхимы [7]. Вокруг нее со временем формируются грануляции, состоящие из гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и иногда гигантских клеток, создавая округлый очаг диаметром 1-2 см.

Время регресса инфильтративных изменений (при проведении антимикробной терапии без дополнения антипаразитарными препаратами) в представленном примере значительно превышало по времени средний срок разрешения обычной пневмонии, являясь одной из причин версии о возможной туберкулезной этиологии болезни. Данный лечебный эффект обусловлен, вероятнее всего, тем, что ведущим фактором, определившим паренхиматозную воспалительную реакцию, служил не сам паразит, который в таких случаях чаще обнаруживается погибшим, а бактерии *Wolbachia*. Они являются универсальными симбионтами многих нематод, высвобождающихся из уже погибшего и разрушающегося гельминта, и выступают в роли бактериального индуктора пневмонии [1, 2].

В представленном случае, учитывая представленный механизм попадания гельминта в легкие, сложно объяснить множественную колонизацию париетального листка плевры. С нашей точки зрения, возможных путей три: первый – занос с артериальной кровью, второй – трансторакальное проникновение и третий – миграция гельминта в процессе его роста из легочной паренхимы. Первые два способа поступления возбудителя в париетальную плевру представляются крайне маловероятными. Дело в том, что кровоснабжение этого листка происходит от ветвей межреберных артерий системного кровотока, проникнуть в который, минуя малый круг кровообращения, личинка (L3) может лишь при наличии соустьев между правыми и левыми камерами сердца, а у нашего пациента соответствующих пороков сердца не было.

Париетальная плевра может быть инфицирована и Mf в результате способности *D. repens* достигать половозрелого состояния и размножаться в организме человека [4, 9] без последующих этапов развития паразита, как внутри комара-переносчика. Миграция из подкожной области и далее внутрь грудной клетки (трансторакальное проникновение) в силу мощных анатомических барьеров доступна лишь взрослой особи. Однако такого рода плевральная паразитарная локомоция уже в самом начале должна была бы сопровождаться типичным острым торакалгическим симптомокомплексом, тогда как в представленном примере клинический дебют был иным. У данного больного, как и в других подобных клинических примерах, патологическая картина поражения костальной плевры *D. repens* слагалась из умеренной, разлитой боли вследствие экссудативной воспалительной реакции с рецидивирующим выпотом [1, 2].

Третий механизм проникновения дирофилярии в париетальную плевру за счет миграции гельминта непосредственно из легочной паренхимы, наоборот, имеет и теоретическое обоснование, и соответствующее клиническое доказательство. Уже указывалось, что после окклюзии артериолярного просвета дирофилярия на стадии L3 способствует

ет локальному тромбозу и эндартериолиту с возможным полным разрушением сосудистой стенки [10]. Параартериально расположенные внутрилегочные лимфатические сосуды, сопоставимые в размере с артериолой, осуществляют дренирование плевральной жидкости [13, 20]. В эту сосудистую сеть, по-видимому, и проникает личинка, далее достигая висцеральной плевры. Способность последующего перемещения возбудителя хорошо описана A. Naro et al., 2016: диروفилария вначале присутствует в легочном сегменте С₁, осуществив миграцию через 2 листка висцеральной плевры, разделяющей доли, далее обнаруживается в С₄ средней доли правого легкого [12].

Лечение легочного и плеврального диروفилариоза хирургическое. При варианте бессимптомного течения гельминтоза оно часто непосредственно связано с диагностическим этапом ведения больного. В случае острой, экссудативной плевропульмональной формы заболевания, помимо хирургического

пособия, используется комбинация противопаразитарных средств, в основном албендазола и диэтилкарбамазина, в режиме 17-дневной терапии [1] в сочетании с доксициклином (200 мг/сут), действующим на бактерии *Wolbachia*.

Заключение

Таким образом, пульмональный диروفилариоз, ассоциированный с *D. repens*, являясь редкой патологией, в случае совместного поражения легочной ткани и париетальной плевры, имеет демонстративные клинические проявления. Такой вариант гельминтоза обусловлен особенностями патогенеза множественного паразитарного инфицирования дыхательной системы, а неспецифичность симптоматики и методические трудности верификации возбудителя значительно затрудняют диагностический поиск в ходе исключения туберкулезной природы заболевания.

Благодарность. Выражаем искреннюю благодарность А. М. Бронштейну, д.м.н., профессору, главному научному сотруднику НИИ паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е. И. Марциновского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова за предоставленные материалы личного архива клинических наблюдений диروفилариоза.

Gratitude. The authors express our sincere gratitude to A.M. Bronstein, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Martsinovskiy Institute of Parasitology, Tropical and Transmissible Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, for materials from his personal archive of clinical observations on dirofilariasis.

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. Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Лучшев В. И. Плевролегочный диروفилариоз с экссудативным плевритом и узловой эритемой // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 51-53.
2. Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Федянина Л. В., Фролова А. А., Давыдова И. В. Клинические маски диروفилариоза легких и плевры: анализ собственных наблюдений и обзор литературы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 20 (1). – С. 43-49.
3. Федянина Л. В., Максимова М. С. 15-летний опыт диагностики диروفилариоза человека // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 62 (12). – С. 753-757.
4. Федянина Л. В., Шатова С. М., Ракова В. М., Шайтанов В. М., Лебедева М. Н., Фролова А. А., Морозов Е. Н., Морозова Л. Ф. Микрофиляриемия при диروفилариозе человека, вызванном *Dirofilaria repens* raiet et henry, 1911. описание случая // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2013. – № 2. – С. 3-7.
5. Ястреб В. Б. Прижизненная диагностика диروفилариоза // Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2011. – № 12. – С. 587-591.
6. Adnan K. M. A review on Respiratory allergy caused by insects // Bioinformation. – 2018. – Vol. 14, № 9. – P. 540.
7. Atsumi E., Matsumoto H., Taira N., Yohena T., Kawasaki H., Kawabata T., Yoshimi N. Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island // Virchows Archiv. – 2019. – Vol. 475, № 3. – P. 335-340.
8. Braverman I. M. The cutaneous microcirculation // J. Investigat. Dermatol. Sympos. Proceedings. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 3-9.
9. Capelli G., Genchi C., Baneth G., Bourdeau P., Brianti E., Cardoso L., Maia C. Recent advances on *Dirofilaria repens* in dogs and humans in Europe // Parasites & Vectors. – 2018. – Vol. 11 (663).

REFERENCES

1. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Luchshev V.I. Pleuropulmonary dirofilariasis with exudative pleurisy and erythema nodosum. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2011, no. 1, pp. 51-53. (In Russ.)
2. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Fedyanina L.V., Frolova A.A., Davydova I.V. Clinical masks of pulmonary and pleural dirofilariasis: analysis of our own observations and literature review. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni*, 2015, no. 20 (1), pp. 43-49. (In Russ.)
3. Fedyanina L.V., Maksimova M.S. 15-year experience of human dirofilariasis diagnosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2017, no. 62 (12), pp. 753-757. (In Russ.)
4. Fedyanina L.V., Shatova S.M., Rakova V.M., Shaytanov V.M., Lebedeva M.N., Frolova A.A., Morozov E.N., Morozova L.F. Microfilariemia in human dirofilariasis caused by *dirofilaria repens* raiet et henry, 1911, a clinical observation. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye Bolezni*, 2013, no. 2, pp. 3-7. (In Russ.)
5. Yastreb V.B. Life-time diagnosis of dirofilariasis. *Teoriya i Praktika Parazitarnyykh Bolezney Zhivotnykh*, 2011, no. 12, pp. 587-591. (In Russ.)
6. Adnan K.M. A review on Respiratory allergy caused by insects. *Bioinformation*, 2018, vol. 14, no. 9, pp. 540.
7. Atsumi E., Matsumoto H., Taira N., Yohena T., Kawasaki H., Kawabata T., Yoshimi N. Thirteen cases of pulmonary dirofilariasis in a single institution in Okinawa Island. *Virchows Archiv*, 2019, vol. 475, no. 3, pp. 335-340.
8. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation. *J. Investigat. Dermatol. Sympos. Proceedings*, 2000, vol. 5, no. 1, pp. 3-9.
9. Capelli G., Genchi C., Baneth G., Bourdeau P., Brianti E., Cardoso L., Maia C. Recent advances on *Dirofilaria repens* in dogs and humans in Europe. *Parasites & Vectors*, 2018, vol. 11 (663).

10. Diaz J.H. Increasing risks of human dirofilariasis in travelers // *J. Travel Med.* - 2015. - Vol. 22, № 2. - P. 116-123.
11. Ferrari P. A., Grisolia A., Reale S., Liotta R., Mularoni A., Bertani A. A rare case of human pulmonary dirofilariasis with nodules mimicking malignancy: approach to diagnosis and treatment // *J. Cardiothorac. Surg.* - 2018. - Vol. 13, № 1. - P. 65.
12. Haro A., Tamiya S., Nagashima A. A rare case of human pulmonary dirofilariasis with a growing pulmonary nodule after migrating infiltration shadows, mimicking primary lung carcinoma // *Intern. J. Surg. Case Reports.* - 2016. - Vol. 22. - P. 8-11.
13. Kambouchner M., Bernaudin J.F. Intralobular pulmonary lymphatic distribution in normal human lung using D2-40 antipodoplanin immunostaining // *J. Histochemistry & Cytochemistry.* - 2009. - Vol. 57, № 7. - P. 643-648.
14. Li G. W., Qu Z. Y., Lam A., Wang J. G., Gao F. L., Deng T. X., Lu J. Rabies in Henan Province, China, 2010-2012 // *Emerg. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. - 20, № 2. - P. 331-333.
15. Magnis J., Lorentz S., Guardone L., Grimm F., Magi M., Naucke T. J., Deplazes P. Morphometric analyses of canine blood microfilariae isolated by the Knott's test enables *Dirofilaria immitis* and *D. repens* species-specific and *Acanthocheilonema* (syn. *Dipetalonema*) genus-specific diagnosis // *Parasites & Vectors.* - 2013. - Vol. 6, № 1. - P. 48.
16. Matějů J., Chanová M., Modrý D., Mitková B., Hrazdilová K., Žampachová V., Kolářová L. *Dirofilaria repens*: emergence of autochthonous human infections in the Czech Republic // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 171.
17. Pampiglione S., Del Maschio O., Pagan V., Rivasi F. Pulmonary dirofilariasis in man: a new Italian case. Review of the European literature // *Parasite.* - 1994. - Vol. 1. - P. 379-385.
18. Silaghi C., Beck R., Capelli G., Montarsi F., Mathis A. Development of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in *Aedes japonicus* and *Aedes geniculatus* // *Parasites & Vectors.* - 2017. - Vol. 10, № 1. - P. 94.
19. Simón F., Siles-Lucas M., Morchón R., González-Miguel J., Mellado I., Carretón E., Montoya-Alonso J. A. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2012. - Vol. 25, № 3. - P. 507-544.
20. Sozio F., Rossi A., Weber E., Abraham D. J., Nicholson A. G., Wells A. U., Sestini P. Morphometric analysis of intralobular, interlobular and pleural lymphatics in normal human lung // *J. Anatomy.* - 2012. - Vol. 220, № 4. - P. 396-404.
21. Townsley M. I. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins // *Comprehensive Physiology.* - 2011. - Vol. 2, № 1. - P. 675-709.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Третьяков Андрей Юрьевич

Белгородский государственный национальный
исследовательский университет,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры семейной медицины.
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85.
E-mail: opensource2007@yandex.ru

Белгородская областная клиническая больница Святителя
Иоасафа,
308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9.
Тел.: 8 (4722) 50-42-32.

Ермилов Олег Владимирович

врач-пульмонолог,
ассистент кафедры госпитальной терапии.
E-mail: neglect@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-3851>

Бочарова Марина Александровна

врач-пульмонолог.
E-mail: bocharovv@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Andrey Yu. Tretiakov

Belgorod State University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Family Medicine Department.
85, Pobedy St.,
Belgorod, 308015.
Email: opensource2007@yandex.ru

Saint Joasaph Belgorod National Clinical Hospital,
8/9, Nekrasova St.,
Belgorod, 308007.
Phone: +7 (4722) 50-42-32.

Oleg V. Ermilov

Pulmonologist, Assistant
of Hospital Therapy Department.
Email: neglect@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8489-3851>

Marina A. Bocharova

Pulmonologist.
Email: bocharovv@yandex.ru

Шеховцов Сергей Александрович

врач-рентгенолог.

E-mail: shehovcov-sa@mail.ru

Мухина Татьяна Сергеевна

Белгородское патологоанатомическое бюро,

врач-патологоанатом,

заместитель начальника по диагностике.

308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9.

E-mail: mukhinaborab@bk.ru

Казенный Андрей Борисович

Противотуберкулезный диспансер,

заведующий туберкулезным легочно-хирургическим
отделением.

308017, г. Белгород, ул. Волчанская, д. 294.

Sergey A. Shekhovtsov

X-Ray Doctor.

Email: shehovcov-sa@mail.ru

Tatiana S. Mukhina

Belgorod Pathology Office,

Pathologist, Deputy Head for Diagnostics.

8/9, Nekrasova St.,

Belgorod, 308007.

Email: mukhinaborab@bk.ru

Andrey B. Kazenny

TB Dispensary,

Head of Tuberculosis Pulmonary Surgery Department.

294, Volchanskaya St.,

Belgorod, 308017.

Поступила 14.09.2020

Submitted as of 14.09.2020



Случай развития туберкулеза у пациента после ортотопической трансплантации сердца

Т. В. ПЬЯНЗОВА¹, Э. Р. БАСТЕРС¹, Т. Н. ЗВЕРЕВА¹, Н. М. ГАЛАЙДА², Е. А. ГРИГОРЬЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

²ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай развития туберкулеза на фоне медикаментозной иммуносупрессии после ортотопической трансплантации сердца. Описана противотуберкулезная терапия при сочетании с приемом иммуносупрессивных препаратов. Течение туберкулеза у пациента характеризовалось быстрой динамикой клинико-рентгенологической картины, как отрицательной, так и положительной, при назначении адекватной химиотерапии. Клиническое ведение пациента требовало владения навыками ургентной помощи при угрожающих жизни состояниях и алгоритмами действий для предотвращения их развития.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, туберкулез легких, медикаментозная иммуносупрессия, противотуберкулезная химиотерапия

Для цитирования: Пьянзова Т. В., Бастерс Э. Р., Зверева Т. Н., Галайда Н. М., Григорьева Е. А. Случай развития туберкулеза у пациента после ортотопической трансплантации сердца // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 46-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-46-52>

A case of Tuberculosis in the Patient after Orthotopic Heart Transplantation

T. V. PYANZOVA¹, E. R. BASTERS¹, T. N. ZVEREVA¹, N. M. GALAYDA², E. A. GRIGORIEVA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Kemerovo Regional Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case of tuberculosis during the drug-induced immunosuppression after orthotopic heart transplantation. The anti-tuberculosis therapy in combination with immunosuppressive drugs is described. The course of tuberculosis in the patient was characterized by rapid changes of clinical and radiological signs, both negative and positive with the administration of adequate chemotherapy. The clinical management of this patient required skills of emergency care for life-threatening conditions and command of procedures aimed to prevent their development.

Key words: orthotopic heart transplantation, pulmonary tuberculosis, drug-induced immunosuppression, anti-tuberculosis chemotherapy

For citations: Pyanzova T.V., Basters E.R., Zvereva T.N., Galayda N.M., Grigorieva E.A. A case of tuberculosis in the patient after orthotopic heart transplantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 46-52. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-46-52>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

В связи с развитием медицинских технологий, широким внедрением их в клиническую практику появилась возможность спасения пациентов при неизлечимых заболеваниях. Наблюдается ежегодный рост числа больных, перенесших операции по трансплантации различных органов. В Российской Федерации увеличивается число клиник, выполняющих операции трансплантации. Так, в 2019 г. в России было выполнено 337 операций трансплантации сердца [4], 10 из которых – в Кузбассе.

Однако с развитием трансплантационного направления в медицине расширяется и сфера применения медикаментозной иммуносупрессии, при которой возможны осложнения в виде инфекционных заболеваний, в частности туберкулеза. D. Vimbasa (2012) описаны 4 сценария развития туберкулезной инфекции при трансплантации органов: 1) латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у реципиента, 2) ЛТИ у живого или умершего донора, 3) воздействие *de novo* после трансплантации и 4) ситуация, когда пациенту с активным туберкуле-

зом срочно требуется пересадка. При этом подавляющее большинство случаев – это развитие туберкулеза в результате активации ЛТИ у реципиента. У реципиентов трансплантата вероятность развития активного туберкулеза в десятки раз выше, чем у населения в целом [3, 9, 13, 14, 16]. В России, где бремя туберкулеза остается высоким, при наращивании темпов трансплантационного направления лечения проблема туберкулеза при медикаментозной иммуносупрессии приобретает все большую значимость.

Важным аспектом, осложняющим клиническое ведение данных пациентов, является взаимодействие противотуберкулезных препаратов (ПТП) и иммунодепрессантов [17], что в ряде случаев может приводить к снижению дозы или отмене последних, а это ведет к развитию реакций отторжения у трети пациентов [11, 12]. Оптимальная тактика ведения пациента предусматривает детальное обследование состояния всех органов и систем, регулярный мониторинг концентрации иммуносупрессивных

препаратов в крови и уровня достигнутой иммуносупрессии, профилактику и купирование нежелательных эффектов, возникающих при сложных комбинациях лекарственных средств.

Приводим клиническое наблюдение успешной терапии туберкулеза, развившегося у больного после ортотопической трансплантации сердца.

Пациент Н. (63 года) – сельский житель из Кемеровской области, инвалид 2-й группы. Из анамнеза заболевания известно, что пациент страдает гипертонической болезнью с 2001 г. с подъемами артериального давления до 230/110 мм рт. ст. В 2004, 2007, 2014 г. перенес инфаркты миокарда, неоднократно проводились процедуры эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. С 2014 г. развивалась клиническая картина хронической сердечной недостаточности, прогрессировала систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). До мая 2019 г. пациент наблюдался у кардиолога с диагнозом: мультифокальный атеросклероз; ишемическая болезнь сердца, постинфарктный (2004, 2007, 2014 г.) атеросклероз, чрескожное коронарное вмешательство со стентированием правой нисходящей и правой коронарных артерий, (2004, 2007 г.); чрескожное коронарное вмешательство со стентированием первой ветви тупого края (2014 г.); ишемическая кардиомиопатия; недостаточность митрального клапана 3-й степени, трикуспидального клапана 2-й степени; хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, функциональный класс III (по NYHA); легочная гипертензия; церебральный атеросклероз; стеноз общей сонной артерии справа. С июня 2018 г. находился в листе ожидания на трансплантацию сердца. В конце апреля 2019 г. прошел комплексное обследование согласно действующим клиническим протоколам [7]. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 29.04.2019 г. очаговых и инфильтративных теней не выявлено. В ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово (НИИ КПССЗ) 14.05.2020 г. проведена ортотопическая трансплантация сердца по биатриальной методике, тогда же назначена иммуносупрессивная терапия: такролимус в суточной дозе 4 мг, микофенолатамофетин в суточной дозе 1 000 мг. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациенту проводилась профилактика цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром 450 мг/сут, назначенная на 6 мес., профилактика пневмоцистной пневмонии котримаксозолом 960 мг/сут – 6 мес., герпетической инфекции ацикловиром 200 мг 3 раза в сутки [7]. Пациент ранее туберкулезом не болел, контакт с больным туберкулезом не установлен. Обследование на латентную туберкулезную инфекцию и химиопрофилактика туберкулеза в до- и послеоперационном периоде не проводились, поскольку это не предусмотрено действующими национальными протоколами ведения пациентов с трансплантацией

сердца [7]. В июне 2019 г. выписан под наблюдение участкового терапевта.

В конце октября 2019 г. стал отмечать сухой, надсадный кашель, к врачу не обращался, самостоятельно принимал отхаркивающие препараты с положительным эффектом. Прошел флюорографическое обследование 10.11.2019 г., при котором патологических изменений в легких не выявлено. С 15.12.2019 г. отметил повышение температуры до фебрильных цифр, озноб. 18.12.2019 г. обратился к терапевту по месту жительства, госпитализирован в центральную районную больницу с диагнозом внебольничной пневмонии. При дообследовании в мокроте методом простой микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в значительном количестве (2+), выделена ДНК *M. tuberculosis* с маркерами лекарственной чувствительности к рифампицину. После консультации фтизиатра 20.12.2019 г. госпитализирован в легочно-терапевтическое отделение № 4 Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра. При поступлении жалобы на слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38°C, кашель с небольшим количеством светлой мокроты. При осмотре: состояние пациента средней степени тяжести, масса тела 80 кг, кожные покровы телесного цвета, на нижних конечностях определяются варикозно-расширенные вены. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 96 ударов в минуту, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Стул и мочеиспускание не нарушено. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 20.12.2019 г. справа в верхней доле определяется участок неомогенного затемнения без четких контуров (рис. 1А).

При проведении линейной томографии признаков деструкции не обнаружено. Общий анализ крови от 20.12.2019 г.: эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты – $3,02 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, сегментоядерные – 63%, лимфоциты – 31%, моноциты – 3%, СОЭ – 32 мм/ч. Биохимический анализ крови от 20.12.2019 г.: общий белок – 65 г/л, билирубин – 9,37 ммоль/л, АСТ – 5 ед., АЛТ – 16 ед., креатинин – 136 ммоль/л, мочевины – 12,2 ммоль/л, сахар – 6,9 ммоль/л. Анализ мочи от 20.12.2019 г.: удельный вес – 1 020, белок – 0, реакция – кислая, эпителий плоский – 3-4 клетки, лейкоциты – 0-1 клетка в поле зрения. Коагулограмма от 23.12.2019 г.: тромбиновое время – 18 с, растворимые фибрин-мономерные комплексы – 7,5 мг %, фибриноген – 5,33 г/л. Липидограмма: общий холестерин 3,03 ммоль/л, триглицериды 2,09 ммоль/л, альфа-холестерин 0,67 ммоль/л, липиды низкой плотности 1,4 ммоль/л, коэффициент атерогенности 3,5. ИФА крови на ВИЧ и гепатиты В, С – отрицательные. По микробиологическим исследованиям проб мокроты, взятых 20.12.2019 г. и 25.12.2019 г.,

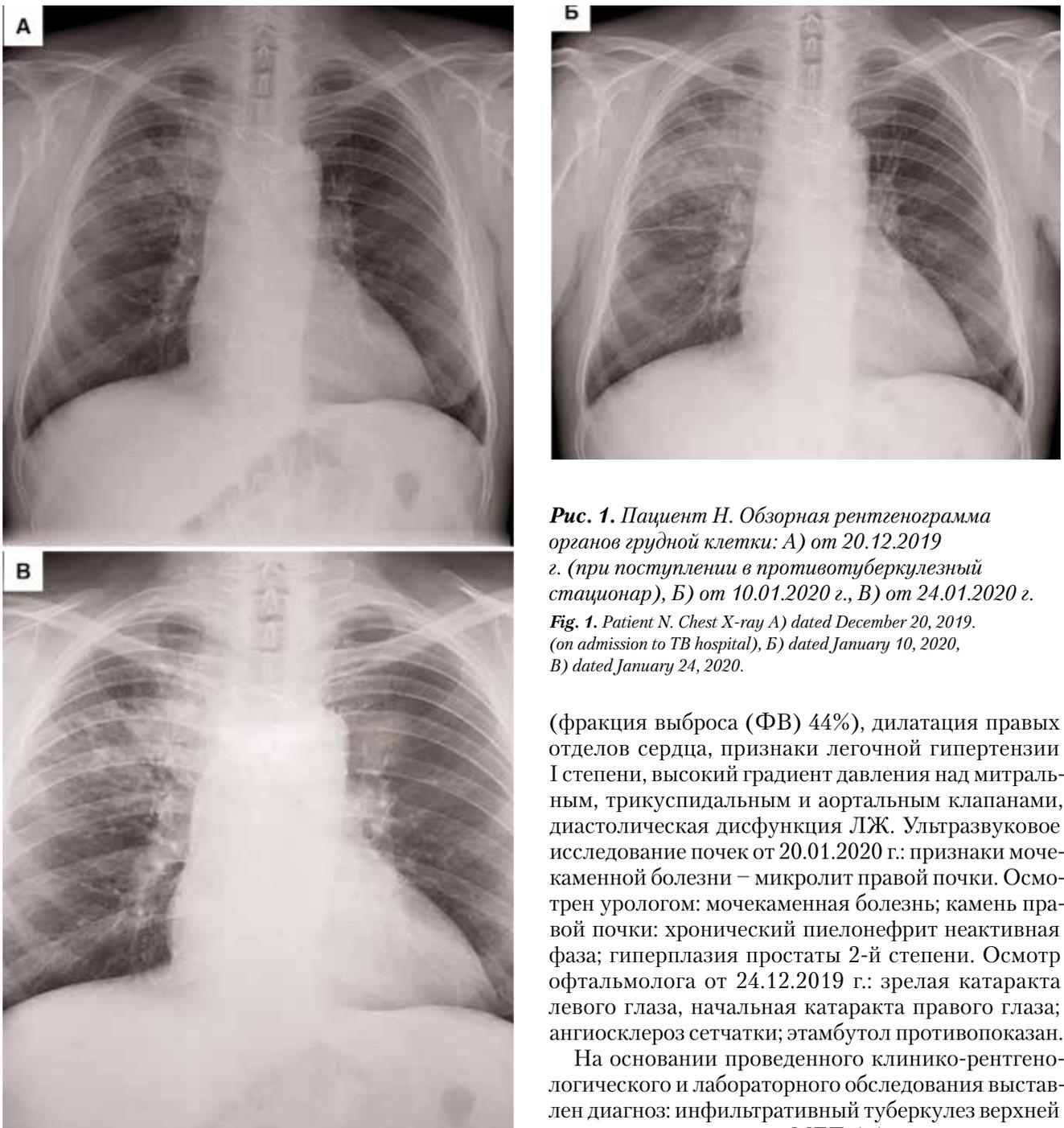


Рис. 1. Пациент Н. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки: А) от 20.12.2019 г. (при поступлении в противотуберкулезный стационар), Б) от 10.01.2020 г., В) от 24.01.2020 г.

Fig. 1. Patient N. Chest X-ray A) dated December 20, 2019. (on admission to TB hospital), Б) dated January 10, 2020, В) dated January 24, 2020.

люминесцентной микроскопией выявлены КУМ 1+, методом ПЦР – ДНК *M. tuberculosis* с маркером лекарственной чувствительности к рифампицину, позднее получены положительный посев на твердой питательной среде (рост более 100 колоний) и положительные посевы на жидкой питательной среде. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП 1-го и 2-го ряда сохранена. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) от 26.12.2019 г.: ритм синусовый, тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 137 в 1 мин, электрическая ось сердца резко отклонена влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, интервал QT 300 мс. По результатам ЭхоКГ от 26.12.2019 г.: систолическая функция ЛЖ снижена

(фракция выброса (ФВ) 44%), дилатация правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии I степени, высокий градиент давления над митральным, трикуспидальным и аортальным клапанами, диастолическая дисфункция ЛЖ. Ультразвуковое исследование почек от 20.01.2020 г.: признаки мочекаменной болезни – микролит правой почки. Осмотрен урологом: мочекаменная болезнь; камень правой почки: хронический пиелонефрит неактивная фаза; гиперплазия простаты 2-й степени. Осмотр офтальмолога от 24.12.2019 г.: зрелая катаракта левого глаза, начальная катаракта правого глаза; ангиосклероз сетчатки; этамбутол противопоказан.

На основании проведенного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования выставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ (+); трансплантированное сердце (ИКМП 14.05.2019 г.); хроническая сердечная недостаточность II стадии, функциональный класс II (NYHA); гипертоническая болезнь 3-й степени, риск 4; состояние медикаментозной иммуносупрессии; мочекаменная болезнь, камень правой почки; хронический пиелонефрит, неактивная фаза; гиперплазия простаты 2-й степени; варикозная болезнь вен нижних конечностей; зрелая катаракта левого глаза, начальная катаракта правого глаза.

По решению врачебной комиссии назначена противотуберкулезная терапия по индивидуальной схеме: изониазид 0,3 г; рифампицин 0,6 г; пиразинамид 2,0 г; капреомицин 0,75 г; левофлоксацин 1,0 г. Этамбутол в схему химиотерапии не вклю-

чался из-за наличия противопоказания (катаракта обоих глаз). Пациент 26.12.2019 г. консультирован трансплантологом НИИ КПССЗ, рекомендовано продолжение иммуносупрессивной терапии по схеме: такролимус в суточной дозе 3 мг, микофенолата мофетил в суточной дозе 500 мг, динамический контроль с коррекцией дозы при снижении уровня препаратов в крови. При обследовании 27.12.2019 г. концентрация такролимуса составляла 1,2 нг/мл, по ЭхоКГ выявлено снижение систолической функции левого желудочка (ФВ 44%), увеличенные правые отделы сердца (правый желудочек (ПЖ) 4,6 см). После повышения суточной дозы микофенолата мофетила до 1 500 мг постепенная положительная динамика показателей ЭхоКГ (с 16.01.2020 г. – ФВ 64%, с уменьшением размеров ПЖ до 3,2 см). При постепенном увеличении дозы такролимуса до 8 мг/сут концентрация его при обследовании 9.01.2020 г. составила 4,1 нг/мл. Имелся высокий риск реакции отторжения трансплантата, поскольку на фоне лечения происходило снижение концентрации такролимуса в крови до 1,9 нг/мл, при рекомендуемой концентрации в первый год после пересадки 10-15 нг/мл. Данная ситуация была расценена как результат лекарственного взаимодействия такролимуса и рифампицина: такролимус активно метаболизируется в печени, в основном при помощи системы цитохрома P450, а рифампицин, как индуктор изоферментов цитохрома P450, ускоряет метаболизм и снижает активность препарата.

Несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию и лекарственную чувствительность возбудителя туберкулеза к назначенным ПТП, клинически отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания признаков интоксикации, повышения температуры тела до 38°C, ознобов, сильного сухого кашля, аускультативно хрипы не выслушивались. Рентгенологически выявлена отрицательная динамика от 10.01.2020 г. в виде увеличения интенсивности затемнения в верхней доле правого легкого (рис. 1Б).

Через канал телемедицинских консультаций 10.01.2020 г. пациент заочно консультирован специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Рекомендованы коррекция химиотерапии и назначение ПТП по схеме: бедаквилин 0,4 г до 14 дней, затем 0,2 г 3 раза в неделю, левофлоксацин 1,0 г, линезолид 0,6 г, теризидон 0,6 г, протионамид 0,75 г, карбапином 1 г × 2 раза в день, с амоксициллин клавуланат 1 г × 2 раза в день.

Капреомицин и пиперазидин в схему не включены в связи с нарастанием нефропатии и урекемии. В биохимическом анализе крови от 09.01.2020 г.: креатинин 99 мкмоль/л; мочевины 12,2 ммоль/л; мочевая кислота 880 мкмоль/л. Концентрация такролимуса при исследовании 15.01.2020 г. составила

4,6 нг/мл – принято решение о снижении суточной дозы до 6 мг.

На фоне лечения наблюдалось постепенное снижение уровня гемоглобина до 88 г/л, эритроцитов до $3,16 \times 10^{12}$ /л, лейкопения (за счет генерации нейтрофилов, лимфоцитов). Источников кровотечения не выявлено, концентрация железа в сыворотке крови составила 24,5 мкмоль/л. Принято решение о снижении суточной дозы микофенолата мофетила до 500 мг, в результате чего уровень гемоглобина в крови повысился до 100 г/л на фоне сохраняющейся лейкопении.

Через неделю, 18.01.2020 г. развилось острое состояние в виде эпилептического приступа с потерей сознания и гипертоническим кризом в виде подъемов артериального давления до 220/100 мм рт. ст., приступ купирован капельным введением 10 мл 25%-ного раствора сульфата магния и фуросемида в 200 мл физиологического раствора. При осмотре неврологом очаговой неврологической симптоматики и менингеальных симптомов не выявлено. При обследовании 18.01.2020 г. концентрация такролимуса в крови пациента составила 12,6 нг/мл, поэтому данный приступ был расценен как проявление гипомagneмии, возникшей на фоне высокой концентрации такролимуса.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга от 21.01.2020 г. смещения срединных структур не выявлено. Серое и белое вещество мозга дифференцируется, очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. Визуализируется локальное обызвествление в области серпа размером 5,3 мм. Обызвествление позвоночной артерии слева, субарахноидальные пространства и цистерны мозга не расширены; желудочки мозга не расширены; боковые желудочки симметричны. Миндалины мозжечка расположены выше края большого затылочного отверстия. Определяется обызвествление сосудистых сплетений в задних рогах боковых желудочков и обызвествление шишковидной железы. Костная система без патологических изменений.

Пациенту проводился регулярный электрокардиографический и ЭхоКГ-мониторинг. При динамическом наблюдении на ЭКГ от 25.02.2020 г. выявлено удлинение интервала QT до 478 мс, назначен прием метопролола тартрата 12,5 мг 2 раза в день. При дальнейшем наблюдении интервал QT не превышал 500 мс, что не требовало отмены противотуберкулезных препаратов.

На фоне лечения полностью купирован интоксикационный синдром, общее состояние удовлетворительное. Рентгенологически уже через 2 нед. после коррекции лечения отмечена значительная положительная динамика (рис. 1В). С марта 2020 г. пациент жалоб не предъявляет, артериальное давление стабильное. В динамике с момента госпитализации систолическая функция левого желудочка значительно улучшилась, ФВ приблизилась к нор-

мальным значениям, в динамике фиксировалось уменьшение в размерах правых отделов сердца. Концентрация такролимуса в крови при обследовании 29.04.2020 г. составила 7,9 нг/мл. Общий анализ крови от 06.05.2020 г.: эритроциты – $3,64 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 118 г/л, лейкоциты – $4,56 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 20%, моноциты – 9%, скорость оседания эритроцитов – 15 мм/ч. Биохимический анализ крови от 06.05.2020 г.: общий белок – 67 г/л, альбумин – 41 г/л, билирубин – 12,6 ммоль/л, АСТ – 24 ед., АЛТ – 8 ед., креатинин – 100 ммоль/л, мочевины – 8,1 ммоль/л, сахар – 4,8 ммоль/л. ЭхоКГ от 24.04.2020 г.: систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. ФВ 67%; признаки гипертрофии правого и левого желудочков; дилатация правых отделов; диастолическая дисфункция ЛЖ; картина стабильная по сравнению с обследованием от 02.04.2020 г. Рентгенологически отмечается частичное рассасывание инфильтрации в верхней доле правого легкого. Бактериовыделение прекратилось через 1 мес. после начала скорректированной схемы противотуберкулезной терапии, негативация мокроты (по методу бактериоскопии и посева).

Заключение

Представленный случай развития туберкулеза на фоне медикаментозной иммуносупрессии у пациента после пересадки сердца демонстрирует течение туберкулеза с быстрой клинико-рентгенологической динамикой. Отмена иммуносупрессивной терапии, даже при тяжелом течении туберкулеза, в такой ситуации невозможна и имелась необходимость оперативной коррекции как противотуберкулезной, так и иммуносупрессивной терапии. Тактика лечения

предусматривала детальное обследование состояния всех органов и систем пациента, регулярный мониторинг этих показателей, так же как и концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови и уровня достигнутой иммуносупрессии, профилактику и купирование нежелательных эффектов, возникающих при сложных комбинациях лекарственных средств. Несмотря на потенциальную кардиотоксичность, назначенная схема химиотерапии с включением фторхинолона (левофлоксацин) и бедаквилина улучшила переносимость лечения.

Данное клиническое наблюдение позволяет поднять вопрос о рекомендациях по выявлению ЛТИ и химиопрофилактике у пациентов при планировании вмешательств, в результате которых будет необходима пожизненная медикаментозная иммуносупрессия. Протоколы клинического ведения больных после пересадки сердца в настоящее время не предусматривают профилактических мероприятий в отношении туберкулезной инфекции [7].

В основе стратегии снижения риска заболевания туберкулезом лежит скрининг ЛТИ и проведение превентивной противотуберкулезной терапии [1, 10, 18]. Методы и результаты подобного скрининга могут существенно различаться в зависимости от эпидемиологической ситуации в том или ином регионе. Перед планируемой трансплантацией должен быть исключен не только активный туберкулез, но и ЛТИ с помощью кожных или IGRA-тестов [5, 6, 8, 15, 18]. Кандидаты на трансплантацию нуждаются не только в скрининге ЛТИ перед вмешательством, но и в регулярном обследовании в дальнейшем, направленном на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг ЛТИ по аналогии с практикой, применяемой при наблюдении за пациентами, получающими терапию генно-инженерными биологическими препаратами [2].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 9. - С. 59-67.
2. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Гунтупова Л. Д., Куликовская Н. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. - 2011. - Т. 88, № 6. - С. 42-50.
3. Гордеева О. М., Карпина Н. Л., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Киселева Е. А., Ловачева О. В. Аспекты верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 5. - С. 14-21. DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-5-14-20.
4. Готьё С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 г. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - Т. 21, № 3. - С. 7-32. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
3. Gordeeva O.M., Karpina N.L., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Kiseleva E.A., Lovacheva O.V. Aspects of pulmonary tuberculosis verification in those at the terminal stage of chronic kidney disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 14-21. (In Russ.) Doi 10.21292/2075-1230-2018-96-5-14-20.
4. Gotye S.V., Khomyakov S.M. Donorship and organ transplantation in the Russian Federation in 2018. The 11th report of the Register by the Russian Transplantation Society. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*, vol. 21, no. 3, pp. 7-32. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.

5. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
6. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
7. Национальные клинические рекомендации «Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения» (утв. Минздравом России): [электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/natsionalnye-klinicheskie-rekomendatsii-transplantatsija-serdtsa-i-mekhanicheskaja-podderzhka-krovoobrashchenija/> (ссылка активна на 07.06.2020).
8. Слогодская Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-59.
9. Aguado J. M., Torre-Cisneros J., Fortún J. et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, № 9. – P. 1276-1284. DOI: 10.1086/597590.
10. Aspler A., Long R., Trajman A. et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB // Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 7. – P. 582-587. DOI:10.1136/thx.2009.125054.
11. Harari A., Rozot V., Enders F. B. et al. Dominant TNF-[alpha]+ Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease // Nature Med. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 372-376.
12. Mack U., Migliori G. B., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 956-973. DOI:10.1183/09031936.00120908.
13. Santoro-Lopes G., Subramanian A. K., Molina I. et al. Tuberculosis recommendations for solid organ transplant recipients and donors // Transplantation. – 2018. – Vol. 102, 2S Suppl. 2. – P. 102S60-S65. DOI:10.1097/TP.0000000000002014.
14. Sester M., van Leth F., Bruchfeld J. et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 190, № 10. – P. 1168-1176. DOI:10.1164/rccm.201405-0967OC.
15. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., et al. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 52, № S62. – PA2733. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2733.
16. Singh N., Paterson D. L. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 27, № 5. – P. 1266-1277. DOI:10.1086/514993.
17. Sun H. Y. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 501-505. DOI:10.1097/QCO.000000000000102.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment, 2020: [электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment> (ссылка активна на 07.06.2020).
5. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
6. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya Im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
7. National clinical guidelines on cardiac transplantation and mechanical circulatory support. (Approved by the Russian Ministry of Health). Epub. (In Russ.). 2016. Available: <https://legalacts.ru/doc/natsionalnye-klinicheskie-rekomendatsii-transplantatsija-serdtsa-i-mekhanicheskaja-podderzhka-krovoobrashchenija/> (Accessed 07.06.2020).
8. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-59. (In Russ.)
9. Aguado J.M., Torre-Cisneros J., Fortún J. et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 48, no. 9, pp. 1276-1284. doi: 10.1086/597590.
10. Aspler A., Long R., Trajman A. et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax*, 2010, vol. 65, no. 7, pp. 582-587. DOI:10.1136/thx.2009.125054.
11. Harari A., Rozot V., Enders F.B. et al. Dominant TNF-[alpha]+ Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. *Nature Med.*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 372-376.
12. Mack U., Migliori G.B., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, no. 5, pp. 956-973. DOI:10.1183/09031936.00120908.
13. Santoro-Lopes G., Subramanian A.K., Molina I. et al. Tuberculosis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, 2018, vol. 102, 2S suppl. 2, pp. 102S60-S65. doi:10.1097/TP.0000000000002014.
14. Sester M., van Leth F., Bruchfeld J. et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 10, pp. 1168-1176. doi:10.1164/rccm.201405-0967OC.
15. Shovkun L., Aksenova V., Kudlay D., et al. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. S62, PA2733. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2733.
16. Singh N., Paterson D.L. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 27, no. 5, pp. 1266-1277. doi:10.1086/514993.
17. Sun H.Y. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 27, no. 6, pp. 501-505. DOI:10.1097/QCO.000000000000102.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment, 2020. Epub. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment> (Accessed 07.06.2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.
650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 384-2-54-56-51; 384-2-64-06-05.

Пьянзова Татьяна Владимировна
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: tatyana_vzhnina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kemerovo State
Medical University,
22A, Voroshilova St., Kemerovo, 650029.
6, Sosnovy Rd, Kemerovo, 650002.
Phone: 384-2-54-56-51; 384-2-64-06-05.*

Tatiana V. Pyanzova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
Email: tatyana_vzhnina@mail.ru

Бастерс Эльза Радиковна

клинический ординатор кафедры фтизиатрии.

E-mail: elza.kaiumova.94@mail.ru

Зверева Татьяна Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

E-mail: zverevat25@mail.ru

Григорьева Елена Александровна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии.

E-mail: grigorjevaea@mail.ru

Галайда Нина Михайловна

ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр»,

заведующая отделением терапии легочного туберкулеза № 4.

650036, г. Кемерово, просп. Химиков, д. 5.

Тел.: 384-2-54-45-40.

E-mail: grigorjevaea@mail.ru

Elza R. Basters

Resident of Phthisiology Department.

Email: elza.kaiumova.94@mail.ru

Tatiana N. Zvereva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Cardiology and Cardiovascular Surgery Department.

Email: zverevat25@mail.ru

Elena A. Grigorieva

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Phthisiology Department.

Email: grigorjevaea@mail.ru

Nina M. Galayda

Kemerovo Regional Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Head of Pulmonary Tuberculosis Therapy Department no. 4.

5, Khimikov Ave.,

Kemerovo, 650036.

Phone: 384-2-54-45-40.

Email: grigorjevaea@mail.ru

Поступила 05.11.2020

Submitted as of 05.11.2020



Применение антимикробных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, И. А. ГЕРАСИМОВ, В. С. ЗУБИКОВ, И. В. ЕСИН

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре проведен анализ публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям использования антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью в составе костного цемента.

Представлена информация о перспективах использования антимикробных препаратов в составе костного цемента при лечении инфекционных заболеваний суставов.

Ключевые слова: туберкулез костей, противотуберкулезные препараты, костный цемент, спейсеры

Для цитирования: Перецманас Е. О., Герасимов И. А., Зубиков В. С., Есин И. В. Применение антимикробных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-53-58>

Antimicrobial Agents with Anti-tuberculosis Activity Added to Bone Cement

E. O. PERETSMANAS, I. A. GERASIMOV, V. S. ZUBIKOV, I. V. ESIN

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

ABSTRACT

The review analyzes publications devoted to experimental studies of antimicrobial agents with anti-tuberculosis activity added to bone cement.

It presents information about the prospects of using antimicrobial agents in bone cement for treatment of infectious joint diseases.

Key words: bone tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, bone cement, spacers

For citations: Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A., Zubikov V.S., Esin I.V. Antimicrobial agents with anti-tuberculosis activity added to bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 53-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-53-58>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Evgeniy O. Peretsmanas
Email: peretsmanas58@mail.ru

Восстановление опорно-двигательной функции конечностей при туберкулезных артритах является серьезной проблемой фтизиоортопедии. Установка спейсера, нагруженного антимикробными препаратами, вместе с дебридментацией (debridement (англ.) – удалением поврежденной ткани) при двухэтапном протезировании, являются вариантами хирургического лечения инфекционных артритов неспецифической и туберкулезной этиологии [20]. Это в период до установки постоянного эндопротеза восстанавливает опорно-двигательную функцию поврежденного сустава, значительно улучшает качество жизни пациента, позволяет воздействовать на микробный агент. Первая публикация о способности антибактериальных препаратов, введенных в костный цемент, распространяться в окружающие ткани сустава в течение длительного времени, поддерживая местную концентрацию антибиотика, появилась в 1970 г. [10]. В 1979 г. опубликовано первое сообщение об использовании нагруженного антибиотиками цемента (antibiotic-loaded-bone-cement – ALBC) в сочетании с традиционной антибиотикотерапией при первичной артропластике [34]. Позднее появились сообщения о применении ALBC и при лечении первичных инфекционных артритов [7, 8, 26]. Ряд исследователей показали эффектив-

ность костного цемента, содержащего антибиотики, при перипротезной инфекции [3, 4, 7, 38], гнойном остеомиелите [36].

Большинство авторов высказывают мнение о необходимости местного применения антимикробного препарата в области сустава при неспецифической инфекционной патологии, поскольку системное лечение антибактериальными препаратами может быть неэффективно из-за нарушения микроциркуляции в периартикулярной области, прилегающей к имплантату [5]. Применение ALBC во фтизиоортопедии является перспективным за счет общности хирургической тактики в лечении неспецифических и туберкулезных артритов [16, 21, 22].

Нами был проведен обзор публикаций, посвященных фундаментальным (экспериментальным) исследованиям по использованию антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью в составе костного цемента.

Для отбора публикаций проведен поиск в системах Pubmed, Medline, Embase, e-Library по ключевым словам: bone joint tuberculosis, antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement, spacer. Дальнейший выбор публикаций осуществлялся врачами-экспертами по лечению костно-суставного туберкулеза с учетом того, что отбирались экспериментальные

работы, проведенные *in vitro*, отвечающие на ряд практических вопросов, прежде всего о способности антимикробного препарата высвободиться из смеси с костным цементом.

Анализ публикаций

По мнению ряда авторов [3, 7, 15], высвобождение антимикробного препарата из цемента зависит не только от его химических характеристик и количества антимикробного препарата [6, 7, 15, 16, 21, 22, 25, 38, 39], но и от характеристик самого цемента [3, 7, 14, 18, 19, 22, 26]. На кинетику элюции оказывают влияние следующие факторы: наличие и количество пор, пустот, трещин, шероховатостей в цементе, определяющих его тип (вязкости). Эти факторы способствуют увеличению поверхности, с которой осуществляется элюция препарата [3, 33], что приводит к созданию большей концентрации лекарственного препарата в окружающих тканях [4]. В исследованиях отмечено, что шероховатость ALBC определяет начальное высвобождение, а его пористость – способность к непрерывному высвобождению антимикробного препарата из состава костного цемента [3, 4, 7, 13, 14, 16, 23, 25, 29, 30, 32]. В работе [7] показана линейная зависимость увеличения концентрации препарата в омывающей жидкости и объема шероховатостей и определено более длительное время (до 7 дней) вымывания при наличии большого количества пор в цементе. Количество трещин, пор, шероховатостей определяло элюцию антибактериального препарата, оказывало влияние на прочность спейсера и зависело не только от исходных характеристик цемента, но и от техники смешивания смеси: ручной или промышленной [4, 8, 14, 26, 29–32]. A. Bistolfi et al. в своем обзоре отмечали увеличение элюции антибиотиков при ручном смешивании, которое в то же время ведет к снижению прочности по сравнению с промышленным смешиванием [7]. Результаты других исследований также свидетельствуют о значительном снижении прочности цемента при увеличении скорости диффузии из него антибиотика в случае ручной подготовки смеси по сравнению с промышленной [9, 26, 31, 35]. Проблему высвобождения препарата из состава смеси некоторые авторы [35] решают за счет отсроченного добавления антибиотика при высокой скорости смешивания. Так, T. Amin et al. пришли к выводу о значительном повышении элюирования препарата при его добавлении через 30 с после смешивания жидкого мономера и полимера [2]. В то же время увеличение объема мономера, по их данным и результатам других авторов, уменьшает элюирование [2, 11].

Американские исследователи T. Lin et al. [24] добились значительного увеличения скорости элюирования, подвергая образцы цемента после добавления антибиотика обработке МВ-опосредованным ультразвуком. Этот эффект авторы объясняли ускорением переноса препарата под воздействием ультразвуковой волны и микропузырьков от ма-

трицы цемента к поверхности имплантата. Другие исследователи для этой цели использовали порогены – желатиновую губку и керамические гранулы, которые добавляли в цемент, что повышало эффективность высвобождения лекарственного средства в 3–5 раз [39].

Антимикробные препараты, используемые для смешивания с костным цементом, независимо от инфекционного агента, также должны соответствовать определенным критериям. Прежде всего это термостойкость, высокая растворимость и, соответственно, способность к длительному элюированию и созданию лечебной бактерицидной/бактериостатической концентрации препарата в омывающей жидкости. Кроме того, предпочтительно использование порошковой формы лекарственного вещества для сохранения объемно-весовых соотношений (препарат/цемент), увеличения пористости и шероховатости цемента. Большинство авторов [7, 18, 21] подчеркивали факт применения препаратов, используемых для внутривенного введения, в целях соблюдения правил асептики при смешивании с костным цементом. В экспериментах описано использование антимикробных препаратов преимущественно в виде порошков и растворов, но имеются публикации об использовании инновационных систем доставки. Так, P. Sanz-Ruiz et al. [36] применили синтезированные микрокапсулы рифампицина, W. N. Ayre et al. [5] предложили использовать гранулированные липосомальные системы/комплексы с включенным в них антимикробным препаратом. Липосомальные комплексы вводятся в жидкий компонент цемента (мономер) перед полимеризацией [5]. То есть продолжается поиск систем и способов доставки антимикробных препаратов в цемент, не снижая его прочностных характеристик.

В большинстве работ исследования были направлены на изучение состава костного цемента, нагруженного антибактериальными препаратами широкого спектра действия [1, 15, 17, 23, 33]. Лишь в течение последнего десятилетия появились публикации, содержащие фундаментальные исследования элюирующих, антимикробных и механических характеристик костного цемента, нагруженного препаратами с противотуберкулезной активностью. Так, в 2013 г. южнокорейские исследователи [16] опубликовали результаты работы с доказательствами о возможном и необходимом применении антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью в составе костного цемента при лечении костно-суставного туберкулеза. Ранее появились сообщения [20, 26], содержащие ограниченную информацию об использовании нагруженных антибиотиками костных цементов при костном туберкулезе, но они не приводили систематических научных доказательств по определению типов и количеству антибактериального препарата для ALBC. Испанские ученые провели исследование элюирования, антимикробной активности

и механических свойств 11 антибиотиков [15], в том числе с доказанной противотуберкулезной активностью (моксифлоксацин, рифампицин, меропенем, амоксицилин). Антимикробную активность определяли только в отношении *Micrococcus luteus* (предоставлено АТСС) и *Escherichia coli* АТСС, но с *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) исследование не проводилось. В исследовании [16] изучена антимикробная активность в отношении изониазида и рифампицина. При помощи системы жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии доказано наличие в составе АЛВС изониазида в концентрации, обеспечивающей антимикробную активность на протяжении 30 дней, а рифампицина – до 30 дней, но только в образцах, содержащих 10% препарата. Сочетание изониазида с рифампицином в составе АЛВС также проявляло свою активность до 30-го дня. Учитывая, что изониазид отсутствует в порошковой форме, а рифампицин значительно задерживает полимеризацию цемента, был сделан вывод о невозможности их использования в составе костного цемента в работах *in vivo*. Применение рифампицина возможно только в виде микрокапсул [36] или при использовании в неартикулирующих спейсерах [15]. С учетом современных тенденций распространения лекарственно-устойчивых форм МБТ крайне важно изучение элюирующих и антимикробных свойств препаратов, используемых для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Следует учитывать, что оптимальный результат лечения инфекционной патологии может быть достигнут при определенных концентрациях антимикробных препаратов [7]. Эти показатели различаются в системном кровотоке и в месте воспаления в суставе [5]. Важен подбор дозы антимикробного препарата, особенно в первые дни, когда фиксируется наивысшая концентрация препарата в омывающей среде [15, 18, 23]. При использовании антибиотиков широкого спектра действия некоторые авторы рекомендуют высокие дозы (10-20%) [2, 5, 15]. При этом должны учитываться риски снижения механической прочности цемента. Кроме того, в литературе нет достаточного материала по системной токсичности, связанной с АЛВС.

В 2017 г. коллектив авторов [21] изучал элюцию и антимикробную активность до 30 дней по 6 различным комбинациям антибиотиков, смешанных с костным цементом в разных долях, без испытания прочности образцов. В результате отмечено, что стрептомицин сохраняет антимикробную активность в течение всех 30 дней, хотя концентра-

ция на третий день составляла 10% от первого дня. Амоксициллин обладал антимикробной активностью от 3 до 7 дней в зависимости от его содержания в составе костного цемента, при увеличении доли повышалась длительность. Однако клавулановая кислота обнаруживалась только в 1-й день, и ее элюция не зависела от концентрации в смеси. Но при этом антимикробная активность амоксицилина с клавулановой кислотой обнаруживалась до 14-го дня несмотря на отрицательные тесты на элюцию. В то же время при добавлении стрептомицина этот эффект увеличивался до 30 дней, что позволяет использовать стрептомицин для потенцирования антимикробной эффективности препаратов [21]. Удовлетворительные прочностные характеристики АЛВС, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту до 10-20%, приведены в другом исследовании [15].

Одновременное изучение элюирующих и антимикробных свойств проведено на примере канамицина [22]. Сохраняли антимикробную активность элюаты, содержащие 5 и 7,5% канамицина, тогда как элюаты, содержащие 2,5%, были активными лишь частично. В исследовании [21], независимо от начальной дозы канамицина, не отмечено никакой разницы в количестве элюции к 30-му дню. При механическом исследовании канамицинсодержащий костный цемент показывает прочность, соответствующую международным стандартам [1]. Следует отметить, что после 30 дней элюции прочность снижалась на 10-15% от исходных образцов, но превышала стандарт. То есть, учитывая антимикробную активность, наличие элюции до 30 дней и прочность цемента независимо от концентрации канамицина, по данным исследования эффективной признавалась концентрация канамицина 2,5% в составе АЛВС.

Исходя из приведенных данных, концентрация антимикробных препаратов оказывает влияние на длительность элюции, антимикробную активность и механические свойства АЛВС. Применение антимикробных препаратов, в том числе с противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента позволяет создать их длительную локальную концентрацию в омывающей спейсер жидкости и дополнить системную антимикробную терапию. По данным обзора, из группы антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью к применению в спейсерах предварительно можно рекомендовать канамицин, стрептомицин, изониазид, меропенем, моксифлоксацин.

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

- American Society for Testing and Materials, American Society for Testing and Materials Specification F451-95. Standard specification for acrylic bone cement, Annual book of ASTM standards 13.01 (1996). - P. 49-55.
- Amin T. J., Lamping J. W., Hendricks K. J., McIff T. E. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique // *JBJS*. - 2012. - Vol. 94, № 21. - P. 1946-1951.
- Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review // *BioMed Res. International*. - 2017. - Vol. 2017.
- Athans V., Veve M. P., Davis S. L. Trowels and tribulations: Review of antimicrobial-impregnated bone cements in prosthetic joint surgery // *Pharmacotherapy: J. Human Pharmacol. Drug Ther.* - 2017. - Vol. 37, № 12. - P. 1565-1577.
- Ayre W. N., Birchall J. C., Evans S. L., Denyer S. P. A novel liposomal drug delivery system for PMMA bone cements // *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Applied Biomaterials*. - 2016. - Vol. 104, № 8. - P. 1510-1524.
- Baleani M., Persson C., Zolezzi C., Andollina A., Borrelli A. M., Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement // *J. Arthroplasty*. - 2008. - Vol. 23, № 8. - P. 1232-1238.
- Bistolfi A., Massazza G., Vernè E., Massè A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review // *ISRN Orthopedics*. - 2011. - Vol. 2011.
- Bridgens J., Davies S., Tilley L., Norman P., Stockley I. Orthopaedic bone cement: do we know what we are using? // *J. Bone Joint Surg. Br.* - 2008. - Vol. 90, № 5. - P. 643-647. doi:10.1302/0301-620X.90B5.19803.
- Brock H. S., Moodie P. G., Hendricks K. J., McIff T. E. Compression strength and porosity of single-antibiotic cement vacuum-mixed with vancomycin // *J. Arthroplasty*. - 2010. - Vol. 25, № 6. - P. 990-997.
- Buchholz H. W., Engelbrecht H. *Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos* [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg.* - 1970. - Vol. 41, № 11. - P. 511-515. German. PMID: 5487941.
- Chang C. H., Hu C. C., Chang Y., Hsieh P. H., Shih H. N., Ueng S. W. N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis // *PloS one*. - 2018. - Vol. 13, № 9. - P. e0203585.
- Chang Y. H., Tai C. L., Hsu H. Y., Hsieh P. H., Lee M. S., Ueng S. W. N. Liquid antibiotics in bone cement: an effective way to improve the efficiency of antibiotic release in antibiotic loaded bone cement // *Bone Joint Res.* - 2014. - Vol. 3, № 8. - P. 246-251.
- Frew N. M., Cannon T., Nichol T., Smith T. J., Stockley I. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with 'home-made' preparations // *Bone Joint J.* - 2017. - Vol. 99, № 1. - P. 73-77.
- Galasso O., Mariconda M., Calonego G., Gasparini G. Physical, mechanical and pharmacological properties of coloured bone cement with and without antibiotics // *J. Bone Joint Surg. British volume*. - 2011. - Vol. 93, № 11. - P. 1529-1536.
- Galvez-Lopez R., Pena-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernandez-Quero J., Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement // *Diagnost. Microbiol. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 78, № 1. - P. 70-74.
- Han C. D., Oh T., Cho S. N., Yang J. H., Park K. K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an *in vitro* study // *Clin. Orthopaed. Related Res.* - 2013. - Vol. 471, № 7. - P. 2400-2406.
- Hsieh P. H., Tai C. L., Lee P. C., Chang Y. H. Liquid gentamicin and vancomycin in bone cement: a potentially more cost-effective regimen // *J. Arthroplasty*. - 2009. - Vol. 24, № 1. - P. 125-130.
- Klekamp J., Dawson J. M., Haas D. W., DeBoer D., Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty // *J. Arthroplasty*. - 1999. - Vol. 14, № 3. - P. 339-346.
- Kucera T., Ryskova L., Soukup T., Malakova J., Cermakova E., Mericka P. Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an *in vitro* study // *BMC musculoskeletal disorders*. - 2017. - Vol. 18, № 1. - P. 1-10.
- Leclere L. E., Sechrist V. F. 2nd, Holley K. G., Tsukayama D. T. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. A case report // *J. Bone Joint Surg Am.* - 2009. - Vol. 91, № 1. - P. 186-191. doi:10.2106/JBJS.G.01421.
- American Society for Testing and Materials, American Society for Testing and Materials Specification F451-95. Standard specification for acrylic bone cement, Annual book of ASTM standards 13.01 (1996). pp. 49-55.
- Amin T.J., Lamping J.W., Hendricks K.J., McIff T.E. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique. *JBJS*, 2012, vol. 94, no. 21, pp. 1946-1951.
- Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review. *BioMed Res. International*, 2017, vol. 2017.
- Athans V., Veve M.P., Davis S.L. Trowels and tribulations: Review of antimicrobial-impregnated bone cements in prosthetic joint surgery. *Pharmacotherapy J. Human Pharmacol. Drugs Ther.*, 2017, vol. 37, no. 12, pp. 1565-1577.
- Ayre W.N., Birchall J.C., Evans S.L., Denyer S.P. A novel liposomal drug delivery system for PMMA bone cements. *J. Biomed. Mater. Res. Part B. Applied Biomaterials*, 2016, vol. 104, no. 8, pp. 1510-1524.
- Baleani M., Persson C., Zolezzi C., Andollina A., Borrelli A.M., Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *J. Arthroplasty*, 2008, vol. 23, no. 8, pp. 1232-1238.
- Bistolfi A., Massazza G., Vernè E., Massè A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN Orthopedics*, 2011, vol. 2011.
- Bridgens J., Davies S., Tilley L., Norman P., Stockley I. Orthopaedic bone cement: do we know what we are using? *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2008, vol. 90, no. 5, pp. 643-647. doi:10.1302/0301-620X.90B5.19803.
- Brock H.S., Moodie P.G., Hendricks K.J., McIff T.E. Compression strength and porosity of single-antibiotic cement vacuum-mixed with vancomycin. *J. Arthroplasty*, 2010, vol. 25, no. 6, pp. 990-997.
- Buchholz H.W., Engelbrecht H. *Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos* [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg.*, 1970, vol. 41, no. 11, pp. 511-515. German. PMID: 5487941.
- Chang C.H., Hu C.C., Chang Y., Hsieh P.H., Shih H.N., Ueng S.W.N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis. *PloS one*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. e0203585.
- Chang Y.H., Tai C.L., Hsu H.Y., Hsieh P.H., Lee M.S., Ueng S.W.N. Liquid antibiotics in bone cement: an effective way to improve the efficiency of antibiotic release in antibiotic loaded bone cement. *Bone Joint Res.*, 2014, vol. 3, no. 8, pp. 246-251.
- Frew N.M., Cannon T., Nichol T., Smith T.J., Stockley I. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with 'home-made' preparations. *Bone Joint J.*, 2017, vol. 99, no. 1, pp. 73-77.
- Galasso O., Mariconda M., Calonego G., Gasparini G. Physical, mechanical and pharmacological properties of coloured bone cement with and without antibiotics. *J. Bone Joint Surg. British Volume*, 2011, vol. 93, no. 11, pp. 1529-1536.
- Galvez-Lopez R., Pena-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernandez-Quero J., Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagnost. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 78, no. 1, pp. 70-74.
- Han C.D., Oh T., Cho S.N., Yang J.H., Park K.K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an *in vitro* study. *Clin. Orthopaed. Related Res.*, 2013, vol. 471, no. 7, pp. 2400-2406.
- Hsieh P.H., Tai C.L., Lee P.C., Chang Y.H. Liquid gentamicin and vancomycin in bone cement: a potentially more cost-effective regimen. *J. Arthroplasty*, 2009, vol. 24, no. 1, pp. 125-130.
- Klekamp J., Dawson J.M., Haas D.W., DeBoer D., Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 1999, vol. 14, no. 3, pp. 339-346.
- Kucera T., Ryskova L., Soukup T., Malakova J., Cermakova E., Mericka P. Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an *in vitro* study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 1-10.
- Leclere L.E., Sechrist V.F. 2nd, Holley K.G., Tsukayama D.T. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. A case report. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2009, vol. 91, no. 1, pp. 186-191. doi:10.2106/JBJS.G.01421.

21. Lee J. H., Han C. D., Cho S. N., Yang I. H., Lee, W. S., Baek, S. H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? // *Clin. Orthopaed. Related Res**. – 2017. – Vol. 475, № 11. – P. 2795-2804.
22. Lee J. H., Shin S. J., Cho S. N., Baek S. H., Park K. K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement // *J. Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35. – №. 3. – P. 864-869.
23. Lee S. H., Tai C. L., Chen S. Y., Chang C. H., Chang Y. H., Hsieh P. H. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: *in vitro* study of the influence of brand combination // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166545.
24. Lin T., Cai X., Shi M., Ying Z., Hu B., Zhou C., Wang W., Shi Z., Yan S. *In vitro* and *in vivo* evaluation of vancomycin-loaded PMMA cement in combination with ultrasound and microbubbles-mediated ultrasound // *BioMed Res. International*. – 2015. – Vol. 2015.
25. Martinez-Moreno J., Mura C., Merino V., Nacher A., Climente M., Merino-Sanjuan M. Study of the influence of bone cement type and mixing method on the bioactivity and the elution kinetics of ciprofloxacin // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30. – P. 1243-1249. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.016.
26. Masri B. A., Duncan C. P., Jewesson P., Ngui-Yen J., Smith J. Streptomycin-loaded bone cement in the treatment of tuberculous osteomyelitis: an adjunct to conventional therapy // *Canad. J. Surgery*. – 1995. – Vol. 38, № 1. – P. 64.
27. Masri B. A., Duncan C. P., Beauchamp C. P. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an *in vivo* study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system // *J. Arthroplasty*. – 1998. – Vol. 13, № 3. – P. 331-338.
28. Meyer J., Piller G., Spiegel C. A., Hetzel S., Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2011. – Vol. 93. – P. 2049-2056. doi: 10.2106/JBJS.J.01777.
29. Miller R., McLaren A., Leon C., McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study // *Clin. Orthopaedics Related Res**. – 2012. – Vol. 470, № 10. – P. 2677-2683.
30. Miola M., Bistolfi A., Valsania M. C., Bianco C., Fucale G., Verné, E. Antibiotic-loaded acrylic bone cements: An *in vitro* study on the release mechanism and its efficacy // *Materials Sci. Engineering: C*. – 2013. – Vol. 33, №. 5. – P. 3025-3032.
31. Paz E., Sanz-Ruiz P., Abenojar J., Vaquero-Martin J., Forriol F., Del Real J. C. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative “*in vitro*” study of the influence of vancomycin and cefazolin // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, № 8. – P. 1423-1429.
32. Pelletier M. H., Malisano L., Smitham P. J., Okamoto K., Walsh W. R. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics // *J. Arthroplasty*. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 454-460.
33. Persson C., Baleani M., Guandalini L., Tigani D., Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement // *Acta Orthopaedica*. – 2006. – Vol. 77, № 4. – P. 617-621.
34. Pfarr B., Burri C. Prospektive Studie über den Effekt von Gentamycin-Palacos bei 200 Totalprothesen der Hüfte [Prospective study on the effect of gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses] // *Aktuelle Probl Chir Orthop*. – 1979. – Vol. 12. – P. 207-210. German. PMID: 36786.
35. Pithankuakul K., Samranvedhya W., Visutipol B., Rojviroj S. The effects of different mixing speeds on the elution and strength of high-dose antibiotic-loaded bone cement created with the hand-mixed technique // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 858-863.
36. Sanz-Ruiz P., Carbó-Laso E., Del Real-Romero J. C., Arán-Ais F., Ballesteros-Iglesias Y., Paz-Jiménez E. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement // *J. Orthopaedic Res**. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 459-466.
37. Slane J., Gietman B., Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin // *J. Orthopaedic Res**. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 1078-1085.
38. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82745.
39. Wu K., Chen, Y., Hsu Y., Chang, C. H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens // *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 188-195.
21. Lee J.H., Han C.D., Cho S.N., Yang I.H., Lee, W.S., Baek, S.H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? *Clin. Orthopaed. Related Res**, 2017, vol. 475, no. 11, pp. 2795-2804.
22. Lee J.H., Shin S.J., Cho S.N., Baek S.H., Park K.K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, no. 3, pp. 864-869.
23. Lee S.H., Tai C.L., Chen S.Y., Chang C.H., Chang Y.H., Hsieh P.H. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: *in vitro* study of the influence of brand combination. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 11, pp. e0166545.
24. Lin T, Cai X, Shi M, Ying Z, Hu B, Zhou C, Wang W, Shi Z, Yan S. *In vitro* and *in vivo* evaluation of vancomycin-loaded PMMA cement in combination with ultrasound and microbubbles-mediated ultrasound. *BioMed Res. International*, 2015, vol. 2015.
25. Martinez-Moreno J., Mura C., Merino V., Nacher A., Climente M., Merino-Sanjuan M. Study of the influence of bone cement type and mixing method on the bioactivity and the elution kinetics of ciprofloxacin. *J. Arthroplasty*, 2015, vol. 30, pp. 1243-1249. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.016.
26. Masri B.A., Duncan C.P., Jewesson P., Ngui-Yen J., Smith J. Streptomycin-loaded bone cement in the treatment of tuberculous osteomyelitis: an adjunct to conventional therapy. *Canad. J. Surgery*, 1995, vol. 38, no. 1, pp. 64.
27. Masri B.A., Duncan C.P., Beauchamp C.P. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an *in vivo* study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J. Arthroplasty*, 1998, vol. 13, no. 3, pp. 331-338.
28. Meyer J, Piller G, Spiegel C.A., Hetzel S, Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2011, vol. 93, pp. 2049-2056. doi: 10.2106/JBJS.J.01777.
29. Miller R, McLaren A, Leon C, McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clin. Orthopaedics Related Res**, 2012, vol. 470, no. 10, pp. 2677-2683.
30. Miola M., Bistolfi A., Valsania M.C., Bianco C., Fucale G., Verné, E. Antibiotic-loaded acrylic bone cements: An *in vitro* study on the release mechanism and its efficacy. *Materials Sci. Engineering C*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 3025-3032.
31. Paz E., Sanz-Ruiz P., Abenojar J., Vaquero-Martin J., Forriol F., Del Real J.C. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative “*in vitro*” study of the influence of vancomycin and cefazolin. *J. Arthroplasty*, 2015, vol. 30, no. 8, pp. 1423-1429.
32. Pelletier M.H., Malisano L., Smitham P.J., Okamoto K., Walsh W.R. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics. *J. Arthroplasty*, 2009, vol. 24, no. 3, pp. 454-460.
33. Persson C., Baleani M., Guandalini L., Tigani D., Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *Acta Orthopaedica*, 2006, vol. 77, no. 4, pp. 617-621.
34. Pfarr B., Burri C. *Prospektive Studie über den Effekt von Gentamycin-Palacos bei 200 Totalprothesen der Hüfte* [Prospective study on the effect of gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses]. *Aktuelle Probl. Chir. Orthop.*, 1979, vol. 12, pp. 207-210. German. PMID: 36786.
35. Pithankuakul K., Samranvedhya W., Visutipol B., Rojviroj S. The effects of different mixing speeds on the elution and strength of high-dose antibiotic-loaded bone cement created with the hand-mixed technique. *J. Arthroplasty*, 2015, vol. 30, no. 5, pp. 858-863.
36. Sanz-Ruiz P., Carbó-Laso E., Del Real-Romero J.C., Arán-Ais F., Ballesteros-Iglesias Y., Paz-Jiménez E. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement. *J. Orthopaedic Res**, 2018, vol. 36, no. 1, pp. 459-466.
37. Slane J., Gietman B., Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *J. Orthopaedic Res**, 2018, vol. 36, no. 4, pp. 1078-1085.
38. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PLoS one*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e82745.
39. Wu K., Chen, Y., Hsu Y., Chang, C. H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2016, vol. 24, no. 3, pp. 188-195.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Перецманас Евгений Оркович

руководитель отдела исследований внелегочного туберкулеза.

E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Зубиков Владимир Сергеевич

ведущий научный сотрудник отдела исследований внелегочного туберкулеза.

E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Есин Игорь Викторович

старший научный сотрудник отдела исследований внелегочного туберкулеза.

E-mail: yesin.doc@gmail.com

Герасимов Илья Александрович

врач – травматолог-ортопед туберкулезного отделения для больных внелегочным туберкулезом.

E-mail: ilya-1559@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Evgeniy O. Peretsmanas

Head of Extrapulmonary Tuberculosis
Research Department.

Email: peretsmanas58@mail.ru

Vladimir S. Zubikov

Leading Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis
Research Department.

Email: zubikovvladimir@gmail.com

Igor V. Esin

Senior Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis
Research Department.

Email: yesin.doc@gmail.com

Ilya A. Gerasimov

Traumatologist and Orthopedist of Extrapulmonary
Tuberculosis Unit Department.

Email: ilya-1559@rambler.ru

Поступила 23.10.2020

Submitted as of 23.10.2020

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

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

ЛП-002281-221013



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

phs Фармстандарт