



Центральный  
научно-исследовательский институт  
туберкулеза

*Вестник*  
**ЦНИИТ**

Журнал основан в 2017 году  
Выходит 4 раза в год

---

Специальный выпуск № 1, 2022

---

Central TB Research Institute

**CTRI**  
*Bulletin*

Established in 2017  
Four issues per year

Материалы конференции молодых ученых,  
ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, 2022 г.

МОСКВА MOSCOW  
2022

В соответствии с распоряжением Министерства науки  
и высшего образования Российской Федерации № 114-р от 28 февраля 2020 г.  
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук,  
на соискание ученой степени доктора наук.

Индекс 38999

**Вестник ЦНИИТ  
Специальный выпуск № 1, 2022**

Редакторы:

*И.Э. Степанян, Н.Г. Хмелькова, Е.В. Шишло, Н.Л. Лисицына*

Компьютерная верстка *Н.В. Мелковой*

Корректор *А.Ю. Обод*

Журнал зарегистрирован 21 июня 2017 г.  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-70214

*Все права защищены.*

*Перепечатка материалов возможна только с разрешения редакции.*

*Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.*

*Ответственность за точность и содержание рекламных  
материалов несут рекламодатели.*

---

Сдано в набор 10.10.2022	Подписано в печать 28.11.2022	Дата выхода в свет 10.12.2022	Формат 60 × 88 <sup>1</sup> / <sub>8</sub>
Цифровая печать	Усл. печ. л. 16,5	Уч.-изд. л. 16,5	Бум. л. 8,25
	Тираж 70 экз.	Заказ № 355-11/22	Цена свободная

---

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Издатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Адрес редакции: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2  
тел. +7 (499) 169-99-51, +7 (499) 780-46-75  
ctri-bul@mail.ru

---

Отпечатано в ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга»  
Тел.: +7 (495) 252-75-10  
<http://www.raduga-print.ru>

# СОДЕРЖАНИЕ

## I. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ

Киселева Е.А., Андреевская С.Н. Гетерорезистентность к фторхинолонам у больных туберкулезом легких .....	6
Ловцова Д.И., Маршалл В.К., Бредихин Д.А. Экспериментальное обоснование этиотропной фотодинамической терапии респираторных вирусных и бактериальных инфекций на примере инактивации <i>in vitro</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и SARS-CoV-2 .....	9
Немкова Е.К. Взаимодействие мезенхимальных стромальных клеток и микобактерий туберкулеза <i>in vitro</i> ....	11
Павлова Е.Н. Влияние бедаквилина и рифампицина на пластичность провоспалительных макрофагов человека .....	14
Ремезова А.Н., Горелова А.А. Применение мезенхимных стволовых клеток в комплексном лечении туберкулеза почек: предварительные результаты .....	17
Тарасова Е.К., Масютин А.Г. Биодegradация наночастиц алмаза в макрофагах человека .....	19

## II. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Геворгян Л.Г. Анализ летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом .....	22
Жаныбеков И.Ж. Ситуация по лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в 2019–2020 гг. в Кыргызской Республике .....	24
Муртазаев Т.М., Оганезова Г.С. Анализ эффективности работы в очагах туберкулезной инфекции в мегаполисе в условиях высокой миграционной нагрузки с использованием картографического метода наблюдения .....	26
Осипов Т.В., Иванес И.И. Эволюция причин смертности у больных туберкулезом и сопутствующими заболеваниями в Республике Молдова в XXI веке .....	29
Стринович А.Л., Шаламовский В.В., Будник О.А., Бахтина А.Д. Распространенность инфицирования микобактериями туберкулеза и выявление латентной туберкулезной инфекции на фоне пандемии COVID-19 в Республике Беларусь .....	31
Ярусова И.В. Популяционная структура <i>Mycobacterium tuberculosis</i> у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией .....	34

## III. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Борисова А.Ю. Компьютерно-томографические симптомокомплексы саркоидоза органов дыхания .....	36
Гордеева О.М., Михайлов С.Г. Выявление туберкулезной инфекции у реципиентов почечного трансплантата: современные реалии .....	38
Грабовская М.С. Диагностическая ценность применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией .....	40
Егорова А.Д., Гордеева О.М., Киселева Е.А. Анализ информативности биологических образцов для верификации нетуберкулезного микобактериоза легких, вызванного <i>Mycobacterium avium</i> .....	42
Кузнецова А.Н. Современные возможности диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией .....	44
Муртазалиева А.А. Микрофлора влажной среды у женщин с впервые выявленным туберкулезом легких во время противотуберкулезной терапии .....	46
Султанов С.А. Применение XpertXpress SARS-CoV-2 в диагностике новой коронавирусной инфекции у больных туберкулезом .....	48
Чесалина Я.О. Малоинвазивная диагностика периферических образований легких с применением вспомогательных навигационных методик .....	50

#### IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Адамовская Е.Н. Клинико-функциональная характеристика пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких .....	52
Аитова Я.А., Мушкин М.А. Результаты двухлетнего мониторинга инфекций области хирургического вмешательства при хронических инфекционных поражениях позвоночника .....	54
Анисимова А.И. Особенности клинико-рентгенологической характеристики диссеминированных процессов микобактериальной инфекции (туберкулеза и микобактериозов) .....	56
Демидков И.Н., Ароян А.Р. Формы туберкулеза у лиц с различными стадиями, вариантами и фенотипами хронической обструктивной болезни легких .....	58
Евсеев П.Ю. К вопросу о патоморфологических особенностях хронического аспергиллеза у больных деструктивным туберкулезом легких .....	60
Михайлова О.В. Особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в зависимости от вида лекарственной чувствительности возбудителя .....	62
Османова Р.Р., Гасымов И.А., Алиева Г.Р. Клиническая характеристика эозинофильного фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с туберкулезом легких .....	64
Саргсян А.П. Особенности нетуберкулезного микобактериоза, вызванного быстро- и медленно растущими микобактериями .....	67
Ураксина М.В., Еременко Е.П. Спектр лекарственной устойчивости у впервые выявленных пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза легких .....	70
Шишкина Е.Р., Эргешева Л.А., Егорова А.Д., Гордеева О.М. Туберкулез легких и COVID-19 .....	72
Шорохова В.А. Состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулезом легких до начала лечения .....	74
Щепихин Е.И. Тяжесть саркоидоза и сосудистая коморбидность: есть ли связь? .....	77
Эргешева Л.А., Шишкина Е.Р. Влияние COVID-19 на респираторную систему .....	79

#### V. ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Авчинко В.П. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов химиотерапии в мужской когорте пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом .....	83
Ахмедова А.З. Применение программ физической легочной реабилитации у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 .....	86
Евдокимова Н.Е. Анализ эффективности и исходов химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипов <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в Республике Саха (Якутия) .....	89
Исмаилова А.С. Особенности факторов, влияющих на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом .....	92
Карпушин А.А., Кач С.Г. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения туберкулезных и неспецифических спондилитов грудного отдела позвоночника из комбинированных передне-боковых и задне-переднего доступов .....	95
Макарова Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом в стационаре на дому .....	97
Полякова А.С. Коррекция гипотензивной терапии у пациентов с туберкулезом легких и сахарным диабетом .....	100
Солоха А.А. Решение проблемы сенсоневральной тугоухости при лечении туберкулеза с применением аминогликозидов и полипептидов .....	101
Тарасов Р.В. Результаты коррекции медиастинальной легочной грыжи у больных распространенным осложненным деструктивным туберкулезом легких .....	103
Тихонов А.М. Эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у впервые выявленных и ранее леченных больных .....	105
Химова Е.С. Эффективность и безопасность применения деламанида в лечении пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019–2021 гг. ....	106
Чумоватов Н.В. Эффективность применения никотин-заместительной терапии в комплексном лечении туберкулеза легких среди курильщиков .....	108

## VI. ВОПРОСЫ ФТИЗИОПЕДИАТРИИ

<i>Аджаблаева Д.Н.</i> Качество жизни детей из семейных очагов туберкулеза и из сочетанных очагов туберкулеза и COVID-19 .....	111
<i>Ароян А.Р.</i> Влияние эпидемиологического фактора на развитие туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста .....	113
<i>Зубкова Е.В., Зинкевич В.А.</i> Роль патологии гепатобилиарной системы в структуре побочных эффектов противотуберкулезной терапии и в развитии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей .....	115
<i>Крушинская Е.А.</i> Оценка переносимости химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза у подростков .....	117
<i>Малышева А.Ю., Бармин Д.Б.</i> Использование алгоритмического языка ДРАКОН как образовательной технологии в детской фтизиатрии .....	119
<i>Мотов И.Ю.</i> Побочное действие противотуберкулезных препаратов при проведении лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей .....	121
<i>Пискунова О.А.</i> Мониторинг кардиотоксического действия бедаквилина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза .....	124
<i>Хамчиева Л.Н.</i> Особенности оказания фтизиатрической помощи детям с инвалидностью .....	126
<i>Хитева А.Ю.</i> Уровень витамина D и дефензинов $\beta_1$ и $\beta_2$ у детей и подростков в зависимости от распространенности туберкулезного процесса .....	129

# I. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВО ФТИЗИАТРИИ

## ГЕТЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ФТОРХИНОЛОНАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Киселева Е.А., Андреевская С.Н.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-6-8

### Введение

Фторхинолоны (ФХ) – синтетические антибактериальные препараты широкого спектра действия, являются одними из основных препаратов, используемых для химиотерапии больных туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ). Главной мишенью действия ФХ является бактериальная АТФ-зависимая ДНК-топоизомераза II типа (ДНК-гираза), катализирующая образование суперспирали ДНК. Фермент состоит из двух субъединиц – А, являющейся носителем активного сайта «разрыва» соединения, и В, способствующей гидролизу АТФ, кодируемых у микобактерий туберкулеза (МБТ) генами *gyrA* и *gyrB* соответственно. Важнейшей областью, мутации в которой определяют устойчивость к ФХ, обозначаемой QRDR, являются регионы генов *gyrA* протяженностью 320 п.н. и *gyrB* протяженностью 375 п.н. По данным зарубежной литературы, мутации на участке QRDR гена *gyrA* обуславливают фенотипическую устойчивость к ФХ в 45–85% случаев и главным образом сгруппированы на месте кодонов 90, 91 и 94 при относительно часто встречаемом Asp94 (варианты: Asp94Gly, Asp94Ala, Asp94Tyr, Asp94Asn, Asp94His). Изучение особенностей формирования устойчивости к ФХ является актуальной задачей и позволит совершенствовать мероприятия по контролю за МЛУ ТБ.

**Цель исследования:** изучить случаи гетерорезистентности к левофлоксацину у больных ТБ легких как маркера формирования устойчивости возбудителя к ФХ.



### Материалы и методы

Исследован диагностический материал от больных ТБ легких, полученный в 2011–2019 гг. в ФГБНУ «ЦНИИТ». Определение генотипической лекарственной устойчивости (ЛУ) к ФХ проводили или с использованием микрочиповой технологии с набором «ТБ-БИОЧИП-2» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) для образцов, полученных в период с 2011 по август 2015 г., или с использованием набора «Амплитуб-FQ-PB» («Синтол», Россия) для образцов, полученных в период с сентября 2015 по 2019 г. Обе процедуры осуществляли согласно инструкциям производителей. Определение фенотипической чувствительности к левофлоксацину проводили модифицированным методом пропорций в системе VASTEC MGIT 960 (BD, США) согласно рекомендациям производителя.

### Результаты

Из исследованного в 2011–2019 гг. диагностического материала, выделенного от 2836 больных ТБ легких, у 55 (1,94%, 95% ДИ 1,49–2,52%) больных результаты определения генотипической устойчивости к ФХ различались в динамике.

У 35 пациентов при исследовании диагностического материала в процессе химиотерапии выделялись МБТ с различной структурой *gyrA*. Из них в 22 случаях в разных образцах, выделенных от больного, детектировали МБТ как с диким типом *gyrA*, так и с мутантным. Причем у 15 больных были выделены как МБТ с WT *gyrA*, так и МБТ с единичными мутациями (преимущественно *gyrA*94\_Asp- > Gly, 9/15), а у 7 больных кроме МБТ с WT *gyrA* были выделены

МБТ с множественными мутациями. В последнем случае у 3 из 7 больных было доказано сосуществование двух разных пулов МБТ с единичными мутациями, а не одного пула со сдвоенной мутацией в *gyrA*, т.к. в динамике выделялись образцы и с единичной мутацией. Для 4 из 7 случаев наличие 2 пулов с единичными мутациями или одного со сдвоенной мутацией в *gyrA* доказано не было.

Также в 13 случаях в разных образцах, выделенных от одного больного, встречались разные единичные мутации (8 из 13) или чередовались образцы со сдвоенными мутациями и с единичной мутацией (5 из 13).

В 15 случаях в одном образце (для исследования был доступен единственный образец от каждого больного) нами были зафиксированы двойные мутации. Как правило, это была одна из двух наиболее часто встречающихся мутаций (*gyrA94\_Asp- > Gly* или *gyrA90\_Ala- > Val*) в комбинации с одной из редких мутаций (9 из 15 случаев) или в 5 из 15 случаев одновременно выявлялись две редкие мутации (причем только сочетание *gyrA91\_Ser- > Pro* + *gyrA94\_Asp- > Ala*). МБТ с двумя наиболее распространенными мутациями (*gyrA94\_Asp- > Gly* или *gyrA90\_Ala- > Val*) были выделены только от одного больного. Во всех 15 случаях при повторных постановках ПЦР с ДНК, выделенной из диагностического образца, наличие двух мутаций повторялось, что могло говорить о том, что от одного больного выделялся или один пул МБТ, в геноме которого была сдвоенная мутация на уровне *gyrA*, или выделялось 2 пула, каждый со своей единичной мутацией в *gyrA*, которые были представлены в одном образце в равных долях. Материал был получен однократно, поэтому было невозможно изучить признак в динамике.

Еще в 5 случаях гетерорезистентность была выявлена при проверке случаев несовпадения результатов фенотипической и генотипической устойчивости (в диагностическом образце выявляли ДНК МБТ с мутациями в *gyrA*, а полученная из образца культура МБТ была фенотипически чувствительной к левофлоксацину и наоборот). В этом случае многократно (до 8 раз) переставляли ПЦР-тест из имеющейся ДНК, а также перевыделяли ДНК из диагностического образца и вновь определяли мутации. Во всех пяти случаях в серии постановок ПЦР-теста были получены разные результаты: выявлялись то WT *gyrA*, то *gyrA* с единичной мутацией, то в одном случае с двойной мутацией. Полученные результаты доказывали наличие в одном диагностическом образце смешанной популяции МБТ.

Таким образом, было показано, что у одного пациента могло существовать от 2 до 4 пулов МБТ с разной структурой *gyrA*. Чаще всего смешанные популяции были представлены двумя пулами МБТ (46 из 55 – 83,64%, если включить в анализ 15 случаев со сдвоенными мутациями с недоказанной принадлежностью к двум разным пулам), 19 из 46 были представлены смесью МБТ с WT *gyrA* и МБТ с единичными мутациями в *gyrA*. В остальных случаях (27 пациентов из 46) 2 пула МБТ представляли собой смесь двух мутантных вариантов *gyrA*.

В 7 случаях популяция МБТ была представлена тремя пулами МБТ с разной структурой *gyrA*. В 6 случаях один из пулов был с WT *gyrA* и два – с различными мутациями в *gyrA*, и в одном случае все три пула МБТ были с мутациями в *gyrA*. Наличие трех пулов МБТ с разной структурой *gyrA* в 5 из 7 случаев было доказано наблюдениями в динамике. От 3 пациентов в разные сроки обследования были выделены МБТ с WT *gyrA*, с единичными и двойными мутациями в *gyrA*. В одном случае во время первого исследования от больного был получен диагностический материал, в котором выявлялись одновременно две разные мутации в 94 кодоне *gyrA* (что уже само по себе подразумевает два разных пула) и мутация в *gyrA90\_Ala- > Val* кодоне *gyrA*, а на следующем обследовании – только в *gyrA\_90Ala- > Val* кодоне. Еще в одном случае из одного образца с несовпадавшими результатами определения генотипической и фенотипической ЛУ при многократной перестановке аллель-специфической ПЦР из одного образца 4 раза был детектирован WT *gyrA*, 2 раза – *gyrA94\_Asp- > Tyr*, 2 раза – *gyrA90\_Ala- > Val*, и два раза – сдвоенная мутация *gyrA90\_Ala- > Val* и *gyrA94\_Asp- > Tyr*. Еще два случая существования трех пулов МБТ с разной структурой *gyrA* у одного пациента нельзя было считать абсолютно доказанными, т.к. в этих случаях ПЦР многократно не переставляли.

У двух пациентов можно было предположить наличие 4 пулов МБТ с разной структурой *gyrA*, когда из 2 образцов диагностического материала были выделены в одном случае чувствительные МБТ, в другом случае выявлены 3 мутации в *gyrA*. Так как сложно предположить, что в результате независимых последовательных процессов спонтанного мутагенеза возникнет сразу три мутации в одном участке гена, логично предположить существование трёх независимых пулов МБТ с разными мутациями.

Как правило, смешанные популяции МБТ выделяли от ранее леченых (РЛ) больных

(40 из 55 – 72,73%, 95% ДИ 59,77–82,72%), в основном это были МЛУ МБТ (45 из 55 – 81,82%, 95% ДИ 69,67–89,81%). Но в 2 из 55 случаях смешанные изоляты были выделены от впервые выявленных больных, и оба были устойчивы только к левофлоксацину. Еще один устойчивый к левофлоксацину изолят был выделен от РЛ больного.

### **Заключение**

Таким образом, выявление смешанных по генотипическим маркерам чувствительности к ФХ популяций указывает на то, что в современной популяции МБТ идет активное формирование устойчивости к ФХ, как правило, у РЛ больных с МЛУ ТБ.

---

**Киселева Екатерина Андреевна**, лаборант-исследователь, отдел микробиологии,  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (499) 785-90-91  
E-mail: ekaterinka\_kiseleva@mail.ru

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ИНАКТИВАЦИИ *in vitro* *Mycobacterium tuberculosis* И SARS-CoV-2

Ловцова Д.И.<sup>1</sup>, Маршалл В.К.<sup>1</sup>, Бредихин Д.А.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. Никонов С.Д.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-9-10

## Введение

Проблема лечения инфекций органов дыхания бактериальной и вирусной этиологии всегда актуальна для человечества. По данным ВОЗ, в 2019 г., до начала пандемии COVID-19, во всем мире заболели туберкулезом (ТБ) около 7 млн человек, среди которых выявлено больше 200 000 больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ). С 2019 г. возникло резкое глобальное обострение проблемы респираторных инфекций в связи с появлением нового пандемического вируса SARS-CoV-2.

По последним данным ВОЗ, число заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 превысило 450 млн, из которых умерло более 6 млн человек. Достигнутый среди переболевших COVID-19 и вакцинированных лиц коллективный иммунитет не превысил 64,4% (стопкоронавирус.рф), что обрекает социум на дальнейшую глобальную циркуляцию мутирующих штаммов коронавируса, против которого пока не создано надежного этиотропного лекарственного препарата. Пандемия COVID-19 привела к вынужденной самоизоляции, снижению уровня доходов, перераспределению финансовых и кадровых ресурсов из противотуберкулезных служб на борьбу с COVID-19, что впервые за истекшее десятилетие повлекло к возрастанию смертности от ТБ в 2020 г. до 1,5 млн человек и прогнозируемого прироста заболеваемости ТБ на 1 млн новых случаев в год при увеличении доли больных МЛУ ТБ.

Отсутствие специфических и надежных методов профилактики (кроме вакцинации) и этиотропного лечения респираторных инфекций, вызванных пандемическими штаммами, возрастающая потребность в преодолении лекарственной устойчивости и повышении эффективности лечения больных МЛУ ТБ определяют возросший интерес к технологии антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ), имеющей потенциал для применения на доклинических и ранних стадиях COVID-19 и для локального лечения некоторых форм ТБ легочной и внелегочной локализации.

Принцип действия АФДТ основан на возбуждении молекул фотосенсибилизатора (ФС) световой энергией в присутствии кислорода, что приводит к образованию избыточного количества реактивных форм кислорода (РОС), которые вызывают повреждение бактерий и вирусов с нарушением их размножения вследствие повреждения молекул РНК и ДНК. Важнейшим достоинством метода является отсутствие системных токсических реакций организма на ФС, так как его активация происходит только на освещаемой поверхности. При этом пики поглощения световой энергии многих ФС находятся в красной области спектра длин волн, где свет максимально проникает сквозь биологические ткани. Известно, что у микроорганизмов не развивается резистентность к АФДТ.

**Цель исследования:** в экспериментах *in vitro* оценить эффективность антимикробной ФДТ для инактивации штаммов *Mycobacterium tuberculosis* коронавируса SARS-CoV-2.

## Материалы и методы

Для АФДТ лекарственно-чувствительного штамма *M. tuberculosis* № 1043 и лекарственно-устойчивого штамма *M. tuberculosis* № 727 MDR использовали суспензию микобактерий туберкулеза (МБТ) с бактериальным числом  $3 \times 10^7$ /мл (оценивали с применением стандартной нефелометрии (Sensititre Nephelometer (TREK Diagnostic Systems), Великобритания)). Фотосенсибилизацию суспензий осуществляли внесением препарата

«Фотосенс» (НИИОПИК, г. Москва) в концентрации 5 мкг/мл с последующей инкубацией в течение 20 мин. в темноте. Затем МБТ осаждали центрифугированием (15 мин.) при относительном ускорении 14,6, ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе и из полученной суспензии по 200 мкл (6 млн МБТ) переносили в пробирки (Eppendorf, Germany), которые непрерывно облучали полупроводниковым лазером при длине волны 662 нм и мощности излучения 0,01 Вт и 0,04 Вт, восьми режимах



плотности световой дозы от 4,69 до 56,25 Дж/см<sup>2</sup> с помощью прибора «Лахта Милон» (ООО «Квалитек», г. Москва). Контрольные суспензии МБТ не инкубировали с препаратом «Фотосенс» и не облучали лазером. После воздействия АФДТ порции (по 200 мкл) суспензии МБТ высаживали на среду Левенштейна–Йенсена и инкубировали при 37 °С в темноте для определения количества жизнеспособных МБТ. Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) начинали с 3-й недели. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Нормальность распределения полученных данных оценивали по *w*-критерию Шапиро–Уилкса, данные представляли в виде средней и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), статистическую значимость различий образцов оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с поправкой по Бонферрони и принимали при  $p < 0,05$ .

Для оценки противовирусной эффективности АФДТ использован вирусный штамм RP/2020 SARS-CoV-2 из коллекции ГНЦ ВБ «Вектор». Вирус размножали в монослое клеток Vero E6. Рост клеток проведен на среде Игла MEM с добавлением 5% эмбриональной сыворотки рогатого скота и сульфата гентамицина (40 мкг/мл). Инфекционные титры коронавируса определяли через 48 часов после инфицирования. Учет результатов проводили с помощью световой микроскопии (по оценке степени цитопатического действия) и регистрации жизнеспособности клеток МТТ-анализом. В качестве ФС использовали метиленовый синий (МС), 1%-ный раствор и радахлорин (РХ) (ООО «Рада Фарма») (маточный раствор с концентрацией 3,5 мг/мл) в различных разведениях. Для ФС определяли 50%-ную ингибирующую концентрацию ( $IC_{50}$ ) для вирусной инфекционности и 50%-ную цитотоксическую концентрацию ( $CC_{50}$ ) для клеточной культуры. Все клеточные культуры инкубировали при 37 °С в термостате в темноте. Световое воздействие на вирусную суспензию и инфицированные вирусом клеточные культуры с фотосенсибилизацией и без нее осуществляли с помощью излучения лазера «Лахта Милон» ( $\lambda = 662$  нм) в течение 40 и 100 сек. при выходной мощности 300 мВт. Плотность дозы излучения составляла 16 и 40 Дж/см<sup>2</sup>.

Все исследования с инфекционным вирусным материалом выполнены в лаборатории уровня BSL3, имеющей все необходимые сертификационные документы для работы с патогенными биологическими агентами 2-й группы опасности.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонения. Статистическая значимость различий между независимыми выборками оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость определена при  $p < 0,05$ .

## Результаты

АФДТ МБТ с препаратом «Фотосенс» эффективно реализуется при плотности световой дозы 56 Дж/см<sup>2</sup>, проявляясь субтотальным ингибированием роста штамма МБТ с МЛУ (эффективность 97%) и двухнедельной задержкой роста единичных выживших 3 колоний.

АФДТ с МС и Рх обеспечивала полную инактивацию вируса SARS-CoV-2 в суспензии в заданных условиях. При этом клеточная линия Vero E6 также была полностью защищена даже через 3,5 часа после заражения вирусом SARS-CoV-2 в инфекционном титре  $10^4$  TCID<sub>50</sub>, а диапазон защитных концентраций МС и Рх составил 1,0–10,0 и 0,5–5,0 мкг/мл соответственно.

## Выводы

1. АФДТ с препаратом «Фотосенс» проявила особенно высокую эффективность *in vitro* в отношении подавления жизнедеятельности штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ, что в перспективе может найти применение для локальной санации полостей легочных каверн, эмпиемы плевры, бронхо-нодулярных свищей, ТБ бронхов, туберкулезных поражений суставов.

2. Противовирусные эффекты АФДТ с метиленовым синим и радахлорином характеризовались полной инактивацией SARS-CoV-2 в суспензии *in vitro* и подавлением репликации вируса в инфицированных клетках, реализуясь при наномолярных концентрациях ФС и низкодозном лазерном воздействии.

3. Локальные процедуры АФДТ верхних и нижних дыхательных путей могут оказаться эффективным способом индивидуальной профилактики заражения здоровых лиц коронавирусом SARS-CoV-2, а также стать вариантом лечения бессимптомных вирусносителей и пациентов на доклинической и ранней стадиях COVID-19, что может предотвратить трансформацию заболевания в тяжелую внебольничную вирусную интерстициальную пневмонию.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА *in vitro*

Немкова Е.К.

Научный руководитель: к.м.н. Белгородцев С.Н.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-11-13

### Введение

Течение и исход туберкулезной инфекции определяется взаимодействием патогена и макроорганизма, в особенности способностью последнего формировать эффективный иммунный ответ. Прежде всего, это ответ клеток макрофагальной системы (Rosenberger С.М. et al., 2004), так как макрофаги являются «профессиональными» фагоцитирующими клетками, которые захватывают микобактерии туберкулеза (МБТ) и становятся их главным клеточным резервуаром для персистенции и дальнейшего размножения. Помимо макрофагов, МБТ обнаруживаются и в других типах клеток: легочных эпителиоцитах, фиброцитах, адипоцитах. В 2013 г. МБТ были обнаружены в мезенхимальных стромальных клетках (МСК). Было показано, что МСК являются обязательным компонентом туберкулезной гранулемы и за счет продукции широкого спектра цитокинов и других низкомолекулярных соединений могут вызывать локальную иммуносупрессию или в некоторых случаях иммуностимуляцию (Das B. et al., 2013). Дальнейшие исследования показали, что МБТ обнаруживаются в МСК костного мозга даже после прохождения пациентом химиотерапии и клинического излечения. Однако роль МСК в патогенезе туберкулеза (ТБ) окончательно не ясна. Встречаются различные, часто диаметрально противоположные мнения о взаимодействии МСК и МБТ, о роли МСК в развитии иммунологических процессов, приобретении микобактериями дормантного статуса и развитии латентных форм ТБ (Neharika J. et al., 2020; Khan A. et al., 2017; Raghuvanshi S. et al., 2010).

**Цель исследования:** определить влияние МСК на выживаемость и внутриклеточный рост, а также формирование фенотипической лекарственной устойчивости МБТ.

### Материалы и методы

Для экспериментов были использованы первичные культуры перитонеальных макрофагов и костномозговые МСК от мышей линии Balb/c возрастом 4–5 мес. и массой 25–27 г. Перитонеальные макрофаги элиситировали внутрибрюшинным введением 4% альфа-глюкана, через трое суток осуществляли эвтаназию животных и лаваж перитонеальной полости. Клетки перитонеального лаважа осаждали центрифугированием при 1500 об./мин. в течение 10 мин., затем ресуспендировали в полной культуральной среде на основе IMDM с 10% FCS (SigmaAldrich, USA) без антибиотиков. Далее осуществляли подсчет количества клеток в камере Горяева и определение их жизнеспособности, после чего клетки высаживали в лунки 24-луночного планшета Linbro (Agilent, USA) в количестве 1 млн клеток на лунку в 1 мл полной культуральной среды без антибиотиков. Через 2–3 часа проводили первую смену среды с удалением неприлипшей фракции клеток.

Оставшуюся (прилипшую) фракцию, представленную однородной популяцией неактивированных макрофагов, использовали для дальнейших экспериментов.

МСК выделяли из костного мозга бедренных и большеберцовых костей мышей методом адгезии к культуральному пластику. Суспензию клеток костного мозга высаживали в культуральные флаконы площадью 115 см<sup>2</sup> в 25 мл полной культуральной среды с плотностью 500 000–700 000 клеток на см<sup>2</sup> и культивировали в условиях CO<sub>2</sub> инкубатора при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. Первая смена среды выполнялась через 3 дня и далее 2 раза в неделю, неприлипающая фракция клеток костного мозга при этом полностью удалялась, на культуральном пластике оставались прилипающие веретенновидные и звездчатые клетки, которыми зарастало дно культуральной посуды в виде монослоя к 3–4-й неделе. Фенотип МСК был подтвержден с использованием соответствующих CD-маркеров (Abcam, USA): более 90% клеток были положительны по CD73, CD90,



CD105 и отрицательны по гемопозитическому маркеру CD45. Для экспериментов использовали 3-й и 4-й пассажи клеток, которые пассировали в лунки 24-луночных планшетов с плотностью 50 000 клеток на лунку.

В качестве МБТ был использован лабораторный лекарственно-чувствительный ко всем противотуберкулезным препаратам I ряда референс-штамм *M. tuberculosis* H37Rv умеренной степени патогенности, полученный из микробиологической лаборатории ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России. Для инфицирования штамм был использован в логарифмической фазе роста. Инфицирование производили в соотношении МБТ : клетка 5 : 1.

Для определения чувствительности МБТ к противотуберкулезному препарату и формирования фенотипической лекарственной устойчивости после культивирования МСК и макрофагов с патогеном в течение одних суток к культуральной среде добавляли изониазид в концентрации 0,05 мкг/мл. В дальнейшем клетки с внутриклеточными патогенами культивировались в течение 7 суток при постоянном присутствии изониазида.

Количество МБТ в культурах оценивали через 24 часа и 7 суток после инфицирования с использованием конфокальной микроскопии и бактериологического метода. Для выполнения конфокальной микроскопии, клетки фиксировали 1%-ным раствором формалина и окрашивали флуоресцентными красителями (AuromineO-Rhodamine) согласно стандартной инструкции производителя (ELITechGroup, France). После окраски внутриклеточное содержание МБТ подсчитывали с помощью конфокального микроскопа ZeissLSM-700 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany) при увеличении 400. Для подсчета использовали сканирование лунок в режиме "tilescan". Скан клеточного поля был представлен суммой 25 квадратов со стороной 512 пикселей. Среднее количество клеток, приходящихся на одно поле, варьировало от 700 до 1500 для МСК и от 1200 до 3000 для макрофагов. Для проведения бактериологического исследования клетки снимали со дна культурального пластика с использованием скраппера, гомогенат клеток высаживали на твердую питательную среду Левенштейна-Йенсена в условиях бактериологической лаборатории. Оценку количества колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили визуально с 4-й по 10-ю неделю.

## Результаты

По данным конфокальной микроскопии, через 24 часа после инкубирования количество фагоцитированных МБТ в пересчете на 1000 клеток в клеточных культурах МСК было в 2,3 раза

меньше, чем в культурах с макрофагами. Причем это связано с меньшим количеством фагоцитарно-активных МСК, так как количество фагоцитированных микобактерий на одну клетку было одинаковым для макрофагов и МСК. Эти данные были подтверждены бактериологическим методом (табл.).

**Таблица.** Фагоцитарные показатели, динамика количества микобактерий и количества КОЕ для МСК клеток и макрофагов

Показатель		МСК + H37Rv	МФ + H37Rv
Данные конфокальной микроскопии	Количество фагоцитированных МБТ на 1000 клеток на первые сутки	8,86	20,35
	Количество МБТ на 1000 клеток на 7-е сутки	38,8	41,2
Данные бактериологического метода	Количество КОЕ через 24 часа после инфицирования	1	3
	Количество КОЕ через 7 суток после инфицирования	26	30
	Количество КОЕ через 7 суток после заражения и культивирования в присутствии изониазида 0,05 мкг/мл	4,25	13,25

КОЕ – колониеобразующие единицы

МБТ – микобактерии туберкулеза

МСК – мезенхимальные стромальные клетки

МФ – макрофаги

Таким образом, результаты этой серии экспериментов демонстрируют, что МСК обладают способностью фагоцитировать МБТ, хоть и делают это менее эффективно, чем макрофаги. Скорее всего, это связано с более низкой экспрессией рецепторов, посредством которых осуществляется фагоцитоз на не являющихся профессиональными фагоцитами МСК.

На 7-е сутки отмечено увеличение количества МБТ как в культурах МСК, так и макрофагов. Причем в МСК, по данным конфокальной микроскопии, количество МБТ увеличилось в 4,3 раза, в то время как для макрофагов прирост составил 2,02. При сравнении количества КОЕ при посадке гомогенатов клеточных культур на твердую питательную среду разница между 1-м и 2-м сроками была еще более значительна и составила 26 раз для МСК и 10 для макрофагов. Такая динамика увеличения количества МБТ может

объясняться более низкой активностью бактериолитических механизмов МСК по сравнению с макрофагами. Разница между данными конфокальной микроскопии и бактериологическим методом вполне может быть связана с тем, что дезактивированные МБТ оставались внутри клеток в нелизированном состоянии из-за малого срока, на котором осуществлялась фиксация препаратов, и подвергались флуоресцентному окрашиванию, как и активные патогены, в то время как при посеве гомогенатов клеточных культур на твердую питательную среду формирование КОЕ осуществляли только жизнеспособные МБТ.

При исследовании чувствительности к изониазиду было показано, что при культивировании в присутствии изониазида в выбранной концентрации в течение 7 суток количество жизнеспособных МБТ в МСК уменьшалось в 6,1 раза, в то время как в макрофагах – всего в 2,26 раза. То есть противотуберкулезный препарат действовал на МБТ в культуре МСК даже лучше, чем

в культуре макрофагов. В какой-то степени это можно объяснить тем, что и пролиферировали микобактерии в МСК лучше и, соответственно, бактериостатический препарат оказал более выраженное действие. В любом случае данные исследования не подтверждают формирование дормантного статуса МБТ в МСК, как это описано в большинстве литературных источников.

### **Заключение**

Таким образом, в ходе экспериментов было показано, что МСК способны фагоцитировать МБТ, но в меньшей степени, чем макрофаги. МБТ пролиферируют в МСК более активно, чем в макрофагах, что свидетельствует о менее развитых механизмах внутриклеточного лизиса МБТ. В МСК МБТ сохраняют чувствительность к изониазиду, который сдерживает внутриклеточную пролиферацию МБТ в МСК более эффективно, чем в макрофагах.

---

**Немкова Елизавета Кирилловна**, младший научный сотрудник, лабораторно-экспериментальный отдел, ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А  
Тел.: +7 (951) 27-32-447  
E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

## ВЛИЯНИЕ БЕДАКВИЛИНА И РИФАМПИЦИНА НА ПЛАСТИЧНОСТЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА

Павлова Е.Н.<sup>1</sup>

Научный руководитель: д.б.н. Ерохина М.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-14-16

### Введение

Макрофаги являются клетками врожденного иммунитета, которые не только вступают в борьбу с возбудителем, но и регулируют процесс туберкулезного воспаления. Провоспалительные макрофаги М1 секретируют такие цитокины, как IL1b и TNF- $\alpha$ , характеризуются высокой экспрессией рецепторов к IgG и оказывают провоспалительное и цитотоксическое действие. Противовоспалительные макрофаги М2 секретируют IL-10 и TGF- $\beta$  и характеризуются повышенной экспрессией таких лектиновых рецепторов, как CD206 и CD209. М2 макрофаги регулируют воспаление и участвуют в процессах ремоделирования окружающей ткани. Также М2 макрофаги способствуют персистенции в них возбудителя, в связи с чем соотношение М1/М2 макрофагов в настоящее время рассматривается в качестве важного регулятора течения воспалительного процесса при туберкулезе (ТБ). Макрофаги обладают способностью изменять свой фенотип под воздействием различных факторов микроокружения, что получило название «пластичность» макрофагов.

Так как антибактериальные препараты оказывают воздействие не только на возбудитель, но и на клетки организма больного, исследование их влияния на пластичность макрофагов является актуальной задачей. Рифампицин – один из основных антибиотиков, применяемых для лечения ТБ. Противовоспалительные свойства рифампицина известны и используются в том числе для лечения ряда аутоиммунных заболеваний. Бедаквилин – новейший из антибиотиков, введенный в клиническую практику для лечения больных лекарственно-устойчивым ТБ. Его иммуномодулирующие свойства еще не охарактеризованы.

**Цель исследования:** изучить влияние бедаквилина и рифампицина на пластичность провоспалительных макрофагов человека на разных стадиях их дифференцировки. Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

- 1) выявить изменение экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов под воздействием антибиотиков;
- 2) проанализировать влияние бедаквилина и рифампицина на уровень секреции цитокинов IL1b и IL10;
- 3) проанализировать изменение экспрессии фагоцитарных рецепторов и фагоцитарной активности под воздействием противотуберкулезных препаратов.

### Материалы и методы

В качестве модели М1 макрофагов использовалась моноцитарная клеточная линия THP-1, индуцированная в макрофагальном направлении 100 нМ форболового эфира. В работе были исследованы «терапевтические» концентрации бедаквилина – 5 мкг/мл и рифампицина – 10 мкг/мл, что соответствует максимальным концентрациям, которые определяются в плазме крови больных ТБ при приеме 600 мкг рифампицина и 400 мкг бедаквилина однократно. Влияние препаратов изучали на ранние (3-и сутки) и поздние (7-е сутки) сроки макрофагальной дифференцировки. Препараты добавляли при индукции макрофа-

гальной дифференцировки совместно с форболовым эфиром, а также на 3-и и 5-е сутки дифференцировки.

Изменение профиля экспрессии генов анализировали методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio 12K Flex. Оценивали экспрессию генов провоспалительных цитокинов IL1b, IL6 и TNF- $\alpha$ , противовоспалительных цитокинов TGF- $\beta$  и IL10, а также генов фагоцитарных рецепторов – CD64 (Fc-рецептор к IgG с высокой аффинностью), CD206 (макрофагальный маннозный рецептор) и CD209 (лектиновый рецептор, присутствующий на поверхности как дендритных, так и макрофагальных клеток). Для определения относительного уровня изменения экспрессии



генов использовали метод  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ , уровни экспрессии целевых генов были нормализованы к уровню экспрессии гена домашнего хозяйства B2M.

Для количественного определения уровня секретируемых цитокинов IL1b и IL10 использовали набор MILLIPLEX MAP Human Cytokine / Chemokine Magnetic Bead Panel. Количественный анализ концентрации секретируемых в среду цитокинов был выполнен на мультиплексном анализаторе MagPlex Lumines. Для анализа фагоцитарной активности макрофагов использовали карбоксилатные латексные частицы Fluoresbrite® YO (Polyscience) диаметром 1,00 мкм, опсонизированные человеческим IgG или маннозой в соответствии с описанным ранее протоколом. Провоспалительные макрофаги на 3-и и 7-е сутки дифференцировки инкубировали с частицами в течение 3 часов в культуральной среде без сыворотки, клетки открепляли от подложки с помощью 25 мМ ЭДТА и анализировали на проточном цитометре CytoFlex, записывая 30 000 событий. Фагоцитарную активность клеток оценивали по медиане интенсивности флуоресценции латексных частиц, возбуждаемых синим лазером (488 нм).

## Результаты

### Влияние бедаквилина и рифампицина на секрецию и экспрессию генов про- и противовоспалительных цитокинов

Под воздействием терапевтической концентрации рифампицина наблюдается снижение экспрессии генов таких провоспалительных цитокинов, как IL1b, IL6 и TNF- $\alpha$  на всех исследуемых сроках макрофагальной дифференцировки, что подтверждает противовоспалительные эффекты рифампицина. Бедаквилин снижает уровень IL1b на ранних сроках макрофагальной дифференцировки, но на 7-е сутки уровень экспрессии IL6 и TNF- $\alpha$  существенно увеличивается по сравнению с контролем. На ранних этапах макрофагальной дифференцировки под воздействием рифампицина незначительно увеличивается уровень экспрессии TGF- $\beta$  и снижается уровень экспрессии IL10, а под воздействием бедаквилина, напротив, снижается уровень TGF- $\beta$  и повышается уровень экспрессии IL10. На 7-е сутки макрофагальной дифференцировки уровень экспрессии гена IL10 увеличивается почти в 3 раза под воздействием бедаквилина. В свою очередь рифампицин не оказывает влияния на уровень экспрессии IL10 или TGF- $\beta$  на поздних сроках дифференцировки. В процессе макрофагальной дифференцировки M1 макро-

фагов между 3-ми и 7-ми сутками увеличивается уровень секреции как IL1b в 2 раза (с 243,23 до 540,33 пг/мл), так и IL10 в 4,5 раза (с 16,29 до 73,5 пг/мл). Под воздействием рифампицина уровень секретируемого IL1b снижается по сравнению с контролем на всех сроках макрофагальной дифференцировки, что совпадает с данными об изменении экспрессии гена данного цитокина. Уровень IL1b под воздействием бедаквилина ниже, чем в контроле на всех сроках дифференцировки, но на ранних сроках уровень секреции значительно ниже (в 2,4 раза по сравнению с контролем), чем на позднем сроке (в 1,3 раза по сравнению с контролем). Количество IL10 под воздействием рифампицина снижено по сравнению с контролем на раннем сроке дифференцировки и не отличается от контроля на позднем сроке дифференцировки. Данные о секреции этого цитокина совпадают с данными об изменении уровня экспрессии его гена. Это позволяет заключить, что рифампицин не оказывает влияния ни на экспрессию, ни на секрецию IL10 при формировании зрелого фенотипа M1 макрофагов. В то же время под воздействием бедаквилина к 7-м суткам макрофагальной дифференцировки увеличивается уровень экспрессии и секреции IL10.

### Влияние бедаквилина и рифампицина на экспрессию фагоцитарных рецепторов и активность рецепторного фагоцитоза

В зависимости от поляризации макрофагов будут преобладать разные рецепторы фагоцитоза: в M1 макрофагах – CD64, в M2 – CD206 и CD209. В выбранной нами модели макрофагальной дифференцировки M1 макрофаги характеризуются крайне низким уровнем экспрессии маннозного рецептора CD206 по сравнению с другим лектиновым рецептором – CD209, присутствующим на поверхности как макрофагальных, так и дендритных клеток. В выбранной экспериментальной модели нам не удалось обнаружить изменения уровня экспрессии гена CD206 под воздействием исследуемых препаратов. В то же время на ранних этапах макрофагальной дифференцировки бедаквилин значительно увеличивает уровни экспрессии CD64 (более чем в 3,5 раза) и CD209 (более чем в 5 раз). На поздних сроках макрофагальной дифференцировки сохраняется повышенный уровень экспрессии данных рецепторов относительно контроля, но в гораздо меньшей степени. Это позволяет предположить, что под воздействием бедаквилина должна возрастать активность рецепторного фагоцитоза. Действительно, анализ фагоцитарной активности макро-

фагов показал, что бедаквилин усиливает фагоцитоз IgG-опсонизированных латексных частиц на ранних сроках макрофагальной дифференцировки, а на поздних сроках сохраняется повышенная активность фагоцитоза через Fc рецепторы к IgG, но при этом также достоверно увеличивается активность фагоцитоза опсонизированных маннозой частиц. Таким образом, при формировании зрелого фенотипа провоспалительных макрофагов бедаквилин активирует рецепторный фагоцитоз.

### Заключение

Таким образом, на поздних стадиях макрофагальной дифференцировки эффекты рифампицина и бедаквилина различаются: рифампицин снижает уровень экспрессии TNF- $\alpha$  и IL6, а бедаквилин, напротив, значительно увеличивает их экспрессию по сравнению с контролем. Также

было выявлено, что бедаквилин, в отличие от рифампицина, оказывает выраженное действие как на экспрессию генов фагоцитарных рецепторов CD64 и CD209, так и повышает активность рецепторного фагоцитоза. Полученные данные указывают на то, что бедаквилин и рифампицин могут оказывать значимое влияние на пластичность провоспалительных макрофагов человека. При этом обнаруженные эффекты бедаквилина зависят от стадии макрофагальной дифференцировки: если на ранней стадии наиболее выражен эффект бедаквилина на экспрессию генов фагоцитарных рецепторов, то на более поздней стадии – на увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов. Эти результаты могут иметь важное как фундаментальное, так и клиническое значение для модуляции функциональной активности провоспалительных макрофагов и требуют дальнейшего исследования не только на модели *in vitro*, но и *in vivo*.

---

**Павлова Екатерина Николаевна**, младший научный сотрудник, кафедра клеточной биологии и гистологии, биологический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1.  
Тел.: +7 (929) 032-39-96  
E-mail: guchia@gmail.ru

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЧЕК: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ремезова А.Н.<sup>1</sup>, Горелова А.А.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. Виноградова Т.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-17-18

### Введение

Проблема туберкулеза (ТБ) и по сей день является актуальной. Несмотря на то, что роль нефротуберкулеза в общем эпидемическом процессе невелика (150–250 случаев урогенитального ТБ ежегодно), данное заболевание представляет серьезную опасность для жизни больных из-за развития хронической болезни почек.

В последние годы все большие обороты набирают биомедицинские исследования, связанные с использованием мезенхимных стволовых клеток (МСК) с целью восстановления структуры и функции поврежденных тканей, в том числе в результате туберкулезного поражения. Такой неподдельный интерес к МСК обусловлен широким спектром их свойств. В частности, особое внимание приковано к способности мезенхимных клеток мигрировать в очаг воспаления при системном введении, дифференцироваться в различные типы клеток, стимулировать регенеративные процессы, оказывать иммуномодулирующее и нефропротективное действие, что подтверждено в ряде экспериментальных и клинических исследований.

**Цель исследования:** на модели ТБ почки кролика сравнить эффективность противотуберкулезной терапии с применением МСК и без их применения.

### Материалы и методы

В нашем исследовании туберкулезное поражение почки было смоделировано на 18 кроликах. Процесс моделирования осуществлялся посредством инокуляции инфекта (*M. tuberculosis* H37Rv в дозе  $10^{-6}$  микробных клеток / 0,2 мл) путем тонкоигльной пункции коркового слоя почечной паренхимы нижнего полюса левой почки с применением ультразвукового (УЗ) контроля через миниинвазивный хирургический доступ. Затем лабораторные животные были разделены на 3 группы: 1-я группа (n = 6) – контроль заражения; 2-я группа (n = 6) – лечение с применением противотуберкулезной терапии (ПТТ): изониазид (10 мг/кг подкожно), этамбутол (перорально 20 мг/кг) и пиразинамид (перорально 20 мг/кг); 3-я группа (n = 6) – лечение ПТТ + МСК. Введение противотуберкулезных препаратов начиналось через 30 дней от момента заражения при положительных результатах кожной пробы («Диаскинтест®») с учетом спектра лекарственной чувствительности микобактерий.

Введение МСК в кровоток в концентрации 5 млн/мл кроликам 3-й группы осуществлялось однократно через 2 месяца химиотерапии.



Общий период наблюдения составил 6 месяцев. Осуществлялся ежедневный мониторинг модельных животных с оценкой состояния шерстяного покрова, потребления кормов, двигательной активности. Один раз в месяц выполнялось биохимическое исследование периферической крови с оценкой уровня альбумина, креатинина, церрулоплазмينا, эластазы, металлопротеиназ 1-го и 3-го типов (ММП-1, ММП-3), тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП-1). После эвтаназии выполнялось гистологическое исследование тканей почки.

### Результаты

Данные биохимических исследований наиболее наглядно были представлены на примере показателей воспалительного ответа в 3-й группе. Отмечались снижение показателей креатинина и церрулоплазмينا и рост уровня альбумина, что свидетельствовало о снижении остроты воспалительного процесса.

Величина большинства маркеров ремоделирования на всех сроках исследования не отличалась от референтного уровня. Однако с учетом направленности изменений маркеров ремоделирования

лирования (ММП-1, ММП-3, ТИМП-1, эластазы) между собой и относительно показателей воспалительного ответа можно предполагать наличие фибротического процесса в почках на фоне снижения остроты воспалительной реакции, наиболее выраженного в группе с применением МСК.

По данным гистологического исследования в 1-й группе морфологическая картина представляла собой туберкулезное поражение с распадом. При окраске по Цилю–Нильсену в зонах некроза определялись скопления фуксин-положительных палочек, что свидетельствовало об активном туберкулезном процессе.

У кроликов, получивших трехмесячный курс ПТТ, специфическое воспаление в ткани почки было представлено очагами массивной макрофагальной инфильтрации, единичными гигантскими клетками, выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и мелкими очагами некроза. При окраске по Цилю–Нильсену в зонах некроза определялись единичные кислотоустойчивые палочки. Окраска методом Ван-Гизона обнаруживала начальные признаки формирования соединитель-

ной ткани, при этом зрелой соединительной ткани выявлено не было.

При подключении к этиотропной терапии МСК морфологическая картина отличалась выраженным ангиоматозом и продуктивным характером инфильтрации с сохранением в центральной части участков скопления макрофагов. При окраске методом Ван-Гизона было зарегистрировано формирование зрелой, волокнистой соединительной ткани на месте очагов некроза. При окраске по Цилю–Нильсену определялись кислотоустойчивые палочки.

### **Заключение**

Результаты морфологических и биохимических исследований свидетельствовали об ускорении процессов репарации поврежденной ТБ ткани почки при системном введении МСК на фоне ПТТ терапии. Полученные данные дают большие надежды на эффективность применения МСК в комплексной терапии туберкулезного поражения почки.

## БИОДЕГРАДАЦИЯ НАНОЧАСТИЦ АЛМАЗА В МАКРОФАГАХ ЧЕЛОВЕКА

Тарасова Е.К.<sup>1</sup>, Масютин А.Г.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.б.н. Ерохина М.В.<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-19-21

### Введение

Увеличение частоты встречаемости случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ) ставит перед современной наукой задачу создания новых лекарственных препаратов, способных повысить эффективность проводимой химиотерапии при ТБ легких. Данная задача может решиться с помощью методов нанотехнологий, которые позволяют создавать так называемые «наноносители» – наночастицы (НЧ), размер которых не превышает 100 нм. НЧ способны адресно транспортировать лекарственные средства в пораженные ткани и органы. Среди множества известных наноматериалов углеродные НЧ выглядят наиболее перспективными для этих целей. Они обладают высокой биологической совместимостью с тканями и клетками организма человека и не оказывают на них токсического эффекта. Такими НЧ являются НЧ алмаза.

Наноалмазы представляют собой округлую слоистую структуру, внутренняя часть которой представлена собственно алмазом. Алмаз, в свою очередь, покрыт графитоподобной оболочкой, которую можно модифицировать химически. Высокая лабильность свойств поверхности и ее большая площадь, а также собственная тропность НЧ алмаза к легким позволяет рассматривать их в качестве многообещающего носителя лекарственных средств, применяющихся в терапии ТБ. Однако остаются открытыми вопросы о судьбе НЧ, оказавшихся внутри организма, а именно, имеет ли место некий механизм биологической деградации НЧ, наносит ли продолжительная инкубация НЧ вред клеткам.

Говоря о биодеградации НЧ, стоит отметить, что существуют два подхода к ее изучению. Первый заключается в анализе реакции клеток на НЧ, в ходе которого акцент делается на оценку активации лизосомного компартмента и образования активных форм кислорода (АФК). Данный подход позволяет сделать вывод о клеточных механизмах, опосредующих биодеградацию наноалмазов. Второй подход заключается в анализе самих НЧ, который подразумевает оценку их морфологических и химических изменений (размер, степень окисления и др.). Второй подход раскрывает механизмы элиминации НЧ клетками через анализ характера изменений НЧ. Также он дает возможность оценить эффективность самой элиминации и на основе этого предсказать дальнейшую судьбу НЧ.

Следует отметить, что немногочисленные работы по выявлению путей деградации НЧ алмаза были проведены в микропробирках, исследования деградации наноалмазов в нейтрофилах или макрофагах ранее не проводились.

**Цель исследования:** анализ вне- и внутриклеточной деградации НЧ алмаза макрофагами человека в модели *in vitro*. Для этого были поставлены следующие задачи:

- 1) охарактеризовать нативный наноматериал,
- 2) проанализировать локализацию НЧ в макрофагах,
- 3) провести морфологический и химический анализ НЧ после их инкубации с макрофагами.

### Материалы и методы

В работе использовались НЧ алмаза, произведенные методом детонационного синтеза. Наноматериал представлял собой непрозрачную водную суспензию однородного, голубовато-серого цвета. Изначальная концентрация составляла 4 мг/мл. В качестве модельного объекта в работе использовалась клеточная линия ТНР-1. Макрофагальная дифференцировка клеток проводилась на покровных стеклах

и в культуральных флаконах под действием  $10^{-7}$  М форболового эфира. На третьи сутки дифференцировки в ростовую среду добавляли суспензию наноалмазов (50 мкг/мл). Общий срок инкубации клеток с НЧ составлял 10 суток. После этого проводился отбор культуральной среды, кондиционированной клетками и содержащей непоглощенные НЧ. Клетки, содержащие поглощенные НЧ, были подвергнуты лизису для извлечения и анализа НЧ.



Критериями оценки деградации наноматериала служили общая морфология, элементный состав, структура кристаллической решетки. Для оценки морфологии НЧ применялась трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) в стандартном и аналитическом вариантах. Элементный состав определяли методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии и инфракрасной спектроскопии, а структура кристаллической решетки определялась методами дифракции электронов и рамановской спектроскопии.

Для электронной микроскопии, образцы клеток фиксировали 2,5%-ным раствором глутарового альдегида, дофиксировали раствором 1%-ного тетраоксида осмия ( $\text{OsO}_4$ ), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Leica (Japan). Исследование ультраструктуры НЧ проводили, нанося каплю суспензии НЧ на медные сеточки, покрытые формваровой пленкой. Далее образцы высушивали и исследовали под электронным микроскопом.

Для рамановской спектроскопии образцы НЧ обезвоживались в 96-градусном этиловом спирте, после чего суспензия наносилась на покрытое фольгой предметное стекло. Препарат исследовали под рамановским спектрометром.

## Результаты

Для характеристики размеров НЧ проводилась оценка 50 индивидуальных НЧ алмаза. Такое небольшое число рассмотренных объектов объяснялось техническими ограничениями микроскопа. Диаметр НЧ варьировал от 3 до 10 нм. Для подтверждения природы НЧ, изученных на микрофотографиях, использовался метод дифракции электронов. Полученные электронограммы демонстрировали характерную для НЧ алмаза дифракционную картину.

На микрофотографиях ультратонких срезов клеток, полученных с помощью ТЭМ, внутри клеток можно было различить электронно-плотные скопления наноалмазов. Внутри клеток наноалмазы локализовались внутри фагосом разного размера. Визуально морфология НЧ в фагосомах не отличалась от морфологии интактных частиц.

Непоглощенные НЧ алмаза, находившиеся во внеклеточной среде и подвергавшиеся внеклеточному воздействию синтезируемых клетками окислителей, также не имели видимых морфологических отличий от нативных НЧ.

С помощью метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии были получены данные об элементном составе НЧ алмаза: изучались контрольные образцы, образцы, выде-

ленные из внеклеточной среды и клеточного лизата. Данный метод заключался в возбуждении атомов материала пучком электронов, которые затем испускали уникальное для каждого элемента рентгеновское излучение, что позволяло количественно изучить элементный состав образца. Исходное содержание кислорода в контрольных образцах составляло 1,3%. Было показано, что в образцах наноалмазов, выделенных из клеточного лизата, содержание кислорода повышено в 2,22 раза (2,89% кислорода в образце) по сравнению с контролем. В НЧ алмаза, выделенных из внеклеточной среды, содержание кислорода было повышено уже в 4,45 раза (5,79% кислорода в образце). Это свидетельствовало об увеличении количества кислорода в НЧ, претерпевших инкубацию с клетками, возможно за счет окисления поверхности и появления на ней кислородсодержащих функциональных групп.

Метод рамановской спектроскопии позволил уточнить характер и природу химических связей в материале. Так, было достоверно показано повышение количества дефектов в кристаллической решетке наноалмазов, претерпевших воздействие клеточных и внеклеточных окислителей, в 1,65 раза. Это может означать, что окислители макрофагов способны до определенной степени разрушать связи между атомами в кристаллической решетке НЧ, что может способствовать их дальнейшей деградации.

Методами инфракрасной спектроскопии, суть которых заключается в анализе взаимодействия инфракрасного излучения с образцом, было показано, что в образцах внеклеточных наноалмазов изменялось количество присутствующих в частице функциональных химических групп. В экспериментальных НЧ возрастало число кислородсодержащих функциональных групп и связанной воды, повышалось количество ненасыщенных связей между атомами углерода, снижалось число свободных алкильных групп и снижалось число алмазных связей. Это подтверждало и закрепляло выводы, которые были сделаны на основе данных, полученных другими методами – НЧ алмаза действительно изменяются химически и структурно под действием активных веществ макрофагов.

## Выводы

Химические и структурные изменения НЧ алмаза показывают, что их разрушение макрофагами принципиально возможно. Причем наблюдаются как внеклеточный путь разрушения – окисление и повышение дефектности, так

и потенциально внутриклеточный, связанный с действием лизосомальных ферментов.

Практическая важность данной работы состоит в том, что показаны два основных пути деградации НЧ алмаза макрофагами, так как эти клетки в первую очередь контактируют с НЧ. При оценке текущих тенденций к увеличению производства НЧ, в том числе и углеродных, полученные результаты имеют как фундаментальное, так и прикладное значение и демонстрируют потенциальную возможность разрушения НЧ алмаза

макрофагами человека. В условиях организма предполагается их применение для адресной доставки лекарств в клетки легких, имеющих высокую тропность к наноалмазам. Полученные результаты показали, что в макрофагах человека есть механизмы, которые будут способствовать «утилизации» НЧ после их накопления в клетках, что в совокупности с нетоксичностью данного наноматериала повышает их привлекательность для использования в наномедицине и, в частности, при ТБ легких.

---

**Тарасова Екатерина Константиновна**, магистр, младший научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (968) 531-15-24  
E-mail: Shalioto6@gmail.com

## II. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

### АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Геворгян Л.Г.<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> ГНО «Национальный центр пульмонологии», г. Абовян, Армения

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-22-23

#### Введение

Туберкулез (ТБ) остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в мире. Согласно Глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ТБ в 2018 г. ТБ заболели около 10 млн человек, из которых 0,8 млн были инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ТБ является одной из 10 основных причин смерти во всем мире, ведущей причиной смерти от одного инфекционного агента и наиболее частой причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных больных. В 2018 г. среди ВИЧ-инфицированных зарегистрирована 251 000 случаев смертельных исходов от ТБ. Для успешного лечения ТБ и снижения смертности при ВИЧ-ассоциированном ТБ антиретровирусная терапия (АРТ) является решающим фактором. В Армении с 2008 по 2019 г. распространенность ВИЧ-инфицированных среди всех больных ТБ увеличилась на 6,9%. В 2018 г. насчитывалось около 3500 ВИЧ-инфицированных. Охват тестированием на ВИЧ среди больных ТБ и охват АРТ среди ВИЧ-инфицированных больных ТБ в Армении были выше средних показателей по Европе. Однако в Армении процент успешного исхода противотуберкулезного (ПТБ) лечения у ВИЧ-инфицированных больных ТБ был достаточно низким.

**Цель исследования:** оценка связи летальных исходов с рядом факторов ПТБ лечения у ВИЧ-инфицированных больных ТБ.

#### Материалы и методы

Проведен анализ данных всех ВИЧ-инфицированных больных ТБ, зарегистрированных в Национальной Программе по ТБ с 2015 по 2019 г. В исследование были включены 320 ВИЧ-инфицированных больных с наличием легочного и внелегочного ТБ, получающих ПТБ лечение препаратами первого и второго ряда. Поскольку национальная база данных по ТБ содержит сведения обо всех эпизодах лечения, мы выбрали эпизод лечения в качестве единицы анализа, и каждый больной мог участвовать более чем в одном эпизоде исследования. Всего был проанализирован 351 эпизод лечения.

Социально-демографические и клинические характеристики были описаны с использованием пропорций для категориальных переменных

и показателей центральной тенденции (медиана, межквартильный размах (IQR)) для непрерывных переменных.

Анализ выживаемости был использован для описания наступления интересующего результата. Продолжительность рассчитывалась от даты постановки диагноза до исхода. Нескорректированный анализ проводился с использованием одномерной регрессии Кокса для каждого потенциального фактора. Переменные, значимые на уровне  $p < 0,1$  в одномерном анализе, а также ключевые демографические и клинические переменные (пол, возраст, индекс массы тела) были включены в многомерную регрессионную модель Кокса. Предположение о пропорциональном риске было проверено для каждой переменной, включенной в модель исследования.



## Результаты

Средняя продолжительность лечения до наступления летального исхода была следующей: 0,5 месяца, IQR: 0,3–5,0 для лекарственно-чувствительного/моно/полирезистентного ТБ; 2,3 месяца, IQR: 0,4–6,7 для рифампицин-устойчивого ТБ, включающего также МЛУ/ШЛУ формы. Подавляющее большинство эпизодов было у мужчин (288/82,1%) и людей в возрастной категории 31–50 лет (230/65,5%). В 82,6% эпизодов была легочная форма ТБ. В начале ПТБ лечения 86 эпизодов (24,5%) имели положительный результат микроскопического исследования материала и 132 (37,6%) – культурального исследования, 94 (26,8%) эпизода имели положительный результат Xpert MTB/RIF. Лабораторно подтвержденный ТБ был в 170 (48,4%) эпизодах, а тестирование на лекарственную чувствительность было проведено в 150 (42,7%) эпизодах, из которых 68 (45,3%) имели лекарственно-чувствительный ТБ, 22 (14,7%) – монорезистентный, 4 (2,7%) – полирезистентный, 6 (4%) – рифампицин-устойчивый, 44 (29,3%) – МЛУ и 6 (4%) – ШЛУ ТБ.

В 291 (82,9%) случае была назначена АРТ: у 83 (28,5%) – до начала ПТБ лечения, у остальных – после ее начала. АРТ не назначалась в 45 (12,8%) эпизодах, из них в 15 (4,3%) не было совпадения идентификаторов в базах данных по ТБ и ВИЧ, и предполагалось, что они не получали АРТ. Из 291 (82,9%) эпизода, получавших АРТ во время ПТБ лечения, в 22 (7,6%) случаях АРТ была прервана и не возобновлена на момент сбора данных, в 5 (1,7%) случаях АРТ была прервана с последующим возобновлением.

Успешный исход ПТБ лечения (излечение или лечение завершено) был достигнут в 196 (55,8%) эпизодах. Неблагоприятный исход лечения ТБ был зарегистрирован в 155 (44,2%) эпизодах, при этом в 85 (24,2%) эпизодах – летальный исход.

Многопараметрический анализ показал, что к числу предикторов неблагоприятных исходов ПТБ лечения относились наличие лекарственной устойчивости, низкий индекс массы тела (ИМТ), количество CD4+ ≤ 50 кл./мкл, отсутствие АРТ и наличие туберкулезного менингита.

## Заключение

Проведенный анализ выявил высокий уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных больных ТБ в Армении. Процент летальных случаев как неблагоприятного исхода ПТБ лечения составил 24,2%. Подтвержден показанный ранее во многих исследованиях сильный защитный эффект от смертельных исходов АРТ среди ВИЧ-инфицированных больных ТБ. Подтверждено положение о том, что ВИЧ-инфицированные больные ТБ с низким исходным уровнем CD4+-клеток имеют высокие показатели неблагоприятного исхода ПТБ терапии, включая летальный исход.

Диагноз туберкулезного менингита являлся риском неблагоприятного исхода ПТБ лечения. У ВИЧ-инфицированных больных диагностика туберкулезного менингита затруднена из-за атипичных клинических и лабораторных проявлений, что приводит к плохим результатам лечения.

Пациенты с рифампицин-устойчивым/МЛУ/ШЛУ формами ТБ имели более высокий риск смерти по сравнению с пациентами с лекарственно-чувствительным/моно/полирезистентным ТБ. Обнаружена высокая смертность при ВИЧ-ассоциированном ТБ при отсутствии данных о лекарственной чувствительности. Хотя многопараметрический анализ не продемонстрировал разницы между непроверенными и чувствительными случаями ТБ, высокий процент смертей может быть связан либо с не выявленной резистентностью, и соответственно с применением неподходящих схем ПТБ терапии, либо с гипердиагностикой ТБ.

Еще одним независимым фактором риска, связанным со смертью, был низкий ИМТ. Среди больных ВИЧ-ассоциированным ТБ при недостаточном весе восстановление иммунитета происходит медленно, что может повышать риск смерти.

Результаты исследования свидетельствуют о высоком уровне летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных ТБ при ПТБ терапии, несмотря на адекватный доступ к АРТ. Это требует дальнейшего улучшения ведения пациентов для установления своевременного диагноза ТБ и эффективной АРТ.

**Геворгян Лилит Геворговна**, преподаватель, кафедра фтизиатрии, врач отделения лекарственно-устойчивого туберкулеза, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци  
0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2  
ГНО «Национальный центр пульмонологии»  
2204, Республика Армения, г. Абовян, Арзнийское шоссе, д. 10  
Тел.: +374 (951) 189-06  
E-mail: tiliagevorgyan@yahoo.com

## СИТУАЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В 2019–2020 гг. В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Жаныбеков И.Ж.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н. Токтогонова А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Международная школа медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Национальный центр фтизиатрии при министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-24-25

### Введение

Несмотря на достигнутые успехи, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в Кыргызской Республике остается все еще сложной. На фоне снижения заболеваемости и смертности в стране растет число больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза (ЛУ ТБ), в первую очередь с множественной и широкой ЛУ (МЛУ/ШЛУ) возбудителя. Кыргызстан входит в число 30 стран мира с высоким бременем ТБ с МЛУ ТБ. Другой актуальной проблемой остается высокая смертность от сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ (ВОЗ, 2019). Решение указанных проблем возможно при системном подходе на основе непрерывного мониторинга динамики ЛУ ТБ. За последние годы в результате внедрения в практику фтизиатрии ряда новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (ПТП) удалось повысить эффективность лечения МЛУ ТБ (Бурмистрова И.А. и др., 2020; Эргешов А.Э., 2018; Tiberi S., Zumla A., Migliori G.B., 2019), однако проблема лекарственной устойчивости возбудителя ТБ будет и в дальнейшем сохранять высокую актуальность. По данным Глобального отчета ВОЗ (2019), в мире излечивается 85–90% случаев лекарственно-чувствительного ТБ, 59% – МЛУ ТБ и 39% случаев – ШЛУ ТБ. Для Кыргызстана целевые показатели успешного лечения МЛУ ТБ, включая ШЛУ ТБ, в рамках Программы ТБ-V на 2019 г. были установлены на уровне 65% (Программа Правительства ТБ-V на 2017–2021 гг.).

**Цель исследования:** изучить распределение зарегистрированных больных МЛУ/ШЛУ ТБ по регионам Кыргызской Республики в 2019–2020 гг. и эффективности лечения указанных больных в когорте 2017–2018 гг. в целях улучшения эпидемиологической ситуации и повышения эффективности лечения МЛУ/ШЛУ ТБ в Кыргызской Республике.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование случай-контроль с использованием данных учетно-отчетных форм Обу-08у за указанный период.

### Результаты

В 2019–2020 гг. в Кыргызской Республике МЛУ/ШЛУ ТБ был зарегистрирован у 2531 больного, в том числе в 2019 г. – у 1514, в 2020 г. – у 1017 человек. Процент снижения был равен 32,8% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ). Несмотря на пандемию COVID-19, показатель охвата лечением больных с устойчивостью возбудителя к рифампицину (РУ ТБ), а также МЛУ/ШЛУ ТБ имел тенденцию к улучшению – с 86,7% (1313 из 1514 больных в 2019 г.) до 93,2% (948 из 1017 в 2020 г.). Вместе с тем часть больных (201 в 2019 г. и 69 в 2020 г.) по разным причинам не начинали лечение.

Среди РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ больных впервые выявленные составляли 1227 человек (81,0%)

и 837 человек (86,5%), ранее леченные – 287 (19,0%) и 180 (13,5%) соответственно годам наблюдения. Легочные формы заболевания имели 1333 (88,0%) и 898 (88,3%) человек, внелегочные – 181 (12,0%) и 119 (11,7%) человек соответственно. Удельный вес женщин, заболевших РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ, составил 37,4% и 37,9% соответственно годам наблюдения.

Доля детей и подростков с РУ/МЛУ/ШЛУ возбудителя составила в 2019 г. 4,3% (65 человек), в 2020 г. – 4,3% (44 человека), при этом легочные формы были в 49,2% и 43,2% случаев, а внелегочные – в 50,8% и 56,8% соответственно. Различными тестами на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ был установлен у 1468 (97,0%) и 971 (95,0%) больного, в том числе МЛУ ТБ – у 1359 (92,6%) и 889 (91,6%), а ШЛУ ТБ – у 109 (7,4%) и 82 (8,4%) больных. Это указывает на тревожный факт: несмотря на снижение абсолютного количества больных с ШЛУ ТБ, их доля увеличилась за год на 10%. По регионам республики число больных с ШЛУ ТБ, не начав-



ших лечение в 2019 г., составило 11% (12 человек), а в 2020 г. – 18,3% (15 человек). Среди пациентов с ШЛУ ТБ впервые выявленные составили 67,0% в 2019 г. и 65,8% – в 2020 г. Проведенный анализ данных за период 2019–2020 гг. показал аналогичную с ШЛУ ТБ закономерность роста доли случаев с коинфекцией ТБ/ВИЧ с 3,3% (50 человек) до 4,7% (48 человек).

Антиретровирусную терапию (АРТ) в 2019 г. получали 82,0% (41 человек), а в 2020 г. доля таковых снизилась до 70,8% (34 человека), что, вероятно, связано с пандемией COVID-19. Следует отметить, что все пациенты, начавшие противотуберкулезное лечение, получали АРТ.

С 2017 г. в Кыргызской Республике внедрены новые режимы химиотерапии для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ (краткосрочные и индивидуальные режимы лечения). В 2017–2018 гг. эффективный курс химиотерапии в когорте пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ наблюдался в 55,2% и 61,5% случаев, с РУ/МЛУ ТБ – в 55,5% и 61,5%, с ШЛУ ТБ – в 58,0% и 52,4% случаев соответственно.

При анализе результатов отмечались высокие показатели успешности лечения РУ/МЛУ ТБ при краткосрочных (77,7–81,3%) и индивидуальных режимах химиотерапии (ИР) с использованием комбинации бедаквилин/деламанид (Bdq/Dlm) – 75,0% и 70,9% случаев. Результативность лечения ШЛУ ТБ при терапии ИР с новыми препаратами составила 74,7% и 61,3%, без их включения – 32,3% и 24,0% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 5,1 (2,9–8,9)). Самые высокие показатели эффективности лечения наблюдались у детей – 87,5% и 84,0% случаев, самые низкие – у ВИЧ-инфицированных, соответственно 0% и 37,3% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 2,3 (1,6–3,5)). Исходы «неэффективное лечение» и «умер» определялись у каждого пятого больно-

го с МЛУ/ШЛУ ТБ – 10,4 и 7,8% и 11,2 и 9,8% соответственно ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 4,1 (2,6–6,4)).

В 2017–2018 гг. в процессе лечения каждый пятый пациент (23,1% и 20,0%) прерывал лечение. Наиболее часто случаи прерывания отмечались у больных при стандартных режимах лечения – 24,9% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 2,0 (1,6–2,6)), особенно у пациентов с ШЛУ ТБ при лечении ИР без Bdq/Dlm – 32,0% ( $p = 0,031$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 2,1 (1,1–4,1)). Низкий уровень успешного лечения у больных с коинфекцией связан с высоким показателем летальности от причин, не связанных с ТБ (36,0 и 30,5%) и оторвавшихся от лечения (20,0 и 22,0%).

### Заключение

Во время пандемии COVID-19 число случаев с МЛУ/ШЛУ ТБ снизилось на 32,8% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ), при этом охват лечением данных больных имел тенденцию к улучшению – с 86,7% пациентов в 2019 г. до 93,2% в 2020 г. Дети и подростки среди всех зарегистрированных случаев ТБ составляли 4,3%. Также отмечался рост доли случаев ШЛУ ТБ – с 7,4% до 8,4% за 1 год ( $p = 0,359$ ,  $\chi^2$ ) и из них у 67,0% и 65,8% соответственно годам наблюдения диагноз установлен впервые. Высокие показатели успешности лечения РУ/МЛУ ТБ наблюдались при краткосрочных (77,7 и 81,3%) и ИР, включавших Bdq/Dlm (75,0 и 70,9%). Результативность лечения ШЛУ ТБ при терапии ИР с новыми препаратами составила 74,7 и 61,3%, без их включения – 32,3 и 24,0% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 5,1 (2,9–8,9)). Самые высокие результаты лечения наблюдались у детей и составили – 87,5 и 84,0%, самые низкие – у ВИЧ-инфицированных – 0 и 37,3% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ , ДИ = 2,3 (1,6–3,5)).

---

**Жаныбеков Илияс Жаныбекович**, ассистент, кафедра инфекционных болезней, Международная школа медицины 720065, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 7 апреля, д. 6  
Национальный центр фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики  
720064, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. им. Исы Ахунбаева, д. 90а  
Тел.: (+996) 701-555-717  
E-mail: z.iliyas@mail.ru

# АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В МЕГАПОЛИСЕ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ МИГРАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА НАБЛЮДЕНИЯ

Муртазаев Т.М., Оганезова Г.С.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-26-28

## Введение

Целью противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза (ТБ) является предупреждение новых случаев инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) и заболеваний в окружении больного. Высокая заболеваемость ТБ лиц из очагов ТБ доказывает эпидемиологическую опасность источников инфекции. В течение последних семи лет в г. Москве среди постоянного населения отмечено снижение заболеваемости ТБ в 2,3 раза и смертности – в 1,7 раза, уменьшение распространенности ТБ с бактериовыделением – в 3,8 раза (Богородская Е.М., 2019). При обследовании контактов в очагах ТБ заболевание выявляется у 13,7% лиц, у 62,4% из них через 6 и более месяцев после установления контакта. В настоящее время постоянное население г. Москвы составляет 12 800 000 человек и столько же приезжих, в основном трудовых мигрантов из стран с высоким бременем ТБ (Нечаева О.Б., 2016). Особенности работы в очагах туберкулезной инфекции в Москве в современный период являются: широкий охват обследованием и лечением контактных лиц (обследование трех кругов контактных лиц – близкого, среднего и дальнего), проведение заключительной дезинфекции в бытовых, производственных и территориальных очагах, обследование на латентную туберкулезную инфекцию с применением иммунологических проб и компьютерной томографии органов грудной клетки, активное использование картографического метода визуализации эпидемиологической обстановки в каждом конкретном очаге, тесное взаимодействие с общей лечебной сетью, поиск возможного источника инфекции, что определяет уменьшение количества очагов 1-го типа в мегаполисе (Богородская Е.М., 2019; Дитятков А.Е., Гусева Н.Н., 2013; Хулхачиев О.Б., Волошина Е.П., Ручкин К.И., 2015). В связи со снижением основных эпидемиологических показателей по ТБ в г. Москве, а также с учетом высокой плотности населения был сделан акцент на внедрение картографического метода исследования и наблюдения за очагом. Этот метод визуализации в эпидемиологии позволяет получить пространственную характеристику, прежде всего, заболеваемости, распространенности и смертности на данной территории. Анализ динамики пространственного расположения случаев заболевания или смерти показывает устойчивость эпидемиологического процесса на участках анализируемой территории, определяет ареалы инфекции (неинфекционных заболеваний), возможные связи высоких уровней заболеваемости и смертности с географическими факторами риска.

**Цель исследования:** сравнить эффективность работы в территориальном очаге туберкулезной инфекции в Москве в период с 2009 по 2021 г. с проведением анализа использования разных моделей противоэпидемических мероприятий в очаге.

## Материалы и методы

Карты очагов туберкулезной инфекции в пределах поликлинических участков, составленные при помощи программы Adobe Photoshop CS4, территориальной карты ЮАО Москвы и адресного справочника.

В качестве источников информации использованы медицинские карты амбулаторного и стационарного больного филиалов ГБУЗ МНПЦ борьбы с ТБ ДЗМ с 2009 по 2021 г. по ф. 33, ф. 8, карты диспансерного наблюде-

ния больных ф. 30, Дополнения к карте эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом ТБ «Приложение № 12 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109», карты участковой медсестры, данные ежегодных статистических отчетов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с ТБ ДЗМ» с 2001 г., данные федерального регистра больных ТБ, системы эпидемиологического мониторинга г. Москвы, отчетные таблицы, разработанные организационно-методическим отделом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с ТБ ДЗМ».



Размеры выборки исследуемых групп: с использованием картографического метода для визуализации эпидемической обстановки и пространственного анализа заболеваемости ТБ в очагах туберкулезной инфекции в исследование включен 21 очаг туберкулезной инфекции, расположенный в доме с семью корпусами.

Проведены: 1) Ретроспективное исследование эффективности работы в очагах туберкулезной инфекции с 2009 по 2021 г.

2) Сравнительное обсервационное ретроспективно-проспективное исследование:

- группа 1: выявленные в 2009–2015 гг. 14 очагов (постоянное население);
- группа 2: выявленные в 2015–2021 гг. 7 очагов (постоянное население и приезжие).

**Критерии включения:** очаги, образованные в пределах одного территориального очага (адреса) на территории г. Москвы постоянными и непостоянными жителями всех возрастов (дети, подростки, взрослые).

**Критерии невключения:** очаги, образованные по другим территориальным очагам (адресам).

Согласно Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 в очагах ТБ с целью его ранней локализации и предупреждения распространения заболевания проводятся санитарно-противоэпидемические мероприятия. В Москве с 2015 г. действует приказ ДЗ г. Москвы № 308 от 17.04.2015 г. «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по ТБ». Основным отличием работы в Москве в очагах туберкулезной инфекции с 2014 г. по сравнению с предыдущими периодами являются:

- расширение объема заключительной дезинфекции (дезинфекция подъезда);
- расширение круга контактных лиц с привлечением к обследованию среднего круга (подъезд) и дальнего круга (дом, двор) с активным проведением пробы с АТР, выявлением лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) с последующим профилактическим лечением.

## Результаты

1. В период с 2009 по 2015 г. пациенты из постоянного населения в территориальном очаге были выявлены при обращении с жалобами в ближнем,

среднем и дальнем круге контактных лиц с эпидемически опасным больным ТБ в фазе распада и бактериовыделения (всего 14 пациентов):

- 7 случаев в корпусе 1 (4 случая в 2010 г. в одном подъезде на разных этажах, 1 случай в 2011 г., 1 – в 2012 г., 1 – в 2015 г.);
- 2 случая в корпусе 6 в 2015 г. в разных подъездах;
- 2 случая в корпусе 7 в 2011 г., 2012 г. в разных подъездах;
- по 1 случаю в корп. 2 и 4 в 2013 г. и в 2014 г.

2. В период с 2016 по 2021 г. пациенты из постоянного населения в территориальном очаге были выявлены при профилактическом обследовании в дальнем круге контактных лиц с больным с ограниченным ТБ без бактериовыделения (всего 3 пациента). Все 3 пациента проживали в разных корпусах.

3. В период с 2016 по 2021 г. пациенты из приезжего населения в территориальном очаге были выявлены при обращении с жалобами в дальнем круге контактных лиц с больным распространенным ТБ с бактериовыделением (всего 4 пациента). Все 4 пациента проживали в разных корпусах.

4. ЛТИ в ближнем круге была выявлена у 1 человека, проведено лечение. ЛТИ в среднем круге была выявлена у 4 человек, проведено лечение.

5. Ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) у детей был выявлен в среднем круге контактных лиц: 2 «виража» кожных проб в 2020 г., 1 «вираж» кожных проб в 2015 г., проведено лечение.

## Выводы

1. Анализ эффективности противоэпидемических мероприятий в данном территориальном очаге туберкулезной инфекции показал значительное снижение за последние 6 лет уровня заболеваемости ТБ, в том числе эпидемически опасным ТБ.

2. С 2015 г. при профилактических мероприятиях пациенты из постоянного населения выявлялись с ограниченными формами ТБ без бактериовыделения в отличие от приезжих, выявленных с распространенным ТБ. Это диктует необходимость постоянного контроля за тремя кругами контактных лиц в очаге ТБ в Москве.

3. Активное выявление и профилактическое лечение лиц с ЛТИ среди взрослых и детей, обследование окружения по выявленной ЛТИ и РППТИ позволили предотвратить дальнейшие случаи заболевания постоянного населения и своевременно выявить больных ТБ среди приезжих.

4. Использование картографического метода дало возможность визуализировать эпидемиологическую ситуацию по ТБ на исследуемой территории.

5. Применение новой методики работы в очаге туберкулезной инфекции с примени-

ем картографического метода, расширением объема заключительной дезинфекции и расширением круга контактных лиц, выявлением и лечением ЛТИ позволило ликвидировать территориальный очаг инфекции, не прерывавшийся с 2009 г.

---

**Муртазаев Тельман Магомедгаджиевич**, и.о. зав. отделением, филиал ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом по ЮАО г. Москвы»  
115142, г. Москва, ул. Речников, д. 25  
Тел.: +7 (968) 528-29-01  
E-mail: telman.m93@mail.ru

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРИЧИН СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА В XXI ВЕКЕ

Осипов Т.В., Иванес И.И.

Научный руководитель: д.м.н. проф. Яворский К.М.

Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемицану», г. Кишинёв, Молдова

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-29-30

### Введение

Показатель смертности является одним из основных критериев оценки эпидемиологической обстановки по туберкулезу (ТБ). В последние годы эпидемиологическая ситуация по ТБ значительно улучшилась. В 2001 г., когда в Молдове была внедрена стратегия ДOTS, смертность от ТБ составляла 20,1 на 100 000 населения. Высокий показатель смертности сохранялся до 2013 г., в последующем отмечалось его снижение. В период пандемии COVID-19 (2020 г.) смертность от ТБ снизилась до 5,1 на 100 000 населения. Сопутствующие заболевания оказывают неблагоприятное влияние на уровень смертности от ТБ.

**Цель исследования:** изучить динамику смертности от ТБ, сопутствующих заболеваний и других причин в разные периоды организации противотуберкулезной службы.



### Материалы и методы

Проведен сравнительный ретроспективный анализ показателя смертности от ТБ и сопутствующих заболеваний на протяжении двух периодов: первого (I) – с 2001 по 2003 г., когда был зарегистрирован 621 умерший, и II период – 2018–2020 гг. – 197 случаев смерти. За I период от сопутствующих заболеваний умерло 157 (25,3%), во II периоде – 65 (33,0%) больных. Таким образом, во II периоде от сопутствующих заболеваний умерло в 1,3 раза больше больных, чем за I период.

### Результаты

В первом периоде из 157 умерших 129 (82,2%) были впервые выявленными больными ТБ, во втором периоде из 65 умерших больных – 37 (56,9%) первичные случаи. Соответственно, во II периоде по сравнению с I периодом среди впервые выявленных больных умерло в 1,4 раза меньше больных.

Среди повторно леченных от сопутствующих заболеваний в I периоде умерло 28 (17,8%), во II периоде – также 28 (43,1%) больных. Таким образом, во II периоде среди повторно леченных от сопутствующих заболеваний умерло в 2,4 раза больше больных, чем в I периоде.

От рецидива ТБ умерло 19 (12,1%) в I периоде и 20 (30,8%) – во II периоде. Во II периоде умерло 6 (9,2%) больных, имеющих перерывы в лечении и 2 (3,1%) пациента в результате неэффективной химиотерапии.

Гендерное соотношение: в I периоде мужчин было 121, женщин – 36, М/Ж = 3,36. Во II периоде мужчин было 49, а женщин – 16, М/Ж = 3,1.

При анализе возрастных групп было отмечено, что до 25 лет во II периоде не умер ни один больной, однако по сравнению с I периодом увеличилось в 2,3 раза число больных в возрасте 35–44 года и в 3,4 раза – среди лиц 65 лет и старше. Только каждый пятый больной в обеих группах был трудоустроен, около 25% умерших больных были инвалидами и пенсионерами. В обоих периодах преобладала инфильтративная форма ТБ, во II периоде не было зарегистрировано случаев фиброзно-кавернозного ТБ и внелегочных форм ТБ.

Среди сопутствующих заболеваний (табл.) самой частой была онкологическая патология, которая увеличилась во II периоде в 1,4 раза и составила 1/4 часть больных. Сердечно-сосудистая патология снизилась в 1,3 раза, цирроз печени – в 2,8 раза во II периоде. Доля больных с хроническим алкоголизмом увеличилась в 1,8 раза

Таблица. Сопутствующие заболевания

Название	I период (157)		II период (65)	
	n	%	n	%
Онкологическая патология	28	17,8	16	24,6
Заболевания ССС	35	22,3	11	16,9
Инсульт	13	8,3	7	10,8
Цирроз печени	27	17,2	4	6,2
Пневмония	7	4,5	2	3,1
Хронический алкоголизм	7	4,5	4	6,2
ВИЧ/СПИД	6	3,8	–	–
Сахарный диабет	7	4,5	3	4,6
Перфорирующая язва желудка	–	–	5	7,6
COVID-19	–	–	2	3,1
Тромбоз мезентериальных сосудов	–	–	2	3,1
Другие причины	27	17,2	9	13,8

ССС – сердечно-сосудистая система

во II периоде. Перфорирующая язва желудка, COVID-19, тромбоз мезентериальных сосудов отмечены только во II периоде. Во II периоде не описаны случаи смерти от ВИЧ/СПИД, так как они были включены в причины смерти от прогрессирования туберкулезного процесса. Среди 27 (17,2%) случаев смерти от других причин в I периоде: последствия травм в результате дорожно-транспортных происшествий – 15 (55,6%), обморожение – 8 (29,6%), по 2 случая сепсиса и суицида (14,8%). Среди 9 (13,8%) случаев смерти от других причин во II периоде были: по 2 случая обморожения, утопления, передозировки наркотиками и перитонита (88,9%) и 1 случай суицида (11,1%).

КУМ в мокроте были обнаружены у каждого 3-го больного в обоих периодах. Молекулярно-генетические методы были положительными у 30 (46,2%), из них у 18 (27,7%) были обнаружены МБТ, чувствительные к противотуберкулезным препаратам, а у 12 (18,5%) – устойчивые. У более чем половины больных результаты микроскопии и посева были отрицательными, в 7 случаях больные не были обследованы из-за тяжести состояния.

### Заключение

От сопутствующих заболеваний во II периоде умерло в 1,3 раза больше больных, чем в I периоде, среди впервые выявленных больных умерло в 1,4 раза меньше больных, а среди повторно леченных умерло в 2,4 раза больше больных, чем в I периоде. Во II периоде отмечался сдвиг в сторону старших возрастных групп, увеличилось число умерших больных с рецидивом заболевания, впервые появились случаи смерти у больных с перерывом и неудачей лечения. Из сопутствующих заболеваний наиболее частыми были онкологическая патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, перфорирующая язва желудка. От двух причин в I периоде умерло 27 (17,2%), а во II – 9 (13,2%) больных. Положительная микроскопия мокроты была у 1/3 умерших больных в обоих периодах. Во II периоде у 12 (18,8%) пациентов была выявлена устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Автор выражает благодарность профессору Устиан Аурелии Ивановне.

Осипов Татьяна Васильевна, преподаватель, кафедра пневмофтизиологии, Государственный университет медицины и фармакологии «Николае Тестемицану»

МД 2004, Молдова, г. Кишинёв, Штефан чел Маре ши Бульвар Сфынт, д. 165

Тел.: +373 (68) 982-550

E-mail: tatiana.osipov@usmf.md

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Стринович А.Л., Шаламовский В.В., Будник О.А.,  
Бахтина А.Д.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Суркова Л.К.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-31-33

### Введение

При латентной форме туберкулеза (ТБ) возбудитель персистирует в организме хозяина в дормантном состоянии с сохранением потенциала возврата к репликационной активности с риском развития активного ТБ. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) – это скрытый резервуар туберкулезной инфекции.

Для эффективной борьбы с ТБ основополагающим фактором является точное определение и лечение не только активной формы заболевания, но и ЛТБИ. Своевременное выявление ЛТБИ и проведение превентивной химиотерапии в группах повышенного риска по заболеванию ТБ направлено на снижение заболеваемости как в группах повышенного риска заболевания, так и в целом среди населения. Если оставить без внимания текущее бремя ЛТБИ, то это станет существенным препятствием для достижения цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с ТБ – ликвидации ТБ.

**Цель исследования:** изучить распространенность инфицирования микобактериями ТБ и уровень выявления ЛТБИ среди пациентов с различными соматическими заболеваниями на фоне пандемии COVID-19.

### Материалы и методы

Сделан ретроспективный анализ результатов проведения квантиферонового теста у 420 лиц, проходивших обследование на ТБ и/или по поводу гиперергических реакций пробы Манту или диаскинтеста в течение 2020 г. в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии с последующим изучением амбулаторных (62) и стационарных (36) карт пациентов с положительным результатом теста. Использовали тест-систему QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-TB Gold Plus) (Qiagen, Германия).

Результаты теста интерпретировали согласно критериям производителя тест-системы. Все лица (за исключением 4 человек) с положительным результатом теста QFT-TB были обследованы рентгенологически (обзорная рентгенограмма и компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (дети и подростки)) для исключения ТБ. По показаниям применялись другие виды обследования (клинические, бактериологические, молекулярно-генетические и гистологические).

Пациентам с положительным результатом теста при отсутствии данных за активный ТБ,



относящихся к группе повышенного риска по заболеванию ТБ, была назначена превентивная противотуберкулезная химиотерапия в амбулаторных условиях. Перед началом лечения выполняли общий анализ крови, определяли белковые фракции, ферменты печени АСТ и АЛТ в сыворотке крови.

Статистическую обработку материала производили с использованием программы Statistica 10.0. Использовали метод доверительных интервалов и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Среди обследованных в 2020 г. лиц положительные результаты QFT-теста были установлены у 98 человек (женщины – 52, мужчины – 46), что составило 23,33% (98 из 420) от общего количества исследований. Лица в возрасте от 0 до 20 лет составили 21,42% (21 из 98) (95% ДИ; 13,3–29,5), в возрасте 21–30 лет – 11,22% (11 из 98) (95% ДИ; 4,97–17,5), 31–40 лет – 17,34% (17 из 98) (95% ДИ; 9,8–24,8), в возрасте 41–50 лет –

**Таблица.** Возрастная характеристика лиц с положительным результатом теста QFT-TB Gold-Plus в 2019–2020 гг.

Год	Кол-во QFT	Количество положительных результатов	Возраст, абс. ч., % (95% ДИ)							
			0–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90
2019	523	121 23,12%	42 34,71% (30,6–38,8)	6 4,95% (3,1–6,8)	25 23,25% (19,6–26,9)	12 11,2% (8,5–13,9)	5 4,67% (2,9–6,5)	10 9,34% (6,8–11,8)	7 6,54% (4,4–8,7)	0
2020	420	98 23,33%	21 21,42% (13,3–29,5)	11 11,22% (4,97–17,5)	17 17,34% (9,8–24,8)	14 14,28% (7,4–21,2)	13 13,26% (6,5–19,9)	16 16,32% (9,0–23,6)	5 5,1% (0,7–9,5)	1 1,02% (–0,97–3,0)
$p (\chi^2)$	$p > 0,05$ (0,05)	$p > 0,05$ (3,43)	$p > 0,05$ (2,85)	$p > 0,05$ (0,294)	$p > 0,05$ (0,938)	$p > 0,05$ (5,69)	$p > 0,05$ (3,128)	$p > 0,05$ (0,041)	$p > 0,05$ (1,24)	

14,28% (14 из 98) (95% ДИ; 7,4–21,2), в возрасте 51–60 лет – 13,26% (13 из 98) (95% ДИ; 6,5–19,9), 61–70 лет – 16,32% (16 из 98) (95% ДИ; 9,0–23,6), 71–80 лет – 5,1% (5 из 98) (95% ДИ; 0,7–9,5), 81–90 лет составили 1,02% (1 из 98) (95% ДИ; –0,97–3,0).

Проведенное нами в 2019 г. тестирование инфицирования микобактериями ТБ аналогичной популяции выявило туберкулезное инфицирование у 23,12% детского и взрослого населения (121 из 523) (табл.).

При сравнительном анализе общего уровня инфицирования микобактериями ТБ установлено, что на фоне пандемии COVID-19 изменений общего уровня инфицированности популяции не произошло. В 2020 г. по сравнению с 2019 г. выявлено увеличение тубинфицированности в возрастных группах 21–30, 51–60 и 61–70 (различия статистически недостоверны) (табл.).

Среди 94 лиц при клинико-лабораторном и рентгенологическом обследовании (у 4 человек отсутствовали данные клинико-рентгенологического обследования по необъяснимым причинам) патологические изменения в легких, характерные для активного ТБ, были выявлены у 30,85% (29 из 94) (95% ДИ; 21,5–40,2) пациентов. Из них ТБ легких – у 16 человек (в том числе у одного ребенка двух лет и 2 подростков 17 лет), внелегочный ТБ – у 13 пациентов, остаточные изменения после излеченного ТБ были выявлены в 4,25% (4 из 94) (95%; ДИ 0,17–8,3) случаев. ЛТБИ установлена у 64,89% (61 из 94 человек).

Среди лиц с ЛТБИ 5 (8,19%) (5 из 61) человек являлись контактами пациентов с легочным ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, 20 из 61 (32,78%) человек признаны здоровыми

и у 36 из 61 (59,01%) пациентов была выявлена различная патология, в том числе хроническая почечная недостаточность (ХПН) (находящиеся на диализе) – у 5, ВИЧ – у 2, микобактериоз легких – у 2, сахарный диабет – у 1, саркоидоз – у 4, злокачественные новообразования – у 2, пневмония – у 4, хронические неспецифические заболевания легких – у 6 и хронические неспецифические заболевания различных органов и систем – у 10 человек.

Превентивная химиотерапия назначена 36,11% (13 из 36) пациентам с ЛТБИ, относящихся к группам повышенного риска по заболеванию ТБ (контакты, ВИЧ-инфицированные, лица с ХПН, находящиеся на диализе и принимающие иммуносупрессивную терапию).

Среди когорты лиц с положительными результатами QFT-TB, прошедших клинико-рентгенологическое обследование, 21,27% (20 из 94) пациентов с ЛТБИ были признаны здоровыми лицами, 38,29% (36 из 94) пациентов с ЛТБИ имели хронические неспецифические заболевания различных органов и систем.

Удельный вес лиц с ЛТБИ среди тубинфицированных пациентов с различными хроническими неспецифическими заболеваниями составил 38,29% (36 из 94) пациентов в сравнении с 21,27% (20 из 94) среди здоровых лиц ( $\chi^2 = 6,51$ ;  $p = 0,01$ ).

## Выводы

1. Уровень инфицирования микобактериями ТБ в популяции лиц с различными соматическими заболеваниями на фоне пандемии COVID-19 достоверно не изменился и составил 23,33% по сравнению с 23,12% в 2019 г. ( $p > 0,05$ ).

2. Удельный вес ЛТБИ в популяции тубинфицированных лиц составил 64,89%.

3. Частота выявления ЛТБИ у лиц с различными хроническими неспецифическими

заболеваниями и коморбидной патологией достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами (38,29% и 21,27% соответственно,  $p = 0,01$ ).

---

**Стринович Анастасия Леонидовна**, младший научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики и лечения туберкулеза, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»  
220053, Беларусь, г. Минск, Долгиновский тракт, д. 157  
Тел.: +7 029 (562) 48-79  
E-mail: strinovich96@gmail.com

## ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА *Mycobacterium tuberculosis* У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Ярусова И.В.

Научные руководители: д.б.н. Мокроусов И.В., д.м.н., доцент Пасечник О.А.

<sup>1</sup> БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-34-35

### Введение

В настоящее время показатели заболеваемости и смертности, эффективность лечения больных туберкулезом (ТБ) в значительной мере связаны с распространенностью ВИЧ-инфекции как среди населения в целом, так и среди больных ТБ. ВИЧ-инфекция не только значительно увеличивает бремя ТБ, но и способствует росту заболеваемости лекарственно-устойчивыми формами ТБ (Васильева И.А., 2017).

На глобальном уровне к концу 2019 г. были достигнуты значительные успехи в борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией, но переориентация систем здравоохранения стран мира и отдельных регионов привела к ряду негативных тенденций в части раннего выявления этих заболеваний, организации лечения, в том числе предупреждающего прогрессирование как ТБ, так и ВИЧ-инфекции, организации противоэпидемических мероприятий.

В системе эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией все большую актуальность приобретает применение методов молекулярно-генетического исследования *M. tuberculosis*. Результаты современных молекулярно-генетических методов исследования используются для повышения эффективности эпидемиологической диагностики, противоэпидемических мероприятий, прогнозирования в системе эпидемиологического надзора за ТБ (Нарвская О.В., Мокроусов И.В., 2014).

Данные ряда исследований позволили охарактеризовать генетически неоднородную популяцию возбудителя ТБ, циркулирующего в различных регионах нашей страны. В настоящее время известно более 200 сполиготипов, представляющих более 20 генетических семейств и линий, среди которых доминирует эпидемиологически и клинически значимый генотип Beijing (Мокроусов И.В., Вязовая А.А., 2014, 2016; Савилов Е.Д., Огарков О.Б., 2017, 2019).

В Омской области сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет проблема распространения лекарственно-устойчивых форм ТБ и заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных пациентов (Татаринцева М.П., Руднева С.Н., 2018).

Вид *M. tuberculosis* имеет клональную популяционную структуру, состоящую из отдельных генетических семейств, циркуляция которых связана с отдельными географическими регионами России (Мокроусов И.В., 2019). На сегодняшний день целый ряд научных исследований, проводимых в различных регионах мира, продемонстрировали связь сублиний *M. tuberculosis* с особенностями патологических и клинических фенотипов, которые влияют на трансmissивность конкретных штаммов в человеческих популяциях.

**Цель исследования:** изучение популяционной структуры *M. tuberculosis*, изолированных от больных ТБ, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные форм федерального статистического наблюдения «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (№ 61), «Сведения о больных туберкулезом» (№ 33), данные бактериограмм больных ТБ.

В ходе исследования были изучены 192 культуры *M. tuberculosis*, выделенные от больных ВИЧ-ассоциированным ТБ органов дыхания.

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к десяти противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда проводили в течение четырех недель с помощью метода абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна-Йенсена. Исследования были проведены на базе бактериологической лаборатории Клинического противотуберкулезного диспансера г. Омска.



Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Выделение и очистку 192 образцов ДНК из культуры *M. tuberculosis*, выращенной на среде Левенштейна–Йенсена, проводили по van Embden et al.

Принадлежность *M. tuberculosis* к генотипу Beijing определяли методом ПЦР по выявлению специфической вставки элемента IS6110 в локусе dnaA-dnaN хромосомы (Mokrousov I.V., 2014). Кластер B0/W148 генотипа Beijing идентифицировали по наличию специфической инсерции IS6110 в межгенном участке Rv2664-Rv2665 с помощью мультиплексной ПЦР (Mokrousov I.V., 2012).

В работе были использованы наблюдательные дескриптивные методы эпидемиологического исследования. Были рассчитаны интенсивные (распространенность, заболеваемость) и экстенсивные (доли) показатели. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Excel.

## Результаты

Омская область характеризовалась высоким уровнем заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, кумулятивно по состоянию на 01.01.2021 зарегистрировано 21 873 случая ВИЧ-инфекции. Показатель пораженности составил 1125,0 на 100 000 населения. В 2020 г. выявлено 1239 новых случаев заболевания ВИЧ-инфекцией, что составило 63,7 на 100 000 населения.

В условиях распространения ВИЧ-инфекции наблюдается выраженная тенденция к росту заболеваемости населения ТБ, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. За период с 2006 по 2020 г. заболеваемость возросла с 0,3 до 14,0 на 100 000 населения.

Исследуемая когорта больных была представлена жителями Омской области, состоявшими под диспансерным наблюдением в противотуберкулезных учреждениях в период с 2015 по 2020 г., и включала 138 мужчин (71,8%) и 54 женщины (28,2%). Распределение по возрастным группам было следующим: 46,3% в возрасте 18–34 лет (89 случаев), 45,8% в возрасте

35–44 лет (88 случаев), 6,8% в возрасте 45–54 лет (13 случаев), 1,1% – 55 лет и старше. Клинические формы были представлены инфильтративным ТБ органов дыхания (52,1%), диссеминированным ТБ (26,2%), фиброзно-кавернозным ТБ (6,2%), доля других форм ТБ составила 15,1%.

Множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) характеризовались 56,2% исследованных штаммов *M. tuberculosis* (108 изолятов).

В настоящем исследовании 143 (74,5%) изолята *M. tuberculosis* принадлежали к генотипу Beijing. С помощью мультиплексной ПЦР 30 изолятов Beijing (20,3%) были отнесены к кластеру B0/W148, циркуляция которого рассматривается как одна из причин активного распространения МЛУ штаммов *M. tuberculosis* в России, 83 изолята (43,2%) составили кластер 94–32 (Центральная Азия / Россия). К древним подлиниям был отнесен 21 изолят (1,1%), 49 изолятов были отнесены к non-Beijing генотипам. Среди изолятов non-Beijing выявлялись следующие генетические семейства: LAM (n = 20; 10,4%), T (n = 12, 6,3%), Ural (n = 9; 4,7%), Haarlem (n = 3; 1,6%), X (n = 1; 0,52%); принадлежность четырех изолятов к какому-либо генетическому семейству была не установлена.

## Заключение

На территории Омской области наблюдалась тенденция к росту заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, распространенности лекарственно-устойчивых форм ТБ, а также к активному вовлечению в эпидемический процесс ТБ ВИЧ-инфицированных лиц, что проявляется подъемом заболеваемости населения ВИЧ-ассоциированным ТБ.

От пациентов, страдающих ВИЧ-ассоциированным ТБ, чаще были изолированы штаммы *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing.

Распространенность ТБ в когорте больных ВИЧ-инфекцией указывает на необходимость оптимизации подходов к организации профилактики, повышению эффективности лечения, совершенствованию комплекса противоэпидемических мероприятий среди уязвимых групп населения, в том числе инфицированных ВИЧ.

### III. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

#### КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ СИМПТОМОКОМПЛЕКСЫ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Борисова А.Ю.

Научный руководитель: д.м.н. Амансахедов Р.Б.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-36-37

**Цель исследования:** характеристика различных рентгенологических проявлений (форм) саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) по данным мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ).



#### Материалы и методы

В исследование были включены 115 больных саркоидозом с распространенными изменениями в легких, определяемыми при рентгенологическом обследовании. У 11 пациентов течение заболевания было острым, у 22 – подострым и у 82 больных – хроническим. Мужчин было 48 (41,7%), женщин 67 (58,3%), 46,1% больных были младше 40 лет, 53,9% – старше 40 лет, 81 (70,4%) больной был выявлен по обращению в ЛПУ, 34 (29,6%) были выявлены при диспансеризации. Проведен анализ результатов клинических, лабораторных, функциональных, бронхологических и морфологических исследований. Всем пациентам выполнена МСКТ на аппарате Somatom Emotion 16 (Siemens, Германия). МСКТ проводилась в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма: при задержке дыхания от 10 до 30 сек., при скорости движения стола 5 мм/сек. и коэффициентом смещения (Pitch) 1,5 мм, толщина каждого томографического среза составляла 0,6 мм. Для визуализации сложных сосудистых, бронхиальных структур в зоне патологических изменений использовали такие КТ инструменты как MPR, VRT, MinIP/MIP, SSD.

Проведен анализ данных МСКТ исследования органов грудной клетки всех 115 больных с оценкой преимущественной локализации очагов в паренхиме легких, характера вовлечения в патологический процесс сосудов, бронхов, плевры и ВГЛУ.

#### Результаты

В зависимости от клинического течения заболевания и преобладания определенной рентгеносемиотики были выделены различные компьютерно-томографические симптомокомплексы (КТСК): 1) гранулематозно/очаговый (очаги до 12 мм); 2) пневмонический/крупноочаговый (уплотнения более 12 мм); 3) интерстициальный. Во всех группах изменения локализовались в верхних и нижних долях. Очаги при остром, подостром и хроническом течении заболевания чаще были мономорфны. При хроническом течении у 30,5% пациентов в структуре очагов отмечались явления кальциноза. При остром и подостром течении саркоидоза контуры очагов были нечеткие (59,1% случаев), а при хроническом течении были четко очерчены (42,7% случаев). Очаги были расположены перибронховаскулярно, парасептально (63,6% случаев) и в соче-

тании с центрилобулярной локализацией (36,4% случаев). Распределение очагов в ядре и субплеврально отмечалось в 72,7% случаев, с преимущественным расположением только в субплевральных отделах в 27,3% случаев. Очаги размером до 12 мм отмечались у 60,9% больных, более 12 мм – у 26,1%, и у 13,0% больных преобладали изменения интерстициального характера. У 12,2% больных выявлены изменения по типу «матового стекла», у 6,1% больных – КТ симптом «дерева в почках». Изменения бронхов в виде тракционных бронхоэктазий в 97,0% случаев отмечались при хроническом течении заболевания с преобладанием изменений в проксимальных отрезках воздухоносных путей (67,2%). В 2,7% случаев выявлены деструкции в крупных фокусах. Вовлечение плевры было выявлено в 98,8% случаев. Увеличение ВГЛУ (9–25 мм) при саркоидозе органов дыхания выявлено у 80 (69,6%) больных независимо от характера

течения процесса, при этом с кальцинацией – у 36,6% (из них 14,6% – с центральной кальцинацией, 22,0% – с кальцинацией эксцентричной локализации).

### Выводы

1. Наши исследования подтверждают данные о визуализации проявлений по типу «матового стекла», «дерева в почках», кальциноза в очагах, ВГЛУ, а также бронхоэктазий в зависимости от течения процесса.

2. По нашим данным, выделенные КТСК позволяют проводить дифференциально-диагностические корреляции с различными бронхолегочными нозологиями с учетом определенных рентгенологических особенностей, структурных изменений и тенденции поражения отдельных структур бронхолегочной системы при саркоидозе органов дыхания.

---

**Борисова Анастасия Юрьевна**, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: +7 (916) 850-00-04

E-mail: anastasiyadudko88@mail.ru

## ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ

Гордеева О.М., Михайлов С.Г.

Научный руководитель: д.м.н. Карпина Н.Л.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-38-39

### Введение

Туберкулезная инфекция для иммунокомпрометированных лиц остается значимой угрозой, особенно в условиях нарастающего распространения микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ). Хроническая болезнь почек в терминальной стадии (ТХБП) и иммуносупрессия после пересадки почки ассоциированы с высоким риском развития туберкулеза (ТБ), в связи с чем были предприняты попытки разработки программ скрининга ТБ среди лиц с ТХБП и лиц после пересадки паренхиматозных органов. В качестве скрининга кандидатам на трансплантацию почки в России рекомендовано выполнять рентгенологическое обследование органов грудной клетки (ОГК), кожный туберкулиновый тест и сбор анамнеза по ТБ (Данович Г.М., 2014; Ватазин А.В., Готье С.В., Мойсюк Я.Г., 2014).

В руководстве Британского торакального общества (2010) утверждается, что все пациенты с ТХБП с риском развития ТБ должны проходить скрининг с целенаправленным сбором анамнеза, клиническим и рентгенологическим (рентгенограмма ОГК) обследованиями и при необходимости проходить тесты на высвобождение гамма-интерферона. С момента публикации этих рекомендаций были проведены дальнейшие исследования использования скрининга на ТБ в этой популяции. С учетом высокого риска развития ТБ у больных ТХБП пришло время рассмотреть возможность создания более эффективной и специализированной программы скрининга с учетом современных реалий (Mahendran S., Chowdhury P., Breen R. et al., 2021).

**Цель исследования:** провести ретроспективный анализ специфических факторов риска развития ТБ среди реципиентов почечного трансплантата и определить вероятность их влияния на развитие ТБ после трансплантации почки.

### Материалы и методы

В период с 2010 по 2021 г. в ФГБНУ «ЦНИИТ» обследовано 67 больных после трансплантации почек по поводу интоксикационного синдрома неясного генеза и/или впервые выявленных изменений в ОГК. Среди обследованных больных ТХБП женщин было 35 человек (52,2%), мужчин – 32 человека (48%). Возраст больных варьировал от 19 до 73 лет, средний возраст составил  $42,85 \pm 1,68$  лет ( $SD = 13,78$ , median = 41). По итогам комплексного обследования больных, включенных в исследование, были установлены заболевания органов дыхания, среди которых преобладала туберкулезная инфекция – 40/67 чел. (60%). Различные заболевания органов дыхания нетуберкулезной этиологии были диагностированы у 27/67 чел. (40%). Проведен анализ факторов, заявленных ранее в национальных клинических рекомендациях, как факторов риска развития ТБ среди реципиентов трансплантата почки: контакт с больным ТБ, ТБ в анамнезе,

патологические изменения по результатам рентгенограммы ОГК до пересадки почки и положительная реакция на туберкулиновый тест.

Анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики. Значимость различий между группами для качественных признаков оценивалась по критерию Фишера. Для анализа связи между двумя признаками применялись методы ранговой корреляции Кэндалла. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Для статистической обработки результатов использовали программы MS Excel, GraphPad (GraphPad Software Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software Inc., Бельгия).

### Результаты

Для проверки гипотезы о взаимосвязи туберкулезного анамнеза с развитием туберкулезной



инфекции в посттрансплантационном периоде проведен анализ анамнестических данных всех 67 обследованных больных. Было установлено, что контакт с больным ТБ до пересадки почки был лишь у 1 пациента (1,5%). Контакт с больным ТБ после трансплантации почки был также только у 1 больного (1,5%). При этом коэффициент корреляции Кендалла был равен 0,1, что соответствует отсутствию корреляционной связи между диагнозом и контактом с больным ТБ в анамнезе как до трансплантации почки, так и после. До трансплантации почки ТБ перенесли трое из 67 наблюдаемых больных (4,5%). При расчете коэффициент корреляции Кендалла был равен 0,1, что также соответствует отсутствию корреляционной связи между диагнозом и перенесенным ТБ до трансплантации почки.

Компьютерная томография (КТ) ОГК до заболевания органов дыхания была проведена 12/67 чел. (17,9%). При анализе данных рентгенологических архивов обследованных больных было выявлено, что изменения в легких определялись до пересадки почки у 5 из 67 человек (7,5%). Большинство больных до появления симптомов респираторного заболевания были обследованы только методом флюорографии и не имели рентгенологического архива. В то время как ранее было доказано, что у больных ТХБП выполнение обзорной рентгенограммы ОГК не позволяет обнаружить большинство патологических изменений органов дыхания. Как следствие, в 82,1% случаев в данной груп-

пе иммунокомпрометированных больных мог иметь место пропуск патологии или несвоевременная диагностика заболевания органов дыхания.

При анализе результатов иммунодиагностики ТБ положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л была определена у 16 из 67 человек (23,9%), сомнительная – у 3 из 67 (4,5%). Таким образом, при учете сомнительной реакции как положительной с учетом иммунодефицита наблюдаемых больных, туберкулинопозитивность была выявлена у 19 из 67 человек (28,4%). Коэффициент корреляции Кендалла равен 0,2, что соответствует крайне низкой корреляционной связи между диагнозом туберкулезной инфекции и туберкулинопозитивностью. При анализе связи активности туберкулезной инфекции и положительной реакции на кожный туберкулиновый тест у наблюдаемых больных статистически достоверных различий не было выявлено ( $p = 0,7$ ).

### Заключение

По результатам проведенного анализа установлено, что факторов, заявленных в существующих в России и за рубежом рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой недостаточно для скрининга на ТБ иммунокомпрометированной группы лиц – больных ТХБП.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Грабовская М.С.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Мотанова Л.Н.

ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России,  
г. Владивосток, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-40-41

### Введение

В последние годы в Приморском крае отмечается снижение заболеваемости туберкулезом (ТБ), однако показатель превышает данные по Российской Федерации в 2,3 раза (74,7 и 32,0 на 100 000 населения соответственно), что позволяет отнести территорию к числу неблагоприятных регионов по заболеваемости ТБ. Показатель заболеваемости коинфекцией (туберкулез + ВИЧ-инфекция) в Приморском крае также имеет тенденцию к снижению (с 10,3 в 2019 г. до 8,4 на 100 000 населения в 2020 г.). Несмотря на благоприятные тенденции в эпидемиологии, вопросы скрининга и диагностики ТБ при ВИЧ-инфекции сохраняют актуальность.

**Цель исследования:** изучить роль и значение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в диагностике ТБ у ВИЧ-позитивных пациентов на территории с высокой распространенностью ТБ.

### Материалы и методы

Изучены реакции на кожную пробу с АТР у больных ТБ при различных стадиях ВИЧ-инфекции, а также зависимость реакций от уровня CD4+ лимфоцитов, фазы туберкулезного процесса и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), выделяемых больными, и наличия бактериовыделения.

Проведен ретроспективный многоцентровой анализ медицинских карт пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией поликлинического отделения ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер». В исследование вошли 85 карт пациентов, которым была выполнена проба с АТР.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы StatTech V. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Критерий Краскела–Уоллиса применен при изучении зависимости реакций на пробу с АТР от формы ТБ органов дыхания и стадии ВИЧ-инфекции, уровня CD4+ лимфоцитов в крови. Оценка реакций на пробу с АТР в зависимости от фазы туберкулезного процесса проводилась на основании U-критерия Манна–Уитни. С помощью данного критерия выполнялось сравнение двух групп по количественному показателю, распределе-



ние которого отличалось от нормального. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

### Результаты и исследования

Из 85 больных с известным количеством CD4+ клеток женщин было 31 (36,5%), мужчин – 54 человека (63,5%). Возраст пациентов колебался следующим образом: от 18 до 20 лет – 1 человек (1,2%); 21–30 лет – 16 (18,8%); 31–40 лет – 46 (54,1%); 41–50 лет – 17 (20%); 51–60 лет – 4 (4,7%); 60 лет и старше – 1 человек (1,2%).

Чаще у больных был отмечен инфильтративный ТБ легких – 45 больных (52,9%) и диссеминированный ТБ – 17 (20%). Реже – очаговый ТБ – 12 пациентов (14,1%), фиброзно-кавернозный ТБ – 4 (4,7%), экссудативный плеврит – 4 пациента (4,7%). Туберкулема была у 2 пациентов (2,4%) и ТБ внутригрудных лимфатических узлов – у 1 (1,2%).

По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределились следующим образом: преобладающими были 4Б стадия – 33 (38,8%) человека и 4В стадия – 25 (29,4%) человек. 4А стадия отмечена у 14 (16,5%) пациентов; 3-я – у 8 (9,4%); 5-я – у 2 (2,4%) человек. У 3 (3,5%) больных стадию ВИЧ-инфекции установить не удалось.

Уровень CD4+ лимфоцитов у пациентов составил: до 100 кл/мкл – 11 (12,9%) пациентов; 100–350 кл/мкл – 39 (45,9%); свыше 350 кл/мкл – 31 (36,5%). У 4 (4,7%) пациентов уровень CD4+ клеток не определен.

Установлено преобладание у больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией положительных реакций на пробу с АТР (62 пациента, 72,9%). Гиперергические реакции из положительных были отмечены у 50 пациентов (80,6%). Отрицательные реакции на иммунобиологическую пробу были у 21 пациента (24,7%), сомнительные – у 2 пациентов (0,2%). Выявлены существенные различия в средних показателях размера папулы при регистрации реакций на пробу с АТР при различном уровне CD4+ лимфоцитов ( $p_{1-3} = 0,006$ ). Наименьшие размеры отмечены при количестве CD4+ лимфоцитов до 100 кл/мкл.

Корреляционный анализ подтвердил зависимость выраженности реакций на пробу с АТР по данным среднего размера папулы у больных с ТБ/ВИЧ – от количества CD4+ клеток, которая описывается на основании уравнения парной линейной регрессии. Доказано, что при увеличении CD4+ лимфоцитов на 1 кл/мкл следует ожидать увеличение размера кожной пробы на 0,008 мм. Выведена формула расчета размера реакции на пробу с АТР в зависимости от количества CD4+ лимфоцитов. Полученная модель объясняет 5,9% наблюдаемой дисперсии результатов на пробу АТР. Дисперсия получена путем отклонения показателя размера папулы от среднего показателя размера папулы каждого пациента.  $Y_{\text{АТР}} = 0,008 \times X_{\text{CD4+ лимфоциты}} + 10,607$ , где  $Y_{\text{АТР}}$  в мм,  $X_{\text{CD4+ лимфоциты}}$  – CD4+ лимфоциты (кл./мкл).

Не установлено значимых различий при анализе зависимости результата пробы с АТР от бактериовыделения ( $p = 0,354$ ). У пациентов-бактериовыделителей ( $n = 48$ ) положительный результат пробы с АТР получен в 68,8% (у 33 пациентов). При отсутствии бактериовыделения положительный результат пробы с АТР выявлен у 30 пациентов (81,1%). Выявлены статистически значимые

различия ( $p = 0,042$ ) реакций на пробу с АТР при различных стадиях ВИЧ-инфекции.

Прогрессирование туберкулезного процесса в легких может привести к развитию фазы распада, при которой не исключается наличие анергии на пробу с АТР. При оценке реакций на пробу с АТР в зависимости от фазы распада туберкулезного процесса статистически значимых различий не установлено ( $p = 0,67$ ). Не установлено также статистически значимых различий ( $p = 0,428$ ) в реакциях на пробу с АТР в зависимости от лекарственной устойчивости МБТ, выделяемых пациентами.

### Заключение

Доказана значительная диагностическая ценность пробы с АТР в диагностике ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов, о чем свидетельствует высокая доля положительных реакций (72,9% больных). Из положительных проб у 80,6% пациентов реакции были гиперергическими. Отрицательные реакции на введение АТР отмечены у 21 пациента (24,7%). При этом у пациентов с ТБ – бактериовыделителей ( $n = 48$ ), положительный результат пробы с АТР получен у 33 пациентов (68,8%). Следует подчеркнуть, что при отсутствии бактериовыделения положительный результат пробы зарегистрирован в 81,1% случаев.

Доказана умеренная статистически значимая зависимость реакций на АТР от количества CD4+ лимфоцитов ( $p = 0,011$ ). Наименьшие значения реакций отмечались при количестве CD4+ лимфоцитов до 100 кл/мкл. Установлено, что при увеличении CD4+ лимфоцитов на 1 кл/мкл следует ожидать увеличение пробы с АТР на 0,008 мм. Отмечена прямая корреляционная связь зависимости выраженности пробы с АТР от количества CD4+ лимфоцитов и от стадии ВИЧ-инфекции. При 3, 4А стадиях отмечалось среднее значение показателя ответной реакции, соответствующее гиперергическому ответу. Дисперсия значений реакций при данных стадиях также была в пределах гиперергических значений ответных реакций.

Влияния формы ТБ, фазы туберкулезного процесса и лекарственной чувствительности МБТ, выделяемых пациентами, наличия бактериовыделения на выраженность ответных реакций на пробу с АТР не установлено.

**Грабовская Мария Станиславовна**, врач-фтизиатр, зав. туберкулезным отделением, ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России  
690005, Приморский край, г. Владивосток, ул. Ивановская, д. 4  
Тел.: +7 (914) 696-14-07  
E-mail: grabovskaya.m.s@ya.ru

## АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНОГО МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО *Mycobacterium avium*

Егорова А.Д., Гордеева О.М., Киселева Е.А.

Научный руководитель: д.м.н. Карпина Н.Л.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-42-43

### Введение

Нетуберкулезные микобактерии – возбудители, имеющие широкое распространение по всему миру, представлены более 190 видами и подвидами, некоторые из которых могут вызывать заболевание у людей всех возрастов и поражать как легкие, так и иметь внелегочную локализацию (Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS, 2020). Оценка распространенности нетуберкулезных микобактериозов (НТМБ) сопряжена с рядом проблем, так как в отличие от туберкулеза (ТБ), в большинстве регионов это заболевание не подлежит регистрации. В странах с высоким бременем ТБ диагноз НТМБ ставится редко из-за недостаточной осведомленности медицинских работников о заболевании и неполного спектра диагностических возможностей лабораторий, включая молекулярно-генетические и культуральные методы идентификации возбудителя (Baldwin S.L., 2019). Частота диагностических ошибок при различных патологических процессах в легких, по данным рентгенологического обследования, достигает 100,0% (Гаврилов П.В., 2019; Карпина Н.Л., 2021). Схожесть клинической и рентгенологической семиотики микобактериоза с другими заболеваниями, в первую очередь с ТБ, требует обязательной этиологической верификации процесса. До настоящего времени ведущая роль в диагностике микобактериозов отводится микробиологической службе. Наиболее распространенным видом, встречаемым во всем мире, является МАС-инфекция, в зависимости от континента возбудитель регистрируется от 34% до 61% больных НТМБ (Zweijpfening S.M.H., 2018). *Mycobacterium avium* чаще всего вызывает заболевание легких. Известно, что сочетание бронхоэктазов с множественными мелкими очагами, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), позволяет прогнозировать выявление культуры возбудителей МАС-комплекса с чувствительностью и специфичностью 80% и 87% соответственно (Swensen S.J., 1994). При узловой бронхоэктатической форме болезни с ее обычно более низкой бактериальной нагрузкой небольшие когортные исследования показали, что чувствительность культур образцов БАЛ выше, чем у культуры мокроты (Такака Е., 1997; Sugihara E., 2003).

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ информативности биологических образцов для верификации НТМБ легких, вызванного *M. avium*.

### Материалы и методы

Тип исследования: обсервационное когортное проспективное. В период с 2018 по 2022 г. на базе консультативного отделения Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» было обследовано 86 больных микобактериозом органов дыхания, вызванного *M. avium*. Все больные, включенные в исследование, обращались в консультативное отделение для обследования по поводу впервые выявленных изменений в легких. Среди обследованных преобладали женщины – 88,2% (75/85), мужчин было 12,7% (11/86), средний возраст пациентов составил 58,9 лет. Проводились фи-

зикальное обследование больных, микробиологическое исследование мокроты, КТ ОГК. При невозможности верифицировать заболевание органов дыхания по результатам микробиологического исследования мокроты выполнялась бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа или видеоассистированная торакоскопическая биопсия легких. Проводилось расширенное микробиологическое исследование диагностического материала (мокрота – 2 образца, материалы бронхологического обследования, биоптат легкого – 1 образец). Выполнялось культивирование материала на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT (BD, USA), идентификация выделенных микобактерий молекуляр-



но-генетическими методами ПЦР на наличие ДНК НТМБ («Синтол», Россия) и на ДНК-стрипах (Geno Type Mycobacterium CMAS Hain Lifescience, Германия). Диагноз НТМБ устанавливался больным в соответствии с диагностическими критериями Руководства Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) (2020).

После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Для статистической обработки результатов использовали программы MS Excel, GraphPad (GraphPad Software Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software Inc., Бельгия).

### Результаты

Диагноз НТМБ, вызванный *M. avium*, был верифицирован по результатам культурального исследования мокроты в 44% случаев (37 из 86). Дальнейшее обследование пациентов позволило диагностировать заболевание по результатам исследования материала бронхобиопсий у 46 из 49 пациентов (93,8%). У оставшихся 3 пациентов для верификации диагноза потребовалась хирургическая биопсия легкого, при исследовании операционного материала в 100% (3 из 3)

наблюдений был верифицирован НТМБ, вызванный *M. avium*.

При анализе первоначальных диагнозов у обследованных больных с верифицированным НТМБ, вызванного *M. avium*, было установлено, что у 28 из 86 пациентов (32,5%) изменения в легких были изначально расценены как ТБ органов дыхания, у 11 из 86 пациентов (12,7%) – как бронхоэктатическая болезнь, у 8 из 86 (9,3%) – как диссеминация неясного генеза. В единичных случаях (4,6% (4/86)) первоначальным диагнозом были саркоидоз, метастатическое поражение легких. У 35 из 86 пациентов (40,6%) первоначальный диагноз трактовался как НТМБ нетипированный.

### Заключение

Для верификации НТМБ, вызванного *M. avium*, в исследуемой когорте наиболее информативными были материал бронхобиопсии – 93,8% и операционный материал 100%. Совпадение первоначального и верифицированного диагноза НТМБ наблюдалось в 40,6% случаев. В 59,1% выявлено расхождение первоначального и верифицированного диагнозов при диагностике НТМБ, вызванного *M. avium*.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Кузнецова А.Н.

Научные руководители: д.м.н., проф. **Бородулина Е.А.**, д.м.н. **Кудлай Д.А.**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Самара, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-44-45

### Введение

В период улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ) в целом проблема снижения риска развития активного ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией особенно актуальна (Эргешов А.Э., 2018). ТБ – одна из главных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц (Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.А., Инькова А.Т., 2020). Развитие иммунодефицита (снижение CD4+-клеток менее 350 кл/мкл) приводит к увеличению вероятности перехода латентной туберкулезной инфекции в активную форму заболевания и находится в прямой связи с повышением заболеваемости и смертности пациентов с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ (Мишин В.Ю., Мишина А.В., Эргешов А.Э., Собкин А.Л., Романов В.В., 2020). Перспективными являются лабораторные тесты, действие которых основано на оценке высвобождения интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ) мононуклеарными клетками крови в результате их взаимодействия со специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) (Borodulina E., Kudlay D., Vlasova V., Kuznetsova A., 2021). Для получения данных с высоким уровнем доказательности необходимо проведение сплошного рандомизированного исследования всех пациентов, поставленных на учет в СПИД-центр и обследованных на ТБ тестом на основе методики ELISPOT (T-SPOT.TB), с последующей оценкой их значимости в диагностике как локальных форм ТБ, подтвержденных рентгенологически и бактериологически, так и латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Проведение такой оценки может в перспективе привести к улучшению диагностики ЛТИ у лиц с ВИЧ-инфекцией и повышению эффективности химиопрофилактики ТБ.

**Цель исследования:** оценить возможности применения метода T-SPOT.TB в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

### Материалы и методы

В исследование вошли пациенты (n = 396), состоящие на учете в СПИД-центре и проконсультированные фтизиатром. Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, диагноз ВИЧ-инфекция, диспансерное наблюдение в СПИД-центре, проведение компьютерно-томографического (КТ) исследования легких, постановка кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, наличие результата анализа крови на T-SPOT.TB. Всем пациентам (методом сплошной выборки) заполнялась стандартизированная анкета, включавшая данные о факторах риска развития инфекций, данные по ВИЧ-инфекции и обследования на ТБ. Диагноз «туберкулез» устанавливался по результатам комплексного обследования после проведения клинических, лабораторных, рентгенологических и иммунологических, и бактериологических

методов обследования. Сформировано 2 группы пациентов: 1-я группа – с положительным результатом T-SPOT.TB+ (n = 143) и 2-я группа с отрицательным результатом T-SPOT.TB- (n = 253). Статистическую обработку числового материала проводили с использованием программы Statistica 5.5 с заданной надежностью P = 95% или уровнем значимости p = 0,05.

### Результаты

По результатам комплексного обследования у фтизиатра было выявлено 118 пациентов с диагнозом «туберкулез легких». Диагноз считали верифицированным в случае подтверждения наличия МБТ любым способом. Средний уровень CD4+-клеток у пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией составлял  $150 \pm 50$  клеток. При оценке методов выявления МБТ из 118 случаев верифицированного ТБ 68 пациентов имели положительный



результат T-SPOT.TB+, что составило 57,6%. У остальных 50 пациентов был отрицательный результат T-SPOT.TB-, что составило 42,4%. Необходимо отметить, что у 7,1% пациентов с ТБ отмечался диссеминированный процесс, усугубляющий диагностику. Отрицательный результат T-SPOT.TB при отсутствии изменений на КТ был у 177 пациентов (69,9%). Из всех обследованных лиц с ВИЧ-инфекцией при комплексном обследовании с применением методов КТ лабораторной диагностики и T-SPOT.TB туберкулезная инфекция была исключена в 51,3% случаев (203 пациента), при этом из них большинство (87,2%, 177 из 203) имели отрицательный результат T-SPOT.TB. По результатам исследования 40 пациентам был поставлен диагноз ЛТИ, что составило 10,1% от всех обследованных лиц и 27,9% от лиц с положительным результатом T-SPOT.TB, у которых МБТ не выявлены. С учетом дополнительных факторов риска развития ТБ всем пациентам данной группы назначена химио-профилактика ТБ в условиях СПИД-центра.

### Заключение

Диагностика ТБ при ВИЧ-инфекции представляет значительные трудности, связанные с особенностями иммунных механизмов заболе-

вания. Снижение количества CD4+-клеток у пациентов с ВИЧ-инфекцией создает условия для инфицирования МБТ и реализации инфицирования в заболевание. Одним из перспективных направлений диагностики является использование методики ELISPOT (T-SPOT.TB), основанной на реакции Т-лимфоцитов на стимуляцию специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10). Проведенный скрининг 396 пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете в СПИД-центре, с помощью теста T-SPOT.TB, КТ, иммунодиагностики и микроскопии мокроты с окраской по Цилю–Нильсену показали сопоставимую результативность лучевой диагностики и T-SPOT.TB. В группе с положительным результатом T-SPOT.TB отсутствие изменений на КТ было у 40 (17,6%) пациентов от всех лиц без патологии легочной ткани. Пациентам была диагностирована ЛТИ. Таким образом, T-SPOT.TB может использоваться в диагностическом комплексе при наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией как скрининг-метод ( $\chi^2 = 30,74$ ,  $p = 0,0001$ ), позволяющий в последующем не только верифицировать диагноз, но и выявить пациентов с ЛТИ как группу риска по развитию активного ТБ любой локализации для проведения профилактических мероприятий.

---

Кузнецова Алена Николаевна, аспирант, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
443020, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48  
Тел.: +7 (937) 065-94-25  
E-mail: alena-suetina@mail.ru

## МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ВО ВРЕМЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Муртазалиева А.А.

Научный руководитель: к.м.н. **Воробцова И.Н.**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-46-47

### Введение

В общетерапевтической практике принято считать, что использование системной антибиотикотерапии приводит к изменению не только микрофлоры кишечника, но и микрофлоры влагалища. Длительное применение лекарственных препаратов при лечении туберкулеза (ТБ) приводит к изменению микрофлоры влагалища, которое может быть причиной хронических дисбиотических процессов в органах малого таза. Изучение микробиоты влагалища при противотуберкулезной химиотерапии вызывает особый интерес в связи с длительностью применяемой терапии при ТБ.

**Цель исследования:** изучение микрофлоры влагалища у женщин с впервые выявленным ТБ легких в процессе противотуберкулезной терапии.



### Материалы и методы

Обследовано 30 пациенток с ТБ органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ФГБУ «СПб НИИФ». У 87% исследованных установлен ТБ легких, в одном случае – туберкулезный плеврит, у 27% обследованных выявлено выделение микобактерий туберкулеза (МБТ). Возраст женщин варьировал от 17 до 88 лет, средний возраст составил 39 лет. Средний индекс массы тела – 19,5 кг/м<sup>2</sup>. Средний возраст начала половой жизни составил 18 лет, предпочтительным методом контрацепции у 40% являлся барьерный, 13% указали на прерванный половой акт, 2 пациентки (6,7%) в качестве контрацепции принимали комбинированные оральные контрацептивы. Все обследованные женщины предъявляли жалобы на выделения из половых путей. Всем пациенткам выполнено взятие материала на онкоцитологическое исследование из шейки матки, посев микрофлоры влагалища и мазка на микрофлору влагалища, для верификации бактериального вагиноза использовали критерии Амсея. Всем пациенткам также выполнено расширенное молекулярно-биологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры, включавшее оценку бактериальной массы, определение широкого спектра кли-

нически значимых условно-патогенных микроорганизмов – фемофлор 16.

### Результаты

У всех женщин при онкоцитологическом исследовании атипии не выявлено (по классификации Bethesda–NILM). В посевах из влагалища преобладала условно-патогенная микрофлора: *Enterococcus faecalis* – у 27%; *E. coli* – у 27%. У 13% обследуемых роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры не выявлено. У 17 из 30 женщин (56,6%) присутствовали 3 из 4 критериев Амсея, которые свидетельствовали о наличии бактериального вагиноза. В мазках на микрофлору влагалища у большинства женщин определялось значимое количество лейкоцитов, дрожжевых клеток и «ключевых» клеток. Однако при получении результатов расширенного молекулярно-биологического исследования ПЦР в реальном времени фемофлор 16 результаты оказались весьма неоднозначны: около 29% пациенток имели общую бактериальную массу менее чем 10<sup>4</sup>, у остальных пациенток присутствовали факультативно-анаэробные микроорганизмы, у 36% – облигатно-анаэробные микроорганизмы и у 4% – *Ureaplasma urealyticum*. Патогенных микроорганизмов не выявлено ни у одной пациентки.

### **Заключение**

Таким образом, более половины пациенток с впервые выявленным ТБ органов дыхания имели нарушение микрофлоры влагалища по данным общедоступных методов исследования, что может быть обусловлено проводимой противо-

туберкулезной терапией. Стоит отметить, что выявление количественного и качественного состава микрофлоры молекулярно-биологическим методом может быть затруднено как в связи с качеством взятия и хранения материала, так и с влиянием проводимой терапии.

---

**Муртазалиева Альбина Абакаровна**, научный сотрудник, отделение урогинекологии, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-кт, д. 2-4  
Тел.: +7 (933) 777-47-77  
E-mail: Ginekolog.2014@mail.ru

# ПРИМЕНЕНИЕ XpertXpress SARS-CoV-2 В ДИАГНОСТИКЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Султанов С.А.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. Парпиева Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, г. Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-48-49

## Введение

Тридцатого января 2020 г. ВОЗ объявила вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта – пандемией (Vaz S.N., Santana D.S., 2021). По оценкам ВОЗ, за период с 2019 по 2021 г. в мире было зарегистрировано более 270 млн случаев заболевания и более 5,5 млн смертей, вызванных вирусом SARS-CoV-2. Во многих странах, как развитых, так и развивающихся, происходил рост заболеваемости COVID-19. Так, в США было зарегистрировано более 50,2 млн случаев заболеваемости, в Великобритании – более 10,4 млн, в Республике Узбекистан было зарегистрировано 196 000 случаев заболеваемости и скончались 1440 человек, по данным Института Джона Хопкинса (Vaz S.N., Santana D.S., 2021). Поскольку многие пациенты с ТБ не могли получить доступ к медицинской помощи по причине пандемии, связанной с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, по оценкам ВОЗ, только в 2021 г. от ТБ могли бы умереть еще полмиллиона человек. Результаты моделирования, проведенного в 2020 г., показали, что в период с 2020 по 2025 г. от ТБ умрет еще 1,4 млн человек, и это будет прямым следствием пандемии COVID-19 (Stop TB Partnership, 2020). На сегодняшний день ситуация с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, остается напряженной. Точные диагностические тесты необходимы для выявления как ТБ, так и COVID-19. Тесты на эти две инфекции отличаются друг от друга, и оба должны быть доступны для людей с респираторными симптомами, которые могут быть одинаковыми для этих двух заболеваний (COVID-19: considerations for TB treatment, 2021).

**Цель исследования:** определение в биологических образцах, поступивших в РСНПМЦ ФиП, наличия РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью GeneXpertXpress SARS-CoV-2 Assays и антигена коронавируса SARS-CoV-2 с использованием экспресс-теста.

## Материалы и методы

Исследование основывалось на критериях обнаружения РНК и антигена вируса SARS-CoV-2 в биологических образцах, выделенных у 200 пациентов, поступивших в РСНПМЦ ФиП в период с мая по июль 2021 г. Среди 200 пациентов мужчин было 115 человек (57,5%), жен-

щин – 85 (42,5%). Возраст больных варьировал от 20 до 85 лет. Выявление антигена коронавируса SARS-CoV-2 с использованием экспресс-теста проводилось у 129 (64,5%) пациентов, а ПЦР-тест у 71 (35,5%). Средний срок от момента сдачи анализа до получения результата (экспресс-теста или ПЦР) составлял 2 дня.

**Таблица.** Результаты тестирования методом ПЦР биологических образцов на XpertXpress SARS-CoV-2 и экспресс-тестирования за период с мая по июль 2021 г.

	Мужчины	(%)	Женщины	(%)	Всего	(%)
Положительный	11	9,6	14	16,5	25	12,5
Пограничный	1	0,9	0	0,0	1	0,5
Отрицательный	103	89,6	71	83,5	174	87,0
Всего	115	100,0	85	100,0	200	



### Результаты

Общее число положительных результатов составило 25 (12,5%) и 1 (0,9%) пограничный результат, отрицательных результатов было

174 (87%). Доля положительных результатов среди мужчин – 9,6% (11 человек), предпологаемо позитивных – 0,9% (1 человек), а среди женщин – 16,5% (14 человек) (табл.).

---

**Султанов Санжар Аманович**, ассистент, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, Ташкентская медицинская академия 100109, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фараби, д. 2  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии 100086, Узбекистан, г. Ташкент, Шайхонтохурский район, ул. Мажлисий, д. 1  
Тел.: +998 (909) 801-616  
E-mail: sanjarsultanov1990@gmail.com

## МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ НАВИГАЦИОННЫХ МЕТОДИК

Чесалина Я.О.

Научные руководители: к.м.н. Сивокозов И.В., д.м.н. Карпина Н.Л.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-50-51

### Введение

Периферические образования легких (ПОЛ) – актуальная междисциплинарная проблема на стыке рентгенологии, торакальной хирургии, бронхологии. Единого регламента, определяющего клинико-диагностическую тактику при ПОЛ, на сегодняшний день не существует. Золотым стандартом считается трансторакальная пункция под рентген/КТ-контролем, однако методика ассоциирована с повышенным риском осложнений. Альтернативой выступает бронхоскопия с применением вспомогательных навигационных методик, в частности, виртуальной бронхоскопии (ВБ) и радиальной эндобронхиальной ультрасонографии (рЭБУС).

**Цель исследования:** оценить эффективность виртуальной бронхоскопии в качестве метода навигации в диагностике ПОЛ по сравнению с комбинированным применением виртуальной бронхоскопии и радиальной эндобронхиальной ультрасонографии в рамках первого в России рандомизированного исследования.

### Материалы и методы

В рамках проспективного моноцентрового рандомизированного исследования скринировано и затем рандомизировано 97 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от используемого метода навигации: в первой группе (41 чел.) ВБ + рЭБУС выполнялась с помощью минизонда, во второй группе (41 чел.) выполнялась только ВБ. В обеих группах всем пациентам ВБ выполнялась минимум за сутки до исследования (программные пакеты Osirix/Horos), в первой группе во время исследования непосредственно перед биопсией для разметки выполнялось ультразвуковое (УЗ) сканирование паренхимы с помощью минизонда (Olympus UM-S20-17S). Бронхоскопия всем пациентам выполнялась эндоскопами высокого разрешения (Olympus BF, Pentax EB15-J10). По данным навигации выполнялись биопсии, включая БАЛ, браш-биопсию и трансbronхиальную биопсию легких (ТББЛ), в комбинациях и в моновариантах. Полученный материал направлялся на цитологическое, гистологическое (при наличии биоптата) и комплексное микро-



биологическое исследования (ЛЮМ, ВАСТЕС, ПЦР на МБТ). Проанализированы данные 82 выполненных исследований.

### Результаты

Суммарная диагностическая эффективность достигала 76% и 68% в группах ВБ + рЭБУС и ВБ соответственно ( $p = 0,461$ ). Клинически значимых осложнений не возникало в обеих группах, за исключением одного легочного кровотечения (3-я ст. по шкале Nashville), развившегося сразу после биопсии в группе ВБ и остановленного эндоскопически. На основании анализа полученных данных были определены факторы эффективности биопсий в обеих группах, включавшие наличие дренирующего бронха, по данным КТ ОГК, размер образования более 20 мм, злокачественную этиологию процесса, а также достижение ультразвуковой (УЗ) визуализации (центральное или прилежащее положение минизонда) при сочетанном применении методик. Результаты представлены в табл.

**Таблица.** Факторы эффективности биопсий

	Эффективность в группах		p
	Группа I (ВБ + рЭБУС) n/N (%)	Группа II (ВБ ) n/N (%)	
Положение мини-зонда:			
центральное	14/14 (100)	N/a	
прилежащее*	9/12 (75)	N/a	
образование не найдено**	8/15 (53)	N/a	
p*	0,047		
p**	0,004		
Дренирующий бронх по данным КТ:			
есть	26/31 (84)	24/31 (77)	0,521
нет	5/10 (50)	4/10 (40)	0,654
p*	0,031	0,028	
Размер образования, мм:			
> 20	25/31 (81)	24/30 (80)	0,950
< 20	6/10 (60)	4/11 (36)	0,279
p*	0,187	0,08	
Этиология:			
злокачественное образование	14/14 (100)	16/19 (84)	0,119
ТБ+НТМ*	6/7 (85)	6/13 (66)	0,085
иное**	11/20 (55)	6/9 (46)	0,556
p*	0,148	0,023	
p**	0,004	0,291	

### Заключение

На основании проведенного исследования и анализа полученных результатов сделан вывод о сопоставимости эффективности ВБ и комбинированного применения методик (ВБ + рЭБУС) в диф-

ференциальной диагностике периферических образований легких. Таким образом, ВБ может изолированно использоваться в качестве метода навигации, особенно в тех случаях, когда невозможно применение рЭБУС.

**Чесалина Яна Олеговна**, врач-эндоскопист, отделение эндоскопии, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (926) 654-24-36  
E-mail: chesalinaya@yandex.ru

## IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗИРУЮЩИМИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Адамовская Е.Н.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Шмелев Е.И.  
Научный консультант: д.м.н. Еремеев В.В.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-52-53

#### Введение

Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний. Своевременное выявление фибротического фенотипа ИЗЛ имеет большое значение как для лечения, так и для прогноза. У пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ наблюдаются прогрессирующее ухудшение функции легких, качества жизни и снижение толерантности к физической нагрузке. К факторам риска прогрессирования ИЗЛ относят мужской пол, пожилой возраст, снижение показателей спирометрии и рентгенологическую картину обычной интерстициальной пневмонии.

**Цель исследования:** оценить клиничко-функциональные показатели у пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ, таких как гиперчувствительный пневмонит (ГП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП).

#### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом ИЗЛ с фибротическим фенотипом, находившиеся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2019 по 2021 г. Диагноз был установлен в соответствии с международными рекомендациями ERS, ATS, JRS, латиноамериканского торакального общества и на основании документа общества Fleischner 2020 г. В исследование было включено 20 пациентов: 10 пациентов с НСИП и 10 с фиброзирующим вариантом ГП. Все пациенты, вошедшие в исследование, получали терапию системными кортикостероидами (СКС), из них 9 пациентов получали комбинированную терапию СКС и цитостатиками и 2 пациента – СКС в комбинации с антифибротическим препаратом нинтеданиб.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 70 лет, наличие подтвержденного ИЗЛ.

Критерии исключения: наличие инфекционных заболеваний, наличие тяжелой сопутств-



ющей патологии: инфаркт миокарда, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз легочной артерии, злокачественные новообразования, декомпенсация сахарного диабета.

Средний возраст пациентов составил  $55,3 \pm 1,1$  года (от 28 до 70 лет). Среди обследованных лиц преобладали женщины – 13 (65%) человек. Средняя продолжительность заболевания составила  $4,8 \pm 1,2$  года (от 2 до 6 лет). У всех пациентов оценивались следующие параметры: продолжительность заболевания, респираторные симптомы, функция внешнего дыхания (ФВД), 6-минутный шаговый тест (6МШТ), данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Степень выраженности кашля оценивалась в баллах от 1 до 3, степень выраженности одышки оценивалась по шкале mMRC – от 1 до 4 баллов. Статистическая обработка материала проводилась на базе Microsoft Excel.

### Результаты

Все пациенты предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, малопродуктивный кашель. У пациентов с ГП при КТ ОГК чаще выявлялся симптом «матового стекла» – 9 пациентов из 10, в то время как у пациентов с НСИП преобладали ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы. У 4 из 10 паци-

ентов с НСИП (40%) также отмечалось развитие «сотового легкого». При оценке ФВД у пациентов с НСИП наблюдалась тенденция к более резкому снижению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по сравнению с пациентами с ГП. Диффузионная способность легких (DLco) была снижена у пациентов обеих групп, у пациентов с НСИП более выражено, чем у пациентов с ГП (табл.).

**Таблица.** Сравнительная характеристика пациентов с ГП и НСИП

Показатели	ГП	НСИП
Средний возраст (лет)	56,4 ± 3,8	57,5 ± 4,2
Длительность заболевания	4,8 ± 1,2 (от 2 до 6 лет)	4,1 ± 1,5 (от 2 до 7 лет)
«Матовое стекло», n	9 из 10	7 из 10
«Сотовое легкое», n	3 из 10	4 из 10
Ретикулярные изменения, n	5 из 10	9 из 10
Тракционные бронхоэктазы, n	6 из 10	8 из 10
Кашель (наличие), n (%)	7 (70%)	10 (100%)
Одышка (наличие), n (%)	10 (100%)	10 (100%)
SpO <sub>2</sub> , %, в покое	93 [92; 96]	91 [90; 95]
6МШТ (пройденное расстояние, медиана)	345 [271,3; 366,3]	335 [275; 385]
DLco	46,3 ± 5,2%	43,4 ± 4,3%
ФЖЕЛ	56,5 ± 2,5%	53,2 ± 1,2%

### Заключение

У пациентов с фибротическим фенотипом НСИП наблюдается тенденция к более выраженным изменениям на КТ ОГК, более выраженному снижению толерантности к физической нагрузке

и снижению показателей спирометрии по сравнению с пациентами с фибротическим вариантом ГП. В 6МШТ у пациентов с ГП отмечалась тенденция к умеренному снижению толерантности к физической нагрузке со снижением SpO<sub>2</sub> в среднем до 84,5 ± 5,2%, у пациентов с НСИП – до 76 ± 5,3%.

**Адамовская Евгения Николаевна**, аспирант, отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
 Тел.: +7 (499) 785-90-31  
 E-mail: janee1709@gmail.com

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА

Аитова Я.А.<sup>1, 3</sup>, Мушкин М.А.<sup>2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. **Мушкин А.Ю.**<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-54-55



### Введение

Мониторинг бактериальной флоры, выделяемой у пациентов с эндогенной и экзогенной инфекцией в области хирургического вмешательства (ИОХВ), позволяет оценивать особенности циркулирующих внутрибольничных штаммов и присоединения госпитальной инфекции. Данные мониторинга позволяют планировать мероприятия по профилактике ИОХВ, что особенно важно для пациентов с хроническими инфекционными спондилитами (ХИС), исходно имеющими высокий риск развития эндогенной ИОХВ, увеличивающийся при повторных и ревизионных вмешательствах.

**Цель исследования:** анализ частоты, структуры и этиологии ИОХВ при плановом хирургическом лечении ХИС (туберкулезных и неспецифических).

### Материалы и методы

Исследованы 813 пациентов с ХИС в возрасте старше 18 лет, которые были прооперированы в центре патологии позвоночника ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в период с 01.01.2019 по 31.12.2020 г. Диагноз ХИС ставился при наличии клинической картины и лабораторных изменений, подтверждающих активность процесса, давности заболевания не менее 4 месяцев, длительности антибактериальной терапии не менее 2 месяцев. У 464 пациентов были проведены забор и бактериологическое исследование 2091 образца операционного (раневого) материала, при этом было получено 858 положительных результатов.

Статистическая обработка выполнена в программе SPSS Statistics Version 22 с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Различия признавались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки риска ИОХВ проведен расчет отношения шансов (Odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом.

### Результаты

Структура ХИС представлена следующим образом: 415 пациентов были с микобактериальным поражением (409 – туберкулезный спондилит, 6 – нетуберкулезный микобактериоз, включая двух пациентов с микст-микобактериозом) и 398 – с неспецифическим. Диагноз подтвержден бактериологически у 294 пациентов со специфическим процессом и у 170 – с неспецифическим. В остальных случаях диагноз был установлен по морфологическим данным.

ИОХВ развилась в 47 из 813 наблюдений (5,8% от общего числа и 10,1% от числа пациентов, исходно имевших бактериологическое подтверждение диагноза), в том числе у 15 пациентов – с туберкулезным спондилитом (3,6% от всех туберкулезных и 2,5% от бактериологически подтвержденных) и у 32 – с неспецифическим спондилитом (8,0% от всех неспецифических и 18,8% от бактериологически подтвержденных). Выявлена статистически значимая связь развития эндогенной ИОХВ с морфологически и/или бактерио-

логически подтвержденным неспецифическим поражением ( $p \leq 0,001$ ). При нетуберкулезных микобактериозах развития ИОХВ не отмечено.

Экзогенная ИОХВ выявлена в 23 наблюдениях (2,8% от общего числа, 48,9% – в структуре ИОХВ). Присоединение вторичной неспецифической флоры при туберкулезных спондилитах отмечено в 11 наблюдениях (2,7% от числа туберкулезных поражений), при неспецифических спондилитах – в 12 (3,0% от всех неспецифических спондилитов и 7,1% – для бактериологически подтвержденных). Риск развития ИОХВ при ревизионных операциях в 2 раза превысил показатель первичных операций ( $p = 0,020$ ; OR = 2,172 (95 CI, от 1,174 до 4,022)).

### **Заключение**

Суммарная частота развития ИОХВ при хирургическом лечении больных хроническими спондилитами составляет 5,8%, при этом факт бактериологического подтверждения процесса увеличивает этот показатель до 10,1%. Бактериологическое и/или морфологическое подтверждение неспецифического хронического спондилита является статистически значимым фактором риска эндогенной ИОХВ ( $p \leq 0,001$ ). Риск развития ИОХВ при ревизионных операциях у пациентов с хроническим спондилитом в 2 раза выше, чем при первичном хирургическом вмешательстве.

---

**Аитова Яна Александровна**, врач-эпидемиолог,  
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-кт, д. 2–4  
Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия»  
194354, г. Санкт-Петербург, Северный пр-кт, д. 1  
Тел.: +7 (981) 885-83-51  
E-mail: yana\_aitova@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗОВ)

Анисимова А.И.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Павлова М.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-56-57

### Введение

Одной из важных проблем современной медицины является дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких. Под диссеминированными заболеваниями легких (ДЗЛ) понимают гетерогенную группу патологических состояний, общим признаком которых является рентгенологический синдром легочной диссеминации. Актуальность проблемы микобактериозов обусловлена ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом. Это связано с появлением новых, более точных и совершенных диагностических методик идентификации кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ), дающих возможность более раннего подтверждения диагноза. Тем не менее пациенты с микобактериозом легких в ряде случаев длительное время получают противотуберкулезную терапию, хотя диагноз туберкулеза (ТБ) не был доказан бактериологически, что в век высоких технологий недопустимо. В последние годы диагностика микобактериозов значительно улучшилась.

**Цель исследования:** выявление наиболее значимых клинико-рентгенологических характеристик ТБ и микобактериоза с целью повышения эффективности дифференциальной диагностики данных диссеминированных процессов в легких.

### Материалы и методы

Обследовано 150 пациентов с диссеминированными процессами в легких, которые поступили в клинику для уточнения диагноза. Всем пациентам проводились клиническое, рентгенологическое обследование, бактериологическое исследование патологического материала, применялись инструментальные методы обследования, в том числе фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией легких.

### Результаты

У всех 150 пациентов диагноз был доказан: у 91 (61,7%) пациента подтвержден диагноз диссеминированного ТБ легких, в том числе установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) у 39 (42,8%) больных, у 52 человек (57,2%) определялась лекарственная чувствительность МБТ. Диагноз микобактериоза легких подтвержден у 59 (39,3%) пациентов. Среди больных диссеминированным ТБ преобладали мужчины – 55 человек (60,5%). У пациентов с доказанным микобак-



териозом преобладали женщины – 55 (93,2%), мужчин было всего 4 (6,7%) человека.

При ТБ среди диссеминированных процессов преобладали двусторонние поражения – у 75 пациентов (82,4%), односторонние процессы отмечались у 16 больных (17,6%). Возраст больных ТБ колебался от 18 до 55 лет. У пациентов с микобактериозами также преобладали двусторонние процессы – в 94,9% случаев, односторонние наблюдались лишь у 3 человек (5,1%). Возраст пациентов с микобактериозами составлял 45–69 лет. Важно отметить, что у 35 (62,5%) пациентов с микобактериозом были выявлены бронхоэктазы. Среди возбудителей микобактериозов в 72,9% наблюдений преобладал *M. avium* complex (MAC) – 43 случая. Клинические проявления диссеминированного ТБ выражались в субфебрилитете, слабости, недомогании, отмечалось умеренное повышение СОЭ. В отличие от пациентов с ТБ у больных микобактериозами основной жалобой был кашель с трудно отделяемой мокротой, иногда субфебрильное повышение температуры. Клиническая картина микобактериозов зависела от

длительности течения процесса, распространенности воспалительных изменений по типу бронхоолита и наличия бронхоэктазов. Рентгенологическая картина диссеминированных процессов при микобактериозах в основном была представлена двусторонней диссеминацией в сочетании с выраженными бронхоэктазами (бронхоэктатическая форма) – у 26 (61%) пациентов, сочетанием диссеминации в легких с полостями распада (полостные формы) – у 8 пациентов (18,6%) и ограниченной формой диссеминированного процесса с крупными очагами (до 1,0 см в диаметре) – у 9 (20,3%) пациентов. Диссеминированные процессы при микобактериозах локализовались, как правило, в средних и нижних отделах легких. У больных ТБ диссеминация локализовалась преимущественно в верхних долях легких – в 91,2% слу-

чаев (у 83 человек), нижнедолевые процессы встречались значительно реже.

### **Заключение**

Диссеминированный ТБ легких возникает в более молодом возрасте, чаще у мужчин, с преимущественным поражением верхних отделов легких. ТБ протекает со скудным бактериовыделением, но при этом у 42,8% пациентов в нашем наблюдении был установлен лекарственно устойчивый ТБ. Микобактериоз легких в 72,9% представлен МАС инфекцией, чаще возникает у женщин старшего и пожилого возраста. При микобактериозе поражаются средние и нижние отделы легких с наличием бронхоэктазов более чем у половины больных, возможна также диссеминация с полостями распада в очагах.

## ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ, ВАРИАНТАМИ И ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Демидков И.Н.<sup>1</sup>, Ароян А.Р.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. Мордык А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-58-59

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается заболеванием, широко распространенным в популяции. Основным фактором риска развития ХОБЛ является курение. Туберкулез (ТБ) часто развивается у пациентов с ХОБЛ. Представляет интерес рассмотрение особенности течения ТБ при различных стадиях, вариантах и фенотипах ХОБЛ.

**Цель исследования:** выделение особенностей туберкулезного процесса у больных с разными стадиями, вариантами течения и фенотипами ХОБЛ.



### Материалы и методы

В исследование включены 126 пациентов с ХОБЛ и впервые выявленным ТБ. Из них 1-я степень тяжести ХОБЛ была у 38 человек (30,2%), 2-я степень тяжести – у 48 (38,1%), 3-я степень тяжести – у 22 (17,4%), 4-я степень тяжести – у 18 пациентов (14,3%). При этом к группе А были отнесены 42 пациента (33,3%), к группе В – 44 (35,0%), к группе С – 25 (19,8%), к группе D – 15 (11,9%). При выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) были выделены следующие фенотипы ХОБЛ: эмфизематозный – у 42 человек (33,3%), бронхитический – у 71 (56,4%), с бронхоэктазами – у 13 больных (10,3%).

### Результаты

Самой частой формой ТБ был инфильтративный – у 93 пациентов (73,8%). В группах по степени тяжести ХОБЛ он встречался в 32 (34,4%), в 43 (46,2%), в 12 (13,0%) и в 6 (6,4%) случаях соответственно ( $\chi^2 = 27,783$ ;  $p < 0,001$ ), в группах по категории ХОБЛ: А – в 39 (42,0%) случаях, В – в 40 (43,0%), С – в 11 (11,8%), D – в 3 (3,2%); при бронхитическом фенотипе – у 65 (70,0%) пациентов, эмфизематозном – у 26 (28,0%), с бронхоэктазами – у 2 (2,0%) пациентов ( $\chi^2 = 48,497$ ;  $p < 0,001$ ). Диссеминированный ТБ был у 19 больных (15,1%): у больных с 1-й степенью тяжести ХОБЛ – он был в 2 случаях (10,5%), со

2-й степенью – в 4 (21,2%), с 3-й степенью – в 6 (31,5%), с 4-й степенью – в 7 (36,8%) случаях ( $\chi^2 = 15,008$ ;  $p = 0,002$ ); у больных группы А – в 2 случаях (10,5%), группы В – в 4 (21,0%), группы С – в 5 (26,3%), группы D – в 8 (42,1%) случаях ( $\chi^2 = 22,338$ ;  $p < 0,001$ ); при бронхитическом фенотипе – в 2 (10,5%) случаях, эмфизематозном – в 10 (52,7%), бронхоэктазах – в 7 (36,8%) случаях ( $\chi^2 = 26,094$ ;  $p < 0,001$ ). Фиброзно-кавернозный ТБ легких впервые выявлен у 8 (6,3%) пациентов с ХОБЛ: со 2-й степенью – у 1 (12,5%), с 3-й степенью – у 4 (50%), с 4-й степенью – у 3 (37,5%) больных ( $\chi^2 = 12,448$ ;  $p = 0,008$ ), в группе С – у 4 (50%), в группе D – у 4 (50%) больных ( $\chi^2 = 20,160$ ;  $p < 0,001$ ); с бронхитическим фенотипом – у 2 (25%), эмфизематозным – у 4 (50%), с бронхоэктазами – у 2 (25%) пациентов ( $\chi^2 = 03,987$ ;  $p = 0,136$ ). Очаговый ТБ был диагностирован у 6 (4,8%) пациентов с ХОБЛ: с 1-й степенью – у 4 человек (66,7%), с 4-й степенью – у 2 (33,3%) пациентов ( $\chi^2 = 7,884$ ;  $p = 0,063$ ); в группе А – у 1 пациента (16,7%), в группе С – у 5 (83,3%) больных ( $\chi^2 = 16,275$ ;  $p = 0,001$ ); при бронхитическом фенотипе – у 2 (33,3%), эмфизематозном – у 2 (33,3%), с бронхоэктазами – у 2 (33,3%) пациентов ( $\chi^2 = 3,827$ ;  $p = 0,148$ ).

### Заключение

Среди больных ТБ чаще отмечены 1-я и 2-я степени тяжести ХОБЛ, группы А и В при обязательном проведении спирографии встре-

чались чаще, чем С и D, преобладал бронхитический фенотип болезни. Самой частой формой впервые выявленного ТБ у больных ХОБЛ был инфильтративный ТБ. При этом при тяжелом течении ХОБЛ (3-я и 4-я степени, категории С и D) чаще диагностировались диссеминированный и фиброзно-кавернозный ТБ. При эмфизема-

тозном фенотипе и фенотипе с бронхоэктазами большей была доля диссеминированных, фиброзно-кавернозных и очаговых процессов. Так как очагового ТБ было мало в структуре впервые заболевших, следует предположить, что распространенность и давность туберкулезного процесса влияли на тяжесть ХОБЛ.

---

**Демидков Иван Николаевич**, врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, отделение для больных ТБ органов дыхания № 4, БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер»  
644058, г. Омск, ул. Целинная, д. 2  
Тел.: +7 (908) 318-19-16  
E-mail: tishen89@mail.ru

## К ВОПРОСУ О ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ХРОНИЧЕСКОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Евсеев П.Ю.

Научные руководители: д.м.н., проф. **Елькин А.В.**, д.м.н., проф. **Кондакова М.Н.**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-60-61

### Введение

Рост числа заболеваний, возбудителями которых являются плесневые грибы рода *Aspergillus*, отмечается во всем мире. По данным европейской литературы, одним из предрасполагающих факторов развития хронического аспергиллеза легких (ХАЛ) является наличие полостей диаметром от 2 см и более (Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и соавт., 2014). В большинстве клинических наблюдений сообщается, что туберкулезная природа деструкций в легких является предпосылкой к развитию ХАЛ и в среднем составляет до 72% всех случаев (Denning D.W., Cadranell J., Beigelman-Aubry C. et al., 2016).

**Цель исследования:** совершенствование знаний о патогенезе ХАЛ у больных деструктивными формами туберкулеза (ТБ) легких за счет оценки патоморфологических изменений легочной ткани.



### Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы 17 историй болезни пациентов с деструктивными формами ТБ, которые находились на лечении с февраля 2015 по сентябрь 2021 г. на базе ГТБ № 2 г. Санкт-Петербурга. Состав пациентов – 11 мужчин и 6 женщин в возрасте от 34 до 72 лет (медиана – 54 года). Давность заболевания ТБ составляла от 4 месяцев до 41 года (медиана – 8 лет). Всем больным произведено радикальное оперативное лечение с макро- и микроскопическим исследованием легочной ткани; активность туберкулезного процесса оценивали с помощью классификации Б.М. Ариэля (Ариэль Б.М., Беллендир Э.Н. и соавт., 2009). В предоперационном периоде выполнялись общие клинические и лабораторно-инструментальные исследования, включая микроскопическое и бактериологическое исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, фибробронхоскопия (ФБС). В исследуемую группу были включены 9 пациентов (52,9%) с диагностированным ХАЛ, 8 пациентов (47,1%) с ТБ легких наблюдались в группе контроля. Обработка статистических данных осуществлялась в программе Microsoft Office Excel 2013.

### Результаты

В исследуемой группе пациенты предъявляли жалобы на слабость, малопродуктивный кашель, в 2 случаях (22,2%) отмечены эпизоды кровохарканья и подъемы температуры тела до 39 °С. Давность заболевания ТБ составляла более 2 лет. Гифы грибов рода *Aspergillus* визуализировались на фоне фиброзной трансформации легочной ткани с явлениями ангиогенеза. В 8 случаях (88,9%) характер патологического процесса представлял собой хронический альтеративно-продуктивный тип воспалительной реакции в виде каверн размерами от 2,5 до 10 см в диаметре, частично заполненных казеозными массами, с толстыми фиброзными стенками, лимфоцитарно-макрофагальной перикавитарной инфильтрацией и инкапсулированными эпителиоидно-клеточными гранулемами в окружающей ткани, что соответствовало I–III степени гистологической активности. Микобактерии ТБ (МБТ) в исследуемой группе не обнаружены. Другой сапрофитной микрофлоры методом посева операционного материала не выделено.

В контрольной группе также отмечались умеренно выраженные симптомы интоксикационного и бронхолегочного синдромов, однако подъемы температуры тела не превышали 37,2 °С, кровохарканье не зарегистрировано. Давность

заболевания ТБ – от 4 месяцев и более. Гифы грибов рода *Aspergillus* не визуализировались. В 5 случаях (62,5%) характер изменений представлял собой хронический прогрессирующий туберкулезный процесс в виде каверн от 1 до 5,5 см в диаметре, выстланных казеозными массами с внутренней стороны и окруженных выраженным слоем специфической эпителиоидно-клеточной грануляционной ткани с гигантскими многоядерными клетками Лангханса, с многочисленными разнокалиберными инкапсулированными очагами казеозного некроза и немногочисленными свежими эпителиоидно-клеточными гранулемами продуктивного и некротического типов по периферии и на отдалении, что соответствовало III–IV степени

гистологической активности. В 6 случаях (75%) каверны были заключены в плотную фиброзную капсулу. МБТ в контрольной группе были обнаружены также в 6 случаях (75%).

### **Заключение**

Микотическое поражение легочной ткани преобладает у больных хроническими формами ТБ легких. Пневмофиброз является фактором риска развития ХАЛ, в частности при низкой активности ТБ. Симптомы интоксикации, бронхолегочный синдром и отсутствие МБТ в мокроте при давности заболевания ТБ более 2 лет являются показаниями к проведению микологического обследования.

---

**Евсеев Павел Юрьевич**, ассистент, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41  
Тел.: +7 (921) 354-04-13  
E-mail: evseev.0891@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Михайлова О.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Беларусь

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-62-63

### Введение

За последние годы в Республике Беларусь (РБ) достигнуто значительное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ). Смертность населения от ТБ в 2019 г. снизилась на 45% по сравнению с 2015 г. Темпы снижения заболеваемости особенно выражены в 2017, 2018 и 2019 гг. Тем не менее следует отметить, что уменьшение заболеваемости в 2020 г. во многом обусловлено снижением уровня выявляемости ТБ на фоне пандемии COVID-19. Негативное влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ в РБ оказывает проблема сочетанного ВИЧ-ассоциированного ТБ. За 2021 г. зарегистрировано 1496 новых случаев ВИЧ-инфекции, показатель заболеваемости остался на уровне 2020 г. и составил 16,0 на 100 000 населения.

**Цель исследования:** выявить особенности течения ВИЧ-ассоциированного ТБ легких в зависимости от вида лекарственной чувствительности возбудителя.



### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 301 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016–2018 гг. В исследуемую группу были включены пациенты ТБ легких с сопутствующим диагнозом ВИЧ-инфекции.

### Результаты

Пациенты с лекарственно-чувствительным ВИЧ-ассоциированным ТБ (ЛЧ ВИЧ/ТБ) легких составили 57,8%. Среди них преобладали мужчины – 75,9%. В г. Минске проживали 50,6% пациентов. При обращении за медицинской помощью выявлено 23,6%. На момент заболевания не имели постоянного места работы 33,9% пациентов. Локализация специфического процесса в легких зарегистрирована у 90,8% больных. Случаи регистрации впервые выявленного ТБ были в 68,4% случаев. В преобладающем большинстве случаев (23,6%) был зарегистрирован инфильтративный ТБ легких, в 12,6% случаев – диссеминированный, у 5,2% пациентов установлен очаговый ТБ легких. Наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в мокроте было зафиксировано в 62% случаев. Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 77% пациентов. В 28% случаев был зафиксирован благоприятный исход лече-

ния, в 51,7% случаев был перевод на лечение множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ).

Среди пациентов с рифампицин-устойчивым ВИЧ-ассоциированным ТБ легких (РУ ВИЧ/ТБ) преобладали мужчины – 81,9%. В других регионах РБ проживали 45,7% пациентов, 54,3% случаев были выявлены при прохождении профилактического осмотра, 69,3% пациентов на момент заболевания не имели постоянного места работы. Локализация специфического процесса в легких была зарегистрирована у 97,6% пациентов. Случай регистрации как впервые выявленный установлен в 61,4% случаев. Значительно чаще наблюдался инфильтративный ТБ легких (69,3%), в 15,7% – диссеминированный, у 5,5% пациентов установлена внелегочная локализация процесса. Наличие КУМ в мокроте зафиксировано у 70,9% больных. АРВТ получали 80,3% пациентов. В 16,5% случаев отмечался благоприятный исход лечения, в 14,2% случаев – летальный исход.

### Заключение

При сравнении ЛЧ ВИЧ/ТБ и РУ ВИЧ/ТБ выяснилось, что среди больных с сохраненной чувствительностью возбудителя большинство проживали в столице РБ, были выявлены при обращении за медицинской помощью, не имели постоянного места работы, в преобладающем

большинстве регистрировалась легочная локализация процесса, более половины пациентов были переведены на лечение МЛУ ТБ. Большинство пациентов с РУ ВИЧ/ТБ проживали в других регионах РБ, были выявлены при профилактическом

медицинском осмотре, не имели постоянного места работы, чаще имела место внелегочная локализация процесса, в меньшем проценте случаев регистрировался благоприятный исход лечения и имелись случаи летального исхода заболевания.

---

**Михайлова Ольга Васильевна**, ассистент, кафедра фтизиопульмонологии,  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
220116, Беларусь, г. Минск, пр-кт Дзержинского, д. 83  
Тел.: +375 (29) 232-43-00  
E-mail: 1974mmm@mail.ru

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Османова Р.Р., Гасымов И.А., Алиева Г.Р.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Шихалиев Я.Ш.

Научно-исследовательский институт легочных заболеваний,  
г. Баку, Азербайджан

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-64-66

### Введение

Эозинофильный фенотип хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляет собой фенотип с клиническими особенностями, такими как эозинофильное воспаление дыхательных путей, чаще встречающееся у мужчин и характеризующееся менее тяжелым течением ХОБЛ. Длительное время ключевой клеткой воспаления дыхательных путей при ХОБЛ считался нейтрофил, тогда как эозинофильное воспаление рассматривалось в качестве типичной цитологической характеристики бронхиальной астмы (БА). Пациенты с эозинофильным фенотипом ХОБЛ имеют более высокий риск обострения. В то же время пациенты с ХОБЛ со стойким высоким уровнем эозинофилов в крови имеют лучшую выживаемость, чем пациенты со стойким низким уровнем эозинофилов в крови. Растущее число исследований, посвященных многообразию клинических форм ХОБЛ, свидетельствует о существенном влиянии эозинофильного воспаления не только на особенности течения и прогноз больных ХОБЛ, но и на различия терапевтической эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бронходилататоров. Легочный туберкулез (ТБ) также является одним из факторов риска развития ХОБЛ. Изменения бронхиальной и паренхиматозной структуры легких, такие как бронховаскулярная деформация, бронхоэктазы, эмфизематозный и легочный фиброз, встречающиеся при ТБ легких, приводят к развитию ХОБЛ. Немаловажную роль играет наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний, которые оказывают влияние на течение и исход ТБ и ХОБЛ. Так, исследование взаимодействия ТБ и сахарного диабета показали, что риск активного ТБ при сахарном диабете увеличивается в 3 раза по сравнению с больными, не страдающими сахарным диабетом.

**Цель исследования:** представить клинический случай ТБ легких, осложненный эозинофильным фенотипом ХОБЛ.

### Материалы и методы

Мужчина 68 лет, обратился в клинику с жалобами на одышку, затруднение дыхания в течение 3 дней, заложенность в груди, лихорадку и кашель с гнойной мокротой. При малейшей физической нагрузке наблюдалось усиление кашля и одышки. Из анамнеза стало известно, что больной страдает сахарным диабетом в течение 5 лет, более года находится на инсулинотерапии, много лет злоупотребляет курением. Аллергологический анамнез не отягощен. Ранее у пациента было два эпизода ТБ легких: в первый раз – 5 лет назад, проводилось лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиперазинид). Рецидив ТБ развился спустя два года. При исследовании мокроты молекулярно-генетическим методом GeneXpert MTB/RIF ДНК микобактерий туберку-

леза (МБТ) не была обнаружена, но при посеве мокроты на твердую питательную среду Левенштейна–Йенсена был получен рост МБТ и выявлена их резистентность к изониазиду. Согласно рекомендациям ВОЗ, больному было начато противотуберкулезное лечение моно-Н-резистентного ТБ. Посев мокроты стал отрицательным на втором месяце терапии. На момент обращения в медицинское учреждение больной находился на 5-м месяце противотуберкулезной терапии и принимал рифампицин, этамбутол, пиперазинид и левофлоксацин.

При физикальном обследовании: пациент в сознании, частота дыхательных движений 28 в мин. Движение грудной клетки симметричное, при аускультации в обоих легких выслушивались хрипы.

Лабораторные результаты: гемоглобин – 14,6 г/дл; лейкоциты –  $29,13 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты –  $215 \times 10^{12}/\text{л}$ , эозинофилы – 5%, базофилы –



1,1% и нейтрофилы – 6,6%, азот мочевины крови (АМК) – 19 мг/дл, креатинин – 1,12 мг/дл, аспарат-аминотрансфераза (АСТ) – 24 ЕД/л, аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – 17 ЕД/л, общий билирубин – 2,3 мг/дл, прямой билирубин – 1,42 мг/дл, С-реактивный белок (С-РБ) – 307,6 мг/дл, натрий – 132,7 ммоль/л, калий – 3,51 ммоль/л, глюкоза крови – 379 мг/дл. Общий иммуноглобулин Е (IgE) в сыворотке крови – 242,9 МЕ/мл.

При исследовании мокроты на неспецифическую микрофлору обнаружены *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к гентамицину, амикацину, цефтазидиму, цефоперазону-сульбактаму, ципрофлоксацину, левофлоксацину.

При рентгенологическом обследовании грудной клетки в первый день обследования было выявлено наличие консолидации на фоне паренхиматозного фиброза правого легкого и небольшого отклонения трахеи в сторону патологических изменений.

Результаты спирометрии до использования бронходилататора: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 107% должной величины (д.в.), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 94% д.в., ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 67,2%. Результаты постбронхорасширяющей спирометрии: ФЖЕЛ – 116% д.в., ОФВ<sub>1</sub> – 104% д.в., ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 68,2%. Постдилатационный прирост показателей составил в среднем 10,1%, что характерно для необратимой обструкции. Функциональные данные пациента соответствовали легкой степени тяжести ХОБЛ согласно глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких GOLD.

На основании полученных данных пациенту был поставлен диагноз: правосторонняя

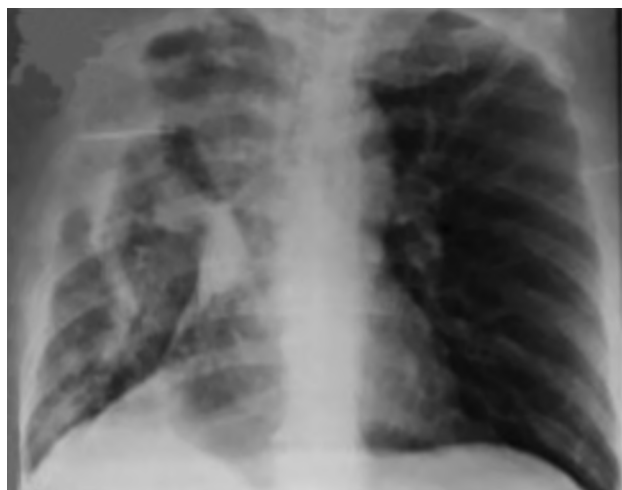
пневмония, ХОБЛ, эозинофильный фенотип в фазе обострения; правосторонний инфильтративный туберкулез в фазе рассасывания, Н-монорезистентная форма, МБТ(-); сахарный диабет II типа, инсулинозависимая форма. В качестве комплексной терапии, помимо противотуберкулезных препаратов, были использованы бронхолитики (сальбутамол + ипратропия бромид), инфузии цефтазидима 1 г в/в каждые 8 часов, инсулин короткого действия подкожно перед каждым приемом пищи согласно уровню глюкозы в крови и инсулин длительного действия 14 МЕ перед сном, метилпреднизолон 62,5 мг в/в.

Состояние больного улучшилось через неделю после начала лечения. Лабораторные данные показали снижение количества лейкоцитов ( $8,020 \times 10^9/л$ ). Контрольная рентгенограмма грудной клетки через 2 недели показала разрешение консолидации в правом легком (рис.).

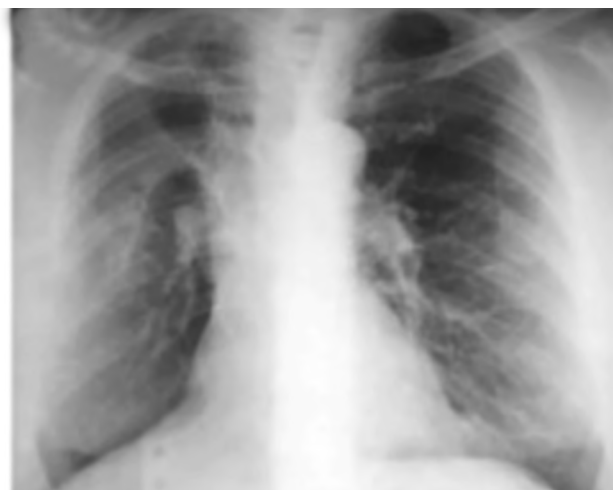
### Результаты и обсуждение

Эозинофильный фенотип ХОБЛ имеет сохраненный ОФВ<sub>1</sub> при спирометрии и быстро купируется во время обострений при использовании гормональной терапии. Высокое количество эозинофилов в мокроте (5%) и общий IgE (242,9 МЕ/мл) предполагают эозинофильное воспаление дыхательных путей у этого пациента. Показатель эозинофилов важен как биомаркер для прогнозирования риска обострения ХОБЛ и для оценки эффективности проводимой терапии. Пациентам с обострением ХОБЛ при уровне эозинофилов в крови 5% и выше реко-

(а)



(б)



**Рисунок.** а – рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции до начала лечения;  
б – рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции через две недели от начала терапии.

мендуется кортикостероидная терапия, что значительно улучшает клинико-лабораторные, функциональные и радиологические показатели. Однако сложность назначения гормонов в данном случае связана с продолжающимся туберкулезным процессом и сопутствующим сахарным диабетом. В связи с этим пациенту была назначена терапия кортикостероидами и ингаляционными бронходилататорами на фоне противотуберкулезной и инсулинотерапии, что позволило добиться клинического улучшения в течение 7 дней.

### **Заключение**

Данный клинический случай показал, что наличие длительно протекающих патологий, оказывающих негативное влияние на состояние дыхательной системы, таких как ТБ легких, может способствовать развитию ХОБЛ даже после улучшения состояния. Поэтому больным, страдающим ТБ легких, необходимо своевременно проводить спирометрию и определять уровень эозинофилов в крови для предупреждения обострения ХОБЛ.

---

**Османо́ва Ромелла Рафае́ловна**, научный сотрудник, отдел физиотерапии,  
Научно-исследовательский институт легочных заболеваний  
AZ1118, Азербайджан, г. Баку, Низаминский р-н, ул. Шарифли М., д. 163  
Тел.: +994 (708) 055-479  
E-mail: romella.osmanli@gmail.com

## ОСОБЕННОСТИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНОГО МИКОБАКТЕРИОЗА, ВЫЗВАННОГО БЫСТРО- И МЕДЛЕННОРАСТУЩИМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ

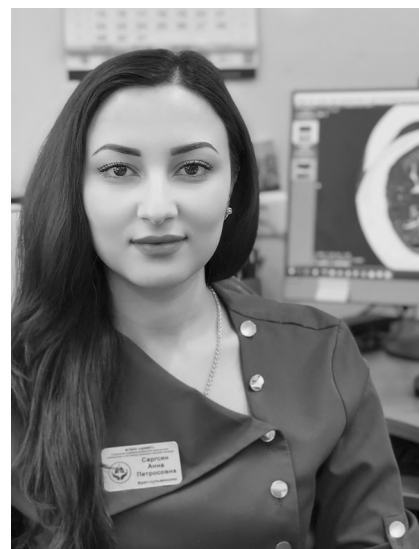
Саргсян А.П.

Научный руководитель: д.м.н. Макарьянц Н.Н.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-67-69

**Цель исследования:** оценка особенностей проявления нетуберкулезного микобактериоза (НТМ) у больных с хроническими заболеваниями легких посредством определения клинико-морфологических изменений, вызываемых различными видами нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).



### Материалы и методы

Обследовано 120 человек с НТМ, из них у 109 пациентов данная патология была вызвана медленнорастущими видами НТМБ и у 11 пациентов – быстрорастущими видами. Диагноз микобактериоза был установлен на основании двукратного выявления НТМБ культуральными методами исследования в материале мокроты и однократного – в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, биоптате / операционном материале легочной ткани. Критериями невключения в исследование являлись: возраст старше 80 лет, выявление диагностически значимого титра неспецифической микробной флоры в материале мокроты или жидкости БАЛ ( $\geq 10^4$  КОЕ/тамп), наличие тяжелых декомпенсированных соматических заболеваний. У основного количества пациентов были выявлены медленнорастущие виды НТМБ: *M. avium* – 49,6%, *M. intracellulare* – 16,5%, *M. kansasii* – 13,3% случаев, *M. xenopi* – 6,2%. Быстрорастущие виды НТМБ были идентифицированы в 7,5% случаев: *M. abscessus* – 6,2%, *M. fortuitum* – 1,3%. При оценке клинической картины заболевания мы выделили респираторный синдром (кашель, одышка, наличие хрипов в легких при аускультации) и интоксикационный синдром (слабость, утомляемость, повышение температуры тела), выраженность которых оценивали с помощью кумулятивного индекса (КИ) в баллах. Всем пациентам проводилась оценка показателей клинического анализа крови, функции внешнего дыхания, уровня С-реактивного белка (С-РБ), компьютерной томографии органов

грудной клетки (КТ ОГК). У пациентов с туберкулемами в сочетании с микобактериозом была изучена морфологическая картина НТМ по данным операционного материала. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10.

### Результаты

С учетом разницы в числе пациентов с быстро- и медленнорастущими видами НТМБ нами было принято решение разделить всех пациентов на 2 когорты. Первую когорту составили больные микобактериозом, вызванным медленнорастущими НТМБ (109 человек), у которых заболевание протекало в сочетании с различными хроническими заболеваниями легких: НТМ с хроническим бронхитом (ХБ) – 35, НТМ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 20, НТМ с бронхоэктатической болезнью (БЭБ) – 25, НТМ в сочетании с туберкулемами – 29 человек. При сравнении выявлено, что НТМ сопровождал длительно текущие хронические неспецифические заболевания легких, но не зависел от сроков течения туберкулезного процесса. При суммации всех клинических симптомов и расчете КИ мы не обнаружили усиления интоксикации при присоединении микобактериальной инфекции у данных пациентов, что подтверждалось показателями состояния периферической крови. Однако нами было отмечено, что НТМ, вызванный медленно-растущими видами, приводил к возникновению и/или прогрессированию одышки у пациентов

независимо от характера предшествующего воспалительного процесса, о чем свидетельствовали функциональные нарушения со стороны показателей объема форсированного выдоха в 1 сек. ( $ОФВ_1$ ), максимальной объемной скорости выдоха ( $МОС_{75-25}$ ). В результате изучения рентгенологической картины НТМ, вызванного медленно растущими видами НТМБ, в 81% случаев отмечалось диффузное поражение обоих легких. В 78% случаев регистрировались полиморфные очаговые изменения с перибронхиальным, перибронхолярным, цетрилобулярным и субплевральным распределением, которые местами образовывали небольшие конгломераты. Данные изменения были выявлены при всех видах НТМБ. В 75% случаев визуализировались бронхоэктазы и бронхиолоэктазы. Такой симптом, как «дерево в почках», чаще регистрировался при *M. xenopi* и *M. kansasii*. Инфильтративные изменения визуализировались в 55% случаев и локализовались перибронхиально, перибронхолярно, перифокально. Инфильтрация по типу «матового стекла» была более характерна для *M. avium* и *M. intracellulare*. Фиброзная трансформация легочной ткани наблюдалась нами в 54% случаев в виде очагового, субплеврального, паренхиматозно-интерстициального фиброза. Полостные изменения регистрировались в 30% случаев, чаще при *M. avium* и *M. kansasii*, располагались субплеврально и были в основном бронхогенного генеза.

Трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ) была проведена в 13% случаев в данной когорте больных и оказалась недостаточной для верификации обоих заболеваний, так как выявляла только отдельные признаки воспалительного процесса. Низкая информативность ТББЛ при коморбидной патологии, связанная с недостаточным количеством материала для гистологического исследования, не позволяла изучить все признаки проявления НТМ. В связи с этим для исследования был использован операционный материал, позволявший определить всю совокупность морфологических признаков развития НТМ. Для различных штаммов медленно растущих НТМБ было характерно формирование обширных (нехарактерных для туберкулем) лимфоидных инфильтратов. Они располагались в перифокальной, периваскулярной, перибронхиальной и перибронхолярной легочной паренхиме. Увядание инфильтративных изменений сопровождалось появлением значительного числа продуктивных гистиоцитарно-макрофагальных гранул и их конгломератов без некроза, с признаками фибриллогенеза и диффузного фибрирования, а также поражением легочной

паренхимы. Преимущественными зонами поражения, типичными для внутриклеточных *M. avium* и *M. intracellulare*, являлись перифокальная и периваскулярная паренхима, тогда как для внеклеточных *M. xenopi* и *M. kansasii* – перибронхолярная. Внутриклеточные формы медленно растущих НТМБ вызывали более распространенные фиброзные изменения, чем внеклеточные. Характерно, что ни в одном из рассмотренных случаев НТМ очагов казеозного некроза, как это наблюдается при активном туберкулезе, мы не выявили. Единственным видом некроза, отмеченным нами при НТМ, вызванным *M. avium*, являлся фибриноидный, связанный с нарушением трофики тканевых структур легочной ткани из-за обширного фиброза и микроциркуляторной недостаточности в этой зоне.

Вторую когорту составили больные микобактериозом, вызванным быстрорастущими видами НТМБ, в которой было обследовано 11 пациентов. У всех пациентов с быстрорастущими видами НТМБ, так же как и у больных первой когорты, имелись различные хронические заболевания легких. В отличие от больных НТМ, вызванным медленно растущими видами НТМБ, в данной группе заболевание проявлялось выраженными симптомами интоксикации: лихорадкой (45,4% случаев), слабостью (45,4% случаев), что согласовывалось с повышением уровня лабораторных маркеров воспаления: у 54,5% пациентов отмечалась повышенная СОЭ с максимальным значением до 127 мм/ч., в 45,4% случаев было отмечено повышение концентрации С-РБ в крови до 62 мг/л. Респираторная симптоматика характеризовалась усилением кашлевого синдрома у всех пациентов и в меньшей степени (27,2% случаев) усилением одышки. В результате изучения спирометрических данных было выявлено нарушение бронхиальной проходимости по показателям  $МОС_{75}$  и  $МОС_{50}$ .

По данным КТ ОГК, при НТМ, вызванном быстрорастущими видами возбудителя, преимущественно (81,8% случаев) отмечалось поражение обоих легких в виде бронхиолоэктазов, симптомов бронхолита, перибронхолярной инфильтрации. При НТМ, вызванном *M. fortuitum*, было характерно поражение бронхов и терминальных бронхиол с выраженным утолщением их стенок. Это было подтверждено данными морфологического исследования, которое выявило обильную инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев терминальных бронхиол клеточными элементами воспаления. При этом респираторный эпителий подвергался деструктивным изменениям, наблюдалось сдувание его клеток в воздухоносный просвет, воспалительные клеточные инфильтраты

распространялись на все слои стенки воздухоносных путей, формировались очаговые клеточные скопления с признаками некроза и/или без. При НТМ, вызванном *M. abscessus*, также было характерно поражение терминальных воздухоносных путей, однако особенностью изменений в легких при данном возбудителе являлось поражение перибронхиальной легочной ткани по типу инфильтративных изменений с формированием очагов в центрилобулярных зонах легкого, что также подтверждали данные морфологического исследования. При *M. abscessus* воспалительный процесс из стенки бронха мог распространяться на окружающую легочную паренхиму, в виде небольших очаговых скоплений клеточных элементов воспаления с некрозом и без него. При КТ-исследовании фиброзные изменения различной степени выраженности чаще всего определялись в субплевральной зоне, что также было подтверждено морфологическими данными.

### Заключение

При НТМ, вызванных как медленнорастущими, так и быстрорастущими видами возбудителя, возникало нарушение бронхиальной проходимости

различной степени выраженности. При микобактериозе, вызванном медленнорастущими видами НТМБ, отмечалось снижение спирометрических показателей ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>75-25</sub>, тогда как при НТМ, вызванном быстрорастущими видами НТМБ – МОС<sub>75-50</sub>. У пациентов с НТМ, чье заболевание было вызвано медленнорастущими НТМБ, отмечалось развитие и/или прогрессирование одышки, тогда как при НТМ, вызванном быстрорастущими НТМБ, отмечалось появление клинических симптомов интоксикации и повышение уровней СОЭ и С-РБ. Для медленнорастущих НТМБ характерно формирование обширных лимфоидных инфильтратов, содержащих гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы без некроза с признаками диффузного фиброзирования. Быстрорастущие виды НТМБ вызывают деструктивные изменения терминальных бронхиол разной степени выраженности с формированием в прилежащей легочной ткани очагов неказеозного некроза, окруженных грануляционной тканью с признаками фиброза разной степени выраженности. Полостные изменения чаще наблюдаются при НТМ, вызванных медленнорастущими штаммами возбудителя, за счет расширения терминальных воздухоносных путей.

# СПЕКТР ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Ураксина М.В.<sup>1, 2</sup>, Еременко Е.П.<sup>1</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. Бородулина Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова», г. Самара, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-70-71

## Введение

При стабилизации эпидемиологических показателей по туберкулезу (ТБ) в последние годы продолжает расти число вновь выявленных пациентов с лекарственно-устойчивым (ЛУ) ТБ легких (Захаров А.В., Романов В.В., Эргешов А.Э., 2022). На современном этапе стратегии по ликвидации ТБ необходимо своевременно диагностировать и эффективно лечить пациентов с впервые установленным диагнозом (Бородулина Е.А., Рогожкин П.В., Олещиков А.С., Колесник А.В., Ураксина М.В., 2021). Использование в диагностике современных методов, таких как GeneXpert MBT/RIF, BACTEC™ MGIT™ 960, дает значительное преимущество в скорости и точности при постановке диагноза и выборе режима химиотерапии. Часто ситуация осложняется наличием сопутствующей патологии – ВИЧ-инфекции, что одновременно может служить предиктором развития ТБ вследствие снижения иммунного статуса и замедлять процесс лечения (Кузнецова А.Н., 2021).

**Цель исследования:** проанализировать спектр лекарственной устойчивости у впервые выявленных пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и ТБ легких.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова с включением 111 пациентов с впервые установленным диагнозом ТБ легких. Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, диагноз ТБ легких, впервые утвержденный центральной врачебной комиссией (ЦВК), наличие специфических изменений на рентгенограмме. Всем пациентам были проведены стандартные методы диагностики: бактериоскопия мокроты 3-кратно по Цилю–Нильсену, молекулярно-генетические исследования GeneXpert MBT/RIF, посев на жидкую среду (BACTEC MGIT) и плотную среду Левенштейна–Йенсена. Также были проведены тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). В зависимости от наличия сопутствующей патологии – ВИЧ-инфекции, сформированы 2 группы исследования: ВИЧ/ТБ (группа 1, n = 46) и ТБ (группа 2, n = 65).

## Результаты

Пациенты имели следующие диагнозы: в первой группе очаговый ТБ легких был в 17,4% (n = 8),

диссеминированный ТБ – в 10,8% (n = 5); инфильтративный ТБ – в 71,7% (n = 33) случаев. Во второй группе очаговый ТБ легких был у 9,2% больных (n = 6), диссеминированный ТБ – у 12,3% (n = 8), инфильтративный ТБ – у 78,5% (n = 51) больных.

По данным лабораторного исследования до начала химиотерапии, МБТ были выявлены в мокроте в 27,9% (n = 31) случаев. Пациенты без бактериовыделения (46 человек) начинали лечение по III режиму химиотерапии (РХТ). Пациенты с бактериовыделением в зависимости от наличия или отсутствия ЛУ получали I, II или IV, V РХТ. Таким образом, I режим получали 22,5% (n = 25), II – 4,5% (n = 5), III – 41,4% (n = 46), IV – 30,6% (n = 34), V – 0,9% (n = 1) пациентов.

В дальнейшем при получении данных ТЛЧ было выявлено еще 15 случаев ЛУ, из них – у 11 пациентов с помощью жидких сред и у 4 – с помощью посева на плотные среды. Последующие РХТ были следующими: I режим получали 16,2% (n = 18), II – 4,5% (n = 5), III – 27,0% (n = 31), IV – 46,0% (n = 52), V режим – 4,5% (n = 5) пациентов. Была определена ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Результаты представлены в табл.



**Таблица.** ЛУ к ПТП у впервые выявленных пациентов с ТБ легких

Противотуберкулезный препарат	МБТ (+), ВИЧ (+), n = 28		МБТ (+), ВИЧ (-), n = 40	
	Выявлена устойчивость, n	%	Выявлена устойчивость, n	%
изониазид	23	82	28	70
рифампицин	19	67,8	25	62,5
этамбутол	14	50	19	47,5
пиразинамид	11	39,3	4	10
капреомицин	2	7	2	5
канамицин	16	57	21	52,5
амикацин	4	14	5	12,5
офлоксацин	9	32	6	15
моксифлоксацин	8	28,5	6	15
левофлоксацин	4	14	4	10
этионамид	12	42,8	12	30
ПАСК	3	10,7	2	5

Чувствительность к ПТП в 1-й группе (ВИЧ/ТБ) была сохранена в 10,7% (3 из 28 пациентов), а во 2-й группе – в 25% случаев (10 из 40).

При анализе ЛУ в группе с подтвержденным бактериовыделением было выяснено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречалась устойчивость к ПТП I ряда и к препаратам резерва, в том числе МЛУ – в 67,8% случаев (19 из 28 человек), ШЛУ – в 25% (7 из 28 человек). У больных ТБ без сопутствующей патологии частота встречаемости МЛУ составила 57,5% (23 из 40 пациентов), а ШЛУ – 7,5% (3 из 40 пациентов).

**Заключение**

Таким образом, из 111 пациентов с впервые установленным диагнозом ТБ у 37,8% (n = 42) больных наблюдалась МЛУ МБТ и у 9% (n = 10) –

ШЛУ. Чувствительность была сохранена в 10,7% случаев (3 из 28 пациентов) в группе ВИЧ/ТБ, а в группе без ВИЧ составила 25% (10 из 40 человек).

В ходе интенсивной фазы лечения произошла смена РХТ в 23,4% случаев (n = 26) в связи с полученными данными ТЛЧ с использованием культуральных методов. Наиболее частым вариантом была смена III РХТ на IV РХТ – 12,6% (n = 14), что делало процесс лечения таких пациентов более длительным и включало применение препаратов резервного ряда.

Одна из причин роста заболеваемости ТБ связана с нарастающей проблемой коморбидности с ВИЧ-инфекцией. В проанализированных группах пациентов с ВИЧ/ТБ и без сопутствующей патологии доказано, что ЛУ чаще встречается в группе ВИЧ/ТБ.

Ураксина Мария Владимировна, аспирант, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
 ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.В. Постникова»  
 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89  
 Тел.: +7 (917) 037-31-71  
 E-mail: mmuraxina@gmail.com

## ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ И COVID-19

Шишкина Е.Р., Эргешова Л.А., Егорова А.Д.,  
Гордеева О.М.

Научный руководитель: д.м.н. Карпина Н.Л.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-72-73

### Введение

В настоящее время в условиях пандемии COVID-19 существует недостаточно данных о влиянии коронавирусной инфекции на течение туберкулеза (ТБ) органов дыхания. В связи с этим проведение исследований, направленных на изучение влияния COVID-19 на течение ТБ легких, соответствует требованиям времени.

**Цель исследования:** изучить особенности влияния COVID-19 на течение ТБ легких.



### Материалы и методы

Проведен анализ результатов обследования 45 пациентов, обратившихся в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания в период с декабря 2019 по ноябрь 2021 г. Тип исследования: когортное проспективное. Критерии включения: пациенты с диагнозом ТБ органов дыхания, перенесшие COVID-19. Критерии невключения: пациенты с заболеваниями органов дыхания нетуберкулезной этиологии, пациенты с ТБ органов дыхания, не имеющие в анамнезе перенесенную новую коронавирусную инфекцию. Среди обследованных пациентов преобладали женщины – 27 из 45 (60,0%), мужчин было 18 из 45 (40,0%). Средний возраст пациентов составлял  $45,3 \pm 14,4$  лет.

Из 45 наблюдаемых больных у 28 человек (62,2%) диагноз ТБ был установлен до заболевания COVID-19, у 17 (37,8%) – одновременно с COVID-19.

Среди клинических форм ранее диагностированного ТБ органов дыхания преобладали туберкулемы – 11 из 45 (24,4%). Другие формы ТБ имели место в единичных случаях: очаговый ТБ – 2 (4,4%), инфильтративный ТБ – 3 (6,6%), цирротический ТБ – 1 (2,0%), диссеминированный ТБ – 1 (2,0%), плеврит туберкулезной этиологии – 1 (2,0%) и кавернозный ТБ – 1 (2,0%) из 45 человек. Остаточные посттуберкулезные изменения органов дыхания на момент заболевания COVID-19 имели место у 8 из 45 человек (17,7%).

У 17 из 45 человек (37,8%) на момент заболевания COVID-19 в процессе дообследования были получены данные, подтверждающие впервые выявленный ТБ легких.

Лекарственная чувствительность (ЛЧ) микобактерии туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам была сохранена только в трети наблюдений – у 14 из 45 человек (31,0%). В большинстве случаев была выявлена лекарственная устойчивость (ЛУ) возбудителя – у 31 из 45 больных (69,0%), из них у 2 (4,4%) – ЛУ МБТ к изониазиду, у 1 (2,2%) – ЛУ МБТ к изониазиду, этамбутолу и стрептомицину; у 1 (2,2%) – ЛУ МБТ к изониазиду, этамбутолу, этионамиду, у 7 (15,5%) – ЛУ МБТ к рифампицину, изониазиду, у 6,6% больных была выявлена ЛУ МБТ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам.

Среди сопутствующей патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания – 14 человек (31%), заболевания органов пищеварения – 13 (28,8%), заболевания органов дыхания нетуберкулезной этиологии – 11 (24,4%), одинаково часто встречались заболевания щитовидной железы и хронические заболевания мочевыделительной системы – по 6 человек (13,3%). Также одинаково часто встречались психоневрологические и кожные заболевания – по 3 человека (6,6%). Сахарный диабет II типа являлся фоновой патологией у 4 человек (8,8%), I типа – у 3 (6,6%), сифилис – у 1 (2,2%), хронический вирусный гепатит В – у 1 (2,2%), онкологические заболевания – у 2 (4,4%). Отмечено, что среди наблюдаемых больных большинство не принима-

ло ранее иммуносупрессивной терапии – 42 человека (93,3%).

Влияние COVID-19 на течение туберкулезного процесса оценивали по результатам комплексного обследования через 2–4 месяца после перенесенного вирусного заболевания. С учетом преваляровавших ограниченных легочных форм ТБ основным способом оценки динамики являлась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

### Результаты

Вирус SARS-CoV-2 был идентифицирован у 28 из 45 человек (62%). Клиническая картина заболевания в большинстве случаев была представлена следующими симптомами: слабость (71%), повышение температуры тела до фебрильных цифр (20%), кашель (36%), одышка (35%), боли в грудной клетке (17,7%), 25 больным из 45 (55,5%) проводилось лечение новой коронавирусной инфекции. Из них 12 человек (26,6%) получали антибактериальную терапию, 8 (17,7%) – противовирусную терапию, 2 (4,4%) – гидроксихлорохин, 2 (4,4%) – кислородотерапию, 1 (2,2%) человек принимал глюкокортикостероиды. В инфекционное отделение были госпитализированы 20 из 45 человек (44%). Во время госпитализации у пациентов наблюдались такие осложнения, как дыхательная недостаточность (26,6%), гидроторакс (4,4%), геморрагический синдром (4,4%), эмфизема (6,6%), тромбоэмболия легочной артерии (2,2%), интоксикационный синдром (2,2%), астено-невротиче-

ский синдром (2,2%). У 24 из 45 человек (53,3%) была диагностирована вирусная пневмония с поражением легких от 5 до 75%. Во всех случаях у этих пациентов по данным контрольной КТ ОГК, сделанной через 2–4 месяца, сохранялись остаточные изменения в легких после перенесенной пневмонии. Развитие участков пневмофиброза после COVID-19 отмечалось в 13 из 45 случаев (29%).

У 30 из 45 человек (67%) по данным КТ ОГК, сделанной через 2–4 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, наблюдалась отрицательная динамика в связи с прогрессированием ТБ. У 15 из 45 человек (33%) при контрольной КТ ОГК динамики не наблюдалось. После COVID-19 у наблюдаемых больных возникло прогрессирование туберкулезного процесса: на фоне противотуберкулезной терапии – у 5 человек (11%); без лечения – у 9 (20,4%); рецидив ТБ через 2–4 месяца после перенесенного COVID-19 возник у 7 больных (15,6%).

### Заключение

Среди обследованных 45 больных ТБ органов дыхания, перенесших COVID-19, в госпитализации по поводу осложнений вирусной инфекции нуждались менее половины больных (44%). При контрольном обследовании через 2–4 месяца у трети больных (29%) сохранялись участки пневмофиброза после перенесенной вирусной пневмонии.

В целом влияние коронавирусной инфекции на течение ТБ легких было расценено как отрицательное и выражалось в прогрессировании ТБ в 67,0% наблюдений.

## СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Шорохова В.А.

Научный руководитель: д.м.н. Комиссарова О.Г.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-74-76

### Введение

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться одной из наиболее распространенных инфекций в мире и представляет огромную опасность для здоровья населения. В настоящее время считается, что состояние кишечной микробиоты наряду с другими факторами (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, недоедание и дефицит генов, кодирующих интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ )), является фактором риска развития ТБ. По данным ряда авторов, дисбиоз кишечника вызывает нарушения иммунной защиты, что приводит к повышенной восприимчивости к ТБ или рецидивированию туберкулезного процесса. Детальное изучение широкого спектра маркеров кишечной микробиоты у впервые выявленных больных с разными формами ТБ легких до начала лечения может помочь ответить на вопрос о влиянии туберкулезного воспаления на состояние кишечной микробиоты. В литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные изучению данной проблемы. Это послужило основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования:** оценить состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных больных ТБ до начала лечения в зависимости от демографических характеристик больных и от особенностей течения туберкулезного процесса.

### Материалы и методы

В исследование был включен 71 больной с впервые выявленным ТБ органов дыхания (37 мужчин – 52,1% и 34 женщины – 47,9%). Группу контроля составили 27 здоровых добровольцев. Возраст пациентов варьировал в пределах 18–59 лет. Инфильтративный ТБ выявлялся у 47,9% больных, очаговый – у 15,5%, диссеминированный – у 11,3%, туберкулема – у 9,9%, кавернозный – у 8,4%, фиброзно-кавернозный – у 5,6%, цирротический – у 1,4% больных. Частота встречаемости больных с распространенностью специфического процесса на 1–2 доли составила 71,8%, на 2 и более долей – 28,2%. Распад в легочной ткани наблюдался у 49,3% больных, из которых 71,4% составили больные с формирующимся распадом, 17,2% – со сформированной каверной и 11,4% – с фиброзной каверной. Частота встречаемости больных с полостями распада от 2 до 4 см в диаметре составила 80%. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии и посева мокроты наблюдалось более чем у половины больных (54,9%). Чаще наблюдались больные со скудным бактериовыделением (64,2%), число больных с уме-

ренным и обильным бактериовыделением было одинаково – по 17,9%. У всех больных, включенных в исследование, изучался спектр лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. Превалировали больные с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ – 78,9%, частота встречаемости больных с МЛУ составила 16,9%, с ШЛУ – 4,2%. При распределении больных по выраженности туберкулезной интоксикации было установлено, что у большинства больных наблюдалась слабо выраженная интоксикация (78,3%). Резко выраженная туберкулезная интоксикация наблюдалась у 17,4%, умеренно выраженная – лишь у 4,3% больных. Состояние кишечной микробиоты исследовали с применением бактериологического метода исследования нативных фекалий до начала лечения.

### Результаты

Средние значения *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* как у мужчин, так и у женщин были достоверно ниже по сравнению со здоровыми. Средние значения типичных *E. coli* были значимо ниже по сравнению со здоровыми, но более



выраженное снижение наблюдали у женщин. Средние значения *Enterococcus* у мужчин и женщин значимо не отличались от здоровых добровольцев. Также достоверных различий в показателях *Enterococcus* между мужчинами и женщинами не наблюдалось. *E.coli* лактозонегативные, *Klebsiella sp.* и *Enterobacter sp.* выявлялись только у мужчин, и их средние значения не превышали аналогичные показатели у женщин. Среди представителей патологической микрофлоры кишечника уровень грибов рода *Candida* в сравниваемых группах не различался.

Результаты исследования средних показателей маркеров кишечной микробиоты в зависимости от возраста впервые выявленных больных ТБ легких были следующими. Средние значения *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и типичных *E. coli* во всех возрастных группах были ниже по сравнению со здоровыми, наиболее низкие значения *Bifidobacterium* и типичных *E. coli* наблюдали у пациентов старше 50 лет. Значения *Enterococcus* во всех возрастных группах достоверно не отличались от здоровых, но наиболее низкие наблюдались у пациентов в возрасте от 30 до 39 лет. Уровень грибов рода *Candida* во всех возрастных группах был сопоставим со здоровыми, и различия между группами носили недостоверный характер.

Уровни *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и типичных *E. coli* при всех формах ТБ легких были ниже по сравнению со здоровыми. Вместе с тем наиболее низкие значения *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* наблюдались при фиброзно-кавернозном ТБ легких, типичных *E. coli* – при диссеминированном ТБ легких. Уровень *Enterococcus* при всех формах ТБ легких значимо не отличался от здоровых, кроме очагового ТБ легких, при котором уровень *Enterococcus* был самый низкий. Близкие данные были получены при анализе результатов исследования уровня грибов рода *Candida*. Их уровень при всех формах ТБ легких достоверно не превышал уровня у здоровых. Вместе с тем наиболее низкие его значения наблюдались при диссеминированном ТБ легких.

Средние значения *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *E. coli* типичных, независимо от распространенности процесса в обеих группах больных, были ниже по сравнению со здоровыми. Количество *Enterococcus* достоверно не отличалось от здоровых. Различия между группами были не значимыми. Уровень грибов рода *Candida* в обеих группах больных был несколько снижен по сравнению со здоровыми.

Значимые различия в средних показателях маркеров кишечной микробиоты как между группами больных с наличием и отсутствием полостей

распада в легочной ткани, так и между группами в зависимости от характера каверны и размеров полостей распада отсутствовали.

Уровни показателей нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и типичных *E. coli*) в группе больных с бактериовыделением были несколько ниже в сравнении с группой больных без бактериовыделения, хотя различия были не достоверными. Средние уровни *Enterococcus* и грибов рода *Candida* в сравниваемых группах значимо не отличались.

В зависимости от массивности бактериовыделения уровни *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и типичных *E. coli* во всех группах были ниже по сравнению со здоровыми. Вместе с тем, если уровень *Bifidobacterium* при скудном бактериовыделении составил  $7,92 \pm 0,17$  lg КОЕ/1 г, то при обильном бактериовыделении их уровень снизился до  $7,28 \pm 0,18$  lg КОЕ/1 г ( $p < 0,02$ ). Наиболее низкие значения типичных *E. coli* выявлялись при обильном бактериовыделении. Значимые различия в показателях уровней *Lactobacillus*, *Enterococcus* и грибов рода *Candida* в сравниваемых группах не наблюдались.

Средние показатели уровней *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, типичных *E. coli*, *Enterococcus* и грибов рода *Candida* в зависимости от спектра лекарственной устойчивости в сравниваемых группах значимо не различались.

Уровни *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* снижались в группах больных с наличием туберкулезной интоксикации и без нее, но наиболее значительное снижение было у пациентов с наличием туберкулезной интоксикации. Значимые различия в показателях типичных *E. coli* и *Enterococcus* между сравниваемыми группами не наблюдались. Уровень грибов рода *Candida* был наименьшим у больных без туберкулезной интоксикации.

## Закключение

Анализ средних уровней маркеров кишечной микробиоты у впервые выявленных больных ТБ легких в зависимости от возраста больных показал, что наиболее значимые снижения уровня нормальной микрофлоры (*Bifidobacterium*, типичных *E. coli* и *Enterococcus*) наблюдались у пациентов в возрасте старше 50 лет. Уровень грибов рода *Candida* во всех возрастных группах был сопоставим со здоровыми, и различия между группами носили недостоверный характер. Снижение уровня нормальной микрофлоры кишечника менее всего наблюдалось у больных с очаговым ТБ и туберкулемами легких. Выраженность снижения нормальной микрофлоры кишечника

(*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, типичных *E. coli* и *Enterococcus*) у больных с распространенностью процесса в легких более чем на 2 доли была значимо больше по сравнению с больными с распространенностью процесса в легких до 2 долей. Результаты исследования показали, что взаимосвязи между показателями кишечной микробиоты

и наличием распада в легочной ткани не наблюдалось. Снижение уровня нормальной микрофлоры чаще наблюдалось при наличии бактериовыделения. Выраженность снижения уровня нормальной микрофлоры кишечника была значимо больше в группе больных с наличием туберкулезной интоксикации.

---

**Шорохова Виолетта Андреевна**, младший научный сотрудник, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (499) 748-30-23  
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

## ТЯЖЕСТЬ САРКОИДОЗА И СОСУДИСТАЯ КОМОРБИДНОСТЬ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Щепихин Е.И.

Научные руководители: д.м.н., проф. **Шмелев Е.И.**,  
член-корр. РАН, проф. **Эргешов А.Э.**

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-77-78

### Введение

Саркоидоз (С) представляет собой заболевание неустановленной этиологии, которое проявляется развитием эпителиоидно-клеточного гранулематозно-воспаления в различных органах и тканях. Системное воспаление, будучи центральным событием патогенеза С, является значимым независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышенные сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов и вазоактивных молекул, а также лечение системными глюкокортикостероидами способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и потенцированию атерогенеза. Несмотря на очевидную патогенетическую связь С и ССЗ, повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция у подобной категории пациентов находятся порой вне исследовательского интереса и должного внимания клиницистов.

**Цель исследования:** оценка влияния С на гемодинамические параметры в зависимости от степени нарушения легочной функции.

### Материалы и методы

Обследованы 18 пациентов с морфологически верифицированным С внутригрудных лимфатических узлов и легких, поступивших в клинику в ноябре – декабре 2021 г. Всем пациентам, наряду с исследованием лабораторных параметров активности заболевания, исследованием легочной функции (спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких – DLco), выполнялись суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография и ультразвуковая доплерография сонных артерий. На основании показателя диффузионной способности легких пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу (n = 8) вошли пациенты с DLco  $\geq$  80%, во вторую (n = 10) – со сниженной диффузионной способностью легких (DLco < 80%). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения и отсутствию тяжелой сердечно-сосудистой коморбидности. Анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических инструментов в программе Excell и STATISTICA 7.0.

Нормальность распределения исследовалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Сравнение независимых количественных переменных произведено с использованием U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Медианный возраст пациентов, включенных в исследование составил 44,5 (29,2; 57,5) года, среди пациентов преобладали женщины – 61% (11 человек), мужчин было 39% (7 человек). Обе группы были сопоставимы по гендерному составу и возрасту: средний возраст – 40 лет (29,2; 56,2) в первой и 49,5 лет (29,2; 56,2) во второй группе соответственно,  $p > 0,05$ . При эхокардиографии были получены данные, свидетельствующие о значимо большем показателе систолического давления в легочной артерии во второй группе – 28 (25; 30) мм рт. ст. по сравнению с 20,5 (19; 23) мм рт. ст. в первой ( $p < 0,05$ ), большей толщине комплекса интима-медиа 0,78 (0,62; 0,8) мм по сравнению с 0,5 (0,47; 0,52) мм



( $p < 0,05$ ) и уровня среднесуточного пульсового давления 39,5 (38; 43,2) по сравнению с 36 (33,7; 39,2) мм рт. ст. соответственно. Наблюдалась тенденция к большему уровню и большей вариабельности среднесуточного систолического давления у пациентов со сниженной диффузионной способностью легких, однако эти различия не достигли статистической достоверности.

### **Заключение**

В результате проведенного исследования установлено, что в группе пациентов с С со сниженной диффузионной способностью возрастает выраженность изменений сосудистой стенки, что может свидетельствовать о прогрессировании атерогенеза и дисфункции эндотелия.

---

**Щепихин Евгений Игоревич**, врач-пульмонолог, аспирант, отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения,  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (977) 457-95-23  
E-mail: Shhepikhin11@yandex.ru

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ

Эргешева Л.А., Шишкина Е.Р.

Научный руководитель: д.м.н. Карпина Н.Л.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-79-82

### Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое штаммом коронавируса SARS-CoV-2, с воздушно-капельным и контактным механизмами передачи. Клинически заболевание может протекать бессимптомно, в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения или в тяжелой форме, с развитием вирусной пневмонии и других осложнений. В последнее время появился новый термин – постковидный синдром (ПКС), описывающий признаки и симптомы у лиц, перенесших COVID-19, возникающие через 12 недель и более после постановки диагноза. Развивается ПКС независимо от начальной тяжести болезни и возраста пациента. ПКС включает в себя астенические, когнитивные и вегетативные нарушения, иммуносупрессию, а также фиброз легких, поражение сердца, сосудов и других органов и систем. Двумя наиболее распространенными респираторными проявлениями COVID-19 являются снижение диффузионной способности легких и появление интерстициальных изменений в легких. Есть основания полагать, что постковидный легочный фиброз может стать одним из основных долгосрочных осложнений COVID-19 (Bazdyrev E., Rusina P., Panova M., 2021). Помимо этого, после перенесенного COVID-19 достаточно часто развиваются астения, усталость, диффузные миалгии, а также другие разнообразные вегетативные нарушения как у пожилых, так и у молодых пациентов (Камчатнов П.Р., Соловьёва Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В., 2021). Хроническим легочным заболеваниям (ХЛЗ) с начала пандемии COVID-19 уделяется большое внимание из-за общих с коронавирусной инфекцией органов-мишеней. Проводятся исследования, посвященные коморбидности COVID-19 и неспецифических ХЛЗ. Больные ХОБЛ, инфицированные SARS-CoV-2, представляют собой уязвимую группу лиц с осложненным течением и часто неблагоприятным исходом болезни (Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А.). Тем не менее доказательств долгосрочных последствий COVID-19 у пациентов с ХОБЛ пока не существует (Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Кравченко А.Я., 2021). Многие исследования свидетельствуют о том, что бронхиальная астма не является предрасполагающим или отягчающим фактором для COVID-19 (Shuang Liu, Yuxiang Zhi, San Ying, 2020). Однако по некоторым данным, пациенты с бронхиальной астмой, перенесшие COVID-19, часто нуждаются в последующей госпитализации по поводу обострения астмы (Abrams E., Jong G., Yang C., 2020). Более тяжелое течение заболевания и повышенный риск смертности от COVID-19 отмечают у пациентов с интерстициальными болезнями легких (Podolanczuk A.J., Richeldi L., 2020) Также после перенесенного COVID-19 у этих пациентов сохраняется стойкое снижение функциональных показателей легких (Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., 2020). По данным некоторых исследований, пациенты с саркоидозом легких, особенно те, кто принимает иммуносупрессивные препараты, подвергаются повышенному риску заражения COVID-19, при этом частота их госпитализации не отличается от таковой у пациентов без саркоидоза (Vaughan R., Lower E., Buchanan M., Rottoli P., 2020). На сегодняшний день продолжается изучение влияния COVID-19 на респираторную систему и на течение уже имеющихся ХЛЗ.

**Цель исследования:** изучить влияние COVID-19 на респираторную систему и на течение ХЛЗ.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и результатов обследования 89 пациентов за период с августа 2020 по декабрь 2021 г. Пациенты наблюдались в консультативном отделении Центра диагностики и реабилитации

заболеваний органов дыхания по поводу хронических респираторных заболеваний или обратились впервые после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Среди обследованных мужчин было 32 (35,9%), женщин – 57 (64,1%). Средний возраст пациентов составил  $52,1 \pm 14,2$  лет. Хронические респираторные заболевания в ана-



мнезе до выявления COVID-19 имели место у 42 из 89 человек (47,1%). Среди клинических форм ХЛЗ преобладали саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких (38%), хронический бронхит (19%), бронхиальная астма (16,6%) и ХОБЛ (11,9%). Другие респираторные заболевания имели место в единичных случаях: внебольничная пневмония (4,6%), ревматоидное легкое (4,6%), экзогенный аллергический альвеолит (4,6%), микобактериоз легких (4,6%), саркоидная реакция в виде аденопатии ВГЛУ (2,3%), диссеминированные изменения в легких (2,3%). Необходимо отметить, что 47 из 89 человек (52,8%), обратившихся в консультативное отделение, не имели в анамнезе патологии бронхолегочной системы до выявления COVID-19. В большинстве наблюдений (56,1%) у обследованных пациентов имели место сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (62,0%), сахарный диабет (22,0%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (22,0%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (10%), ревматоидный артрит (10,0%), ожирение (12,0%), синдром Шегрена (6,0%), фибрилляция предсердий (8,0%), митральный стеноз (2,0%), сосудистый паркинсонизм (2,0%), хронический пиелонефрит (2,0%), многоузловой токсический зоб (4,0%), аневризма брюшной аорты (2,0%), хронический аутоиммунный тиреоидит (10,0%), гипотиреоз (4,0%). Онкологическое заболевание в анамнезе имело место в 22,0% случаев. Терапию по поводу респираторного заболевания на момент выявления COVID-19 получали 25 человек (59,5%), 16 (38%) получали системные кортикостероиды по поводу саркоидоза ВГЛУ и легких, ревматоидного легкого и экзогенного аллергического альвеолита. Среди пациентов саркоидозом ВГЛУ и легких 3 человека (7%) одновременно с ГКС препаратами получали иммуносупрессивную терапию. Ингаляционные кортикостероидные препараты получали 8 человек (19%) по поводу ХОБЛ и бронхиальной астмы. Антибактериальную терапию по поводу внебольничной пневмонии получали 2 человека (4,7%).

## Результаты

Вирус SARS-CoV-2 был идентифицирован в мазке из ротоглотки у 66 человек (74,1%), 42 человека (47,1%) были госпитализированы в инфекционные отделения различных клиник. Среднее количество койко-дней составило  $16,5 \pm 12,3$  дня. У 4 человек (4,5%) вирус SARS-CoV-2 был выявлен во время госпитализации в стационар по поводу обострения сопут-

ствующих хронических заболеваний, после чего пациенты были переведены в инфекционное отделение. Клиническая картина COVID-19 у большинства пациентов проявлялась умеренной или выраженной слабостью (62,5%), повышением температуры тела до фебрильных и субфебрильных цифр (54%), одышкой при физической нагрузке (34%), сухим или влажным кашлем (52%), ощущением дискомфорта или болями в грудной клетке (15%). Среди других клинических проявлений отмечались потливость, головная боль, диарея, потеря обоняния, снижение аппетита и тошнота. По поводу COVID-19 пациенты получали следующую терапию: противовирусные препараты, антибактериальные препараты, антикоагулянты, системные кортикостероиды, кислородотерапию, в некоторых случаях назначалась иммуносупрессивная терапия. Также был продолжен прием базисной терапии по поводу основного респираторного заболевания, если оно имелось. Во время нахождения в стационаре у 5 человек (5,6%) возникли осложнения COVID-19: тромбоз внутренней яремной вены, острое нарушение мозгового кровообращения, эпизоды кровохарканья, присоединение бактериальной деструктивной пневмонии. Один пациент (1,1%) с бронхиальной астмой в анамнезе был подключен к ИВЛ в течение 1,5 месяцев. После перенесенного заболевания у пациентов в 76% случаев сохранялись различные жалобы в период от одного месяца до года: в 43% – слабость различной степени выраженности, в 31,3% – сухой или влажный кашель, в 41% случаев – одышка при физической нагрузке, в 23% случаев наблюдалось ощущение дискомфорта или беспокоили боли в грудной клетке. У 10 пациентов (11%) сохранялось эпизодическое повышение температуры до  $37,2\text{--}38^\circ\text{C}$ . Среди других клинических проявлений отмечались повышение артериального давления, головные боли, кожный зуд, потливость, миалгии и артралгии. Среди пациентов, не имеющих анамнеза легочного заболевания до выявления COVID-19, вышеописанные жалобы наблюдались в 85% наблюдений, что послужило причиной для дальнейшего обращения к врачу и дообследования. В 26% случаев был установлен диагноз хронический бронхит, в 4% – бронхиальная астма. У 58 человек (65%) развилось осложнение коронавирусной инфекции в виде вирусной пневмонии с процентом поражения легких от 5 до 95%, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). У большинства пациентов (72%) после лечения от коронавирусной инфекции на контрольной КТ ОГК, сделанной через 1–2 месяца,

отмечалась положительная динамика в виде рассасывания участков уплотнения по типу «матового стекла». Однако, по данным КТ ОГК, сделанной через 3–5 месяцев после лечения, практически у всех пациентов (87%) оставались остаточные изменения в легких после перенесенной вирусной пневмонии в виде фиброза и участков консолидации легочной ткани. У 3 человек (8%) с небольшим объемом поражения (КТ-1) отмечалось полное рассасывание изменений в легких через месяц после лечения. У 2 человек (5%) отмечалась отрицательная динамика в виде появления новых участков «матового стекла» в легких. У 6 человек (10%) через 1–2 месяца отмечалась разнонаправленная динамика изменений в виде рассасывания участков уплотнения по типу «матового стекла» в одних отделах легких и появления новых очагов в других отделах. Кроме того, на фоне рассасывания участков «матового стекла» выявлялись диссеминированные изменения в легких, аденопатия, плеврит и появления образования в легком. У 7 человек (12%), по данным КТ ОГК, сделанной через 2 месяца, наблюдалась отрицательная динамика в виде образования ретенционной кисты в легком (6–8 см в диаметре), нарастания фиброзных изменений, появления лимфаденопатии, а также присоединения бактериальной пневмонии с полостями распада. После перенесенного COVID-19 у 13 человек (14%), не имеющих до этого легочных заболеваний, при последующем обращении к врачу по поводу сохраняющихся жалоб, был установлен диагноз интерстициального заболевания легких неизвестной этиологии. У 19 человек (40%), по данным КТ ОГК, сделанной во время обследования по поводу COVID-19 или при исследовании в динамике после перенесенного заболевания были впервые выявлены изменения в легких. Из них у 5 человек (26%) был верифицирован диагноз саркоидоза ВГЛУ и легких, ретенционная киста легкого (5%), неспецифическая интерстициальная пневмония (5%), аспергиллез легких (5%), инфекционный бронхолит (15%), микобактериоз легких (10%), бронхоэктатическая болезнь (10%). Другим пациентам с выявленными диссеминированными изменениями в легких (15%), образованием в легком (15%), очаговыми изменениями в легких (10%), лимфаденопатией средостения (10%) потребовалось дальнейшее обследование для верификации диагноза. Обострение имеющегося ранее ХЛЗ в течение 3–5 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось у 24 человек (57,0%). Всего в исследование на сегодняшний день включено 20 человек с диагнозом саркоидоз ВГЛУ и легких, уста-

новленный до начала заболевания COVID-19. Из них у 7 человек (35,0%) отмечалось нарастание диссеминированных изменений в легких и увеличение ВГЛУ, по данным контрольной КТ ОГК, сделанной после лечения COVID-19. У 1 пациента с генерализованным саркоидозом также усилились кожные проявления заболевания и увеличились размеры периферических лимфатических узлов, по данным УЗИ. У 5 из 7 (71,0%) пациентов с бронхиальной астмой, включенных в исследование, отмечалось сохранение жалоб на кашель и одышку при физической нагрузке с постепенным ухудшением состояния и развитием обострения заболевания в течение 1–3 месяцев после перенесенного COVID-19. Обострение ХОБЛ наблюдалось у 5 из 6 (83,0%) пациентов, включенных в исследование, в течение 2 месяцев после перенесенной вирусной пневмонии. В связи с возникшим обострением пациентам с бронхиальной астмой и ХОБЛ потребовалась дальнейшая госпитализация в пульмонологический стационар. У 3 из 7 пациентов с хроническим бронхитом также наблюдалось обострение заболевания в виде усиления кашля, сохраняющегося в течение длительного времени. У 1 из 2 пациентов с ревматоидным легким после перенесенного COVID-19 на КТ ОГК отмечалась отрицательная динамика. Помимо этого, у 3 человек (3%) после перенесенного COVID-19 длительное время отмечалось повышение артериального давления с гипертоническими кризами, у 1 человека (1%) развился острый коронарный синдром.

### Выводы

1. Обострение имеющегося ХЛЗ в течение 3 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось в 57,0% случаев.

2. В 40,0% случаев во время обследования после перенесенного COVID-19 у пациентов, не имеющих до этого легочных заболеваний, были впервые выявлены изменения в легких и установлены такие диагнозы, как саркоидоз ВГЛУ и легких, неспецифическая интерстициальная пневмония и аспергиллез легких, микобактериоз легких, инфекционный бронхолит, бронхоэктатическая болезнь.

3. В 85,0% случаев у пациентов, не имеющих анамнеза легочного заболевания, после перенесенного COVID-19 сохранялись жалобы на кашель и одышку.

4. У большинства пациентов (76,0% случаев) после перенесенного COVID-19 сохранялись жалобы на слабость, кашель или одышку, продолжавшиеся в течение 1–12 месяцев.

5. По данным КТ ОГК, выполненной пациентам через 1–2 месяца после лечения по поводу вирусной ковид-ассоциированной пневмонии, в большинстве случаев (72,0%) наблюдалась положительная динамика в виде рассасывания участков уплотнения по типу «матового стек-

ла». Однако по данным КТ ОГК, сделанной через 3–5 месяцев после лечения по поводу COVID-19, практически у всех пациентов (87,0%) оставались остаточные изменения в легких после перенесенной пневмонии в виде фиброза и участков консолидации легочной ткани.

---

**Эргешова Лейла Атаджановна**, к.м.н., научный сотрудник, отделение лучевой диагностики, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (495) 785-90-48  
E-mail: lcniit@mail.ru

## V. ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕЛАМАНИД-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ В МУЖСКОЙ КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Авчинко В.П.

Научный руководитель: д.м.н., доцент Скрыгина Е.М.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-83-85

#### Введение

Туберкулез (ТБ) по-прежнему остается серьезной проблемой для общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. ТБ во всем мире заболело около 10 млн человек, при этом в когорте заболевших традиционно преобладали пациенты мужского пола (Global tuberculosis report 2021, WHO). Республика Беларусь входит в ТОП-30 стран с высоким бременем лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБ ([who.int/bulletin/volumes/97/12/19-021219/ru](http://who.int/bulletin/volumes/97/12/19-021219/ru)). С 2015 г. в Республике Беларусь для лечения пациентов с ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ ТБ) начали применять режимы лечения с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС). Однако при данных режимах лечения, по данным ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (РНПЦ), в 100% случаев наблюдались нежелательные явления (НЯ), наиболее частые со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов в мужской когорте пациентов с ЛУ ТБ.

#### Материалы и методы

В ретроспективном исследовании проведен анализ медицинской документации и данных республиканского регистра «Туберкулез». В исследование было включено 90 пациентов мужского пола в возрасте 18 лет и старше с МЛУ/ШЛУ ТБ, начавших лечение в 2016–2018 гг. на базе РНПЦ и шести противотуберкулезных учреждений Республики Беларусь. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с наличием коморбидной сердечно-сосудистой патологии (ССП) на момент начала лечения ( $n = 37$ ), во вторую группу – пациенты без сопутствующей ССП ( $n = 53$ ). Группы были сопоставимы по возрасту и по профилю ЛУ возбудителя ТБ, а также по частоте встречаемости другой коморбидной патологии (употребление психически активных веществ, наличие ВИЧ-инфекции, вирусных гепа-

титов В и С, сахарного диабета). В обеих группах преобладали пациенты с ШЛУ ТБ (67,1% и 66,4% соответственно) и ранее леченные пациенты (73,0% и 58,0% соответственно). Все пациенты получали в схемах лечения деламанид (Dim) (ДЛМ).

Схемы лечения назначались Республиканским консилиумом по лечению МЛУ ТБ с учетом результатов теста на ЛУ *M. tuberculosis*, истории заболевания и предшествующего лечения, коморбидной патологии и клинического статуса пациента, что соответствовало рекомендациям ВОЗ (2019) и действующей редакции профильного клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с ТБ (взрослое, детское население), постановление МЗ РБ» (2019). ДЛМ в составе противотуберкулезных схем химиотерапии изначально назначали на 24 недели. Ответ на лечение оценивался один раз в месяц по микроскопии и посеву мокроты и оценке клинических



данных. Рентгенография грудной клетки проводилась один раз в три месяца во время интенсивной фазы лечения и один раз в шесть месяцев во время фазы продолжения. Анализы крови проводились каждый месяц для определения нарушений электролитного баланса, уровня альбумина, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, оценки функции печени и почек. Электрокардиография (ЭКГ) проводилась один раз в две недели в течение первого месяца, а затем ежемесячно для контроля интервала QTcF и выявления аритмий. Все нежелательные явления (НЯ) классифицировались согласно международному словарю Med-DRA (2019). Для оценки степени тяжести НЯ использовалась классификация NCI-CTCAE version 5.0 (2018). Определение серьезности НЯ проводилось согласно дефинициям Международного совета по гармонизации (ICH), исходы лечения – согласно клиническому руководству и рекомендациям ВОЗ.

## Результаты

Анализ совокупной когорты показал, что НЯ были зарегистрированы у всех пациентов (100%). Среди пациентов с наличием сопутствующей ССП (группа 1) зарегистрировано 277 НЯ, при этом метаболические нарушения выявлены в 24% случаев (67 из 277), нарушения со стороны гепатобилиарной, мочевыделительной систем – в 11% (31 из 277), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – в 8% (22 из 277), кроветворной и лимфатической систем – в 11% (31 из 277), психические и неврологические нарушения – по 1,5% (по 4 из 277), прочие – в 7% случаев (18 из 277). Преобладали НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) – 69 из 277 (25%). Среди пациентов без ССП (группа 2) выявлены 304 НЯ. Наиболее часто регистрировались метаболические нарушения – 72 из 304 (24%), нарушения со стороны гепатобилиарной системы – в 15% случаев (45 из 304), нарушения со стороны кроветворной, лимфатической, мочевыделительной, ССС выявлялись с одинаковой частотой – по 14% случаев (42 из 304), нарушения со стороны нервной системы, а также психические нарушения регистрировались в 2% (6 из 304) случаев. Наибольшая частота НЯ со стороны ССС в обеих группах исследования регистрировалась в течение первого месяца лечения с последующим ее снижением.

Как следует из данных, представленных в таблице, среди пациентов с коморбидной ССП НЯ со стороны ССС встречались чаще в 1,8 раза по сравнению с группой пациентов без коморбидной ССП (97% vs 52%,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 21$ ,  $p < 0,05$ ).

Большинство НЯ были легкой степени и не требовали корректировки дозы или отмены препарата (временного или постоянного), и разрешились к концу лечения (более 90% в обеих группах). Умеренные НЯ регистрировались соответственно у 6% и 2% пациентов в структуре НЯ, при этом изменения схемы химиотерапии не потребовалось. НЯ средней степени тяжести регистрировались соответственно у 3% и 7% больных в структуре НЯ, и у части пациентов сопровождалась временной корректировкой доз ПТЛС. В 1 случае у пациента без сопутствующей ССП на момент начала лечения был зарегистрирован летальный исход, напрямую не связанный с приемом ДЛМ. В процессе коррекции/лечения НЯ руководствовались действующими протоколами диагностики и лечения пациентов с ТБ и пациентов с болезнями системы кровообращения.

*Результаты лечения.* У пациентов первой группы конверсия мокроты через 6 месяцев лечения по микроскопии и посеву наблюдалась в 92% случаев (34 из 37), успешно завершили лечение 88% (31 из 37). Среди пациентов без ССП конверсия по микроскопии была в 94% случаев (50 из 53), по посеву – 91% (48 из 53), успешно завершили лечение 87% больных (46 из 53). Неудачные исходы были зарегистрированы в сравниваемых группах соответственно в 12% (6 из 37) и 13% случаев (7 из 53). Основными причинами неэффективной химиотерапии в обеих группах явились плохая приверженность и отрыв от лечения.

## Заключение

Лечение взрослых пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ в мужской когорте по ДЛМ-содержащим режимам было эффективным и имело благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности. Почти девять из десяти пациентов имели успешные результаты лечения. Несмотря на то, что у пациентов наблюдались НЯ, в том числе со стороны ССС, большинство из них были легкой степени тяжести и купировались стандартными терапевтическими процедурами. Тем не менее наличие коморбидной ССП у пациентов мужского пола до начала противотуберкулезной химиотерапии ДЛМ-содержащими режимами сопровождалось большей вероятностью развития НЯ со стороны ССС, что требовало соответствующего терапевтического сопровождения и своевременной коррекции.

Таблица. Сердечно-сосудистые НЯ при лечении ДЛМ

Нежелательное явление	Группа № 1 Встречаемость нежелательных явлений у пациентов (абсолютное число пациентов, уд. вес, %), n = 37	Группа № 1 Структура нежелательных явлений (абсолютное число нежелательных явлений, уд. вес, %), n <sub>НЯ</sub> = 69 Степень тяжести НЯ	Группа № 2 Встречаемость нежелательных явлений у пациентов (абсолютное число пациентов, уд. вес, %), n = 53	Группа № 2 Структура нежелательных явлений (абсолютное число нежелательных явлений, уд. вес, %), n <sub>НЯ</sub> = 42 Степень тяжести НЯ
Удлинение интервала QTcF	11 (29,7)	16 (23) Ст. тяж. I – 8 (50%) Ст. тяж. III – 8 (50%)	15 (28)	17 (41) Ст. тяж. I – 13 (76,4%) Ст. тяж. II – 1 (5,9%) Ст. тяж. III – 3 (17,7%)
Наджелудочковые экстрасистолы	1 (2,7)	1 (1,5) Ст. тяж. I – 1 (100%)	1(1,9)	1 (2) Ст. тяж. I – 1 (100%)
Желудочковые экстрасистолы	4 (10,8)	4 (6) Ст. тяж. II – 1 (100%)	–	–
Атриовентрикулярные блокады	2 (5,4)	2 (3) Ст. тяж. I – 1 (50%) Ст. тяж. II – 1 (50%)	–	–
Блокада ножек пучка Гиса	1 (2,7)	1 (1,5) Ст. тяж. I – 1 (100%)	–	–
Синусовая аритмия	1 (2,7)	1 (1,5) Ст. тяж. I – 1 (100%)	–	–
Синусовая брадикардия	6 (16,2)	8 (12) Ст. тяж. I – 7 (87,5%) Ст. тяж. III – 1 (12,5%)	6 (11,3)	8 (20) Ст. тяж. I – 8 (100%)
Синусовая тахикардия	13 (35,1)	16 (23) Ст. тяж. I – 1 (100%)	7 (13,2)	8 (20) Ст. тяж. I – 8 (100%)
Артериальная гипертензия	–	–	1 (1,9)	1 (2) Ст. тяж. I – 8 (100%)
Неспецифические изменения на ЭКГ	15 (40,5)	17 (24) Ст. тяж. I – 1 (94%) Ст. тяж. II – 1 (6%)	8 (15,1)	5 (16) Ст. тяж. I – 5 (100%)
Прочее	3 (8,1)	3(4,5) Ст. тяж. I – 1 (55,5%) Ст. тяж. II – 1 (45,5%)	2(3,8)	2 (2) Ст. тяж. I – 1 (50%) Ст. тяж. V – 1 (50%)
НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы	36 пациентов из 37	69 (100)	28 пациентов из 53	42 (100)

**Авчинко Вера Петровна**, научный сотрудник, физиопульмонологический отдел мониторинга и оценки, ГУ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии  
220053, Беларусь, г. Минск, Долгиновский тракт, д. 157  
Тел.: +375 (29) 652-11-52  
E-mail: veraavchinko@mail.ru

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММ ФИЗИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Ахмедова А.З.

Научный руководитель: д.м.н. Макарьянц Н.Н.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-86-88

## Введение

Пандемия COVID-19 – пандемия, вызванная распространением коронавируса SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения в марте 2020 г. объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения. По состоянию на 15 февраля 2022 г. в России зарегистрировано свыше 14 млн случаев заболевания, более 340 000 летальных исходов заболевания.

Хотя коронавирусная инфекция преимущественно поражает дыхательную систему, данные клинических наблюдений и научных исследований свидетельствуют о мультисистемном поражении, долгосрочные последствия которого неизвестны, но данные предыдущих вспышек свидетельствуют о нарушении легочной и физической функций, снижении качества жизни и развитии депрессии. Методы легочной реабилитации могут стать существенной составляющей в комплексной терапии пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, протекающую с поражением легких.

Интегрированная в ежедневное лечение, пульмонологическая реабилитация призвана улучшить качество жизни, уменьшить проявления болезни, оптимизировать функциональный статус, улучшить психоэмоциональное состояние. Раннее начало применения реабилитационных мероприятий у пациента способно уменьшить влияние симптомов на повседневную активность, увеличить физическую активность, обеспечить самостоятельность пациента вне стен лечебного учреждения, увеличить участие в повседневной жизни и улучшить ассоциированное со здоровьем качество жизни.

В настоящее время невозможно представить оказание полноценной медицинской помощи при заболеваниях органов дыхания без применения реабилитационных мероприятий. Большое количество работ посвящено использованию различных реабилитационных программ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), с бронхиальной астмой (БА), пневмонией, бронхоэктатической болезнью (БЭБ), плевритами, что привело к разработке различных методических рекомендаций по данным нозологиям. С учетом большого позитивного опыта от применения данных физических методов в пульмонологии было принято решение использовать его в комплексном лечении пациентов в постковидном периоде.

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения пациентов с последствиями перенесенной ковид-ассоциированной пневмонии путем применения программ физической легочной реабилитации (ФЛР).

## Материалы и методы

Обследовано 17 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких КТ1–3, госпитализированных в ФГБНУ «ЦНИИТ». Всем пациентам помимо стандартного обследования, принятого в пульмонологическом стационаре, выполнялись тест с 6-минутной ходьбой, исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением среднего давления в легочной артерии (СДЛА). Для каждого пациента в зависимости от результатов инструментальных и лабораторных исследований, наличия сопутствующих заболеваний, результатов функционального исследования

системы дыхания, а также оценки одышки по модифицированной шкале Medical Research Council Scale (mMRC) были подобраны индивидуальные программы ФЛР с учетом оценки безопасности планируемых реабилитационных мероприятий. Всем пациентам была проведена оценка качества жизни (КЖ) по шкале краткого королевского опросника (K-BILD), оценка уровня депрессии по шкале Бека и одышки по шкале Борга. На основании полученных данных пациентов распределили на 2 группы: 1-я – пациенты с дыхательной недостаточностью (ДН), 2-я – пациенты без ДН. В программу ФЛР были включены индивидуальные и групповые аэробные тренировки на открытом воздухе и в помещении, курс лечебной физкультуры (ЛФК) и дыхательная гимнастика.



Пациенты продолжали получать медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава России. После завершения курса ФЛР всем пациентам была проведена повторная оценка степени одышки, кашля, КЖ, депрессии по соответствующим шкалам, а также функциональное исследование легких и ЭхоКГ. Медиана интервала повторного исследования составляла 15 дней.

Дыхательная гимнастика (ДГ) использовалась как самостоятельно, так и в комплексах гимнастики. Одно из основных дыхательных упражнений – диафрагмальное дыхание способствовало координированию всей дыхательной мускулатуры. Обучение диафрагмальному дыханию начинали с 5 дыхательных движений по 5 раз в день. На занятиях ЛФК количество дыхательных движений увеличивалось каждое занятие. Также проводились динамические дыхательные упражнения и тренировки инспираторных мышц. ДГ проводилась ежедневно (1–3 раза в сутки), длительность выполнения комплекса составляла 5 минут на начальном этапе легочной реабилитации с увеличением до 30 минут на последующих этапах. Занятия проводились ежедневно, с перерывом на субботу и воскресенье.

В рамках ЛФК использовались циклические динамические физические упражнения, выполняемые в аэробной зоне в интервале интенсивности от низкой до умеренной.

Для группы пациентов с ДН был выбран щадящий режим: уменьшенное число повторений, медленный и средний темп выполнения упражнений, большее количество упражнений в положении сидя, лежа, большее количество статических дыхательных упражнений.

### Результаты

У всех обследованных пациентов сохранялись участки поражения легочной паренхимы по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК): КТ1 – 23,5%, КТ2 – 5,8%, КТ3 – 64,7%, КТ4 – 5,8%. До начала ФЛР в среднем по группе выраженность одышки была средней степени тяжести ( $mMRS2,0 \pm 0,32$ ), непродуктивный кашель беспокоил в среднем  $0,53 \pm 0,12$  пациентов, снижение артериальной сатурации  $< 94\%$  наблюдалось у 11 пациентов ( $92,5\% \pm 0,9$ ) и у 6 пациентов  $SpO_2$  соответствовало норме –  $> 94\%$ , КЖ по 100-балльной шкале составило 67 баллов ( $66,82 \pm 3,98$ ), также у обследованных пациентов была выявлена субдепрессия ( $9,7 \pm 1,58$  по шкале Бека). В большинстве случаев наблюдалось снижение ДСЛ (в среднем до  $62,0 \pm 5,0$ ), у 8 пациентов – значительное (32,6–58%), у 5 – умеренное (61,7–8,5%),

у 4 пациентов нарушения ДСЛ не было выявлено. По данным ЭхоКГ, ни у одного пациента значимого повышения СДЛА не зарегистрировано (в среднем  $29,4 \pm 0,8$ ). При проведении пробы с 6-минутной ходьбой в среднем при поступлении было пройдено  $438,23 \pm 29,62$  метров.

В результате проведенной индивидуальной программы ФЛР было получено статистически значимое уменьшение степени одышки, выраженности кашля (табл. 1). Обращает на себя внимание, что статистически значимого изменения ДСЛ и КЖ не получено. Однако у всех пациентов была отмечена тенденция к увеличению ДСЛ и улучшению КЖ.

**Таблица 1.** Динамика показателей степени одышки, выраженности кашля, сатурации, ДСЛ и СДЛА

Показатели	До лечения	После лечения	p
Одышка, баллы	$2,0 \pm 0,32$	$0,88 \pm 0,20$	0,006*
Кашель, баллы	$0,53 \pm 0,12$	$0,06 \pm 0,05$	0,001*
Сатурация после физической нагрузки, %	$92,5 \pm 0,89$	$94,87 \pm 0,67$	0,043*
ДСЛ, %	$62,0 \pm 5,0$	$67,0 \pm 5,0$	0,4
СДЛА по данным ЭхоКГ, мм рт. ст.	$29,4 \pm 0,8$	$29,1 \pm 0,8$	0,8

При проведении пробы с 6-минутной ходьбой наблюдался прирост пройденного расстояния в среднем на 50 метров. Уровень тревожности по шкале Бека уменьшился в среднем на 3 балла. При оценке КЖ показатели улучшились несмотря на отсутствие статистически значимого результата. Сравнительный анализ средних показателей по шкалам Борга, Бека, K-BILD и дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, представлен в табл. 2.

**Таблица 2.** Сравнительный анализ средних показателей по шкале Борга, Бека, K-BILD и теста 6-минутной ходьбы

Показатели	До лечения	После лечения	p
Шкала Борга, баллы	$4,41 \pm 0,60$	$2,58 \pm 0,51$	0,03*
Дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, м	$438,23 \pm 29,62$	$483,02 \pm 22,76$	0,23
Шкала Бека, баллы	$9,70 \pm 1,58$	$6,88 \pm 1,04$	0,15
Тест K-BILD, баллы	$66,82 \pm 3,98$	$89,58 \pm 2,83$	5,41

### **Заключение**

Комплексная терапия с применением ФЛР у пациентов, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию, уменьшает выраженность кли-

нических респираторных симптомов заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает КЖ. Обоснована необходимость применения реабилитационных программ для пациентов с COVID-19.

---

**Ахмедова Аминат Зейнудиновна**, аспирант, врач-пульмонолог, отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (499) 785-91-56  
E-mail: a.amiz@mail.ru

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИСХОДОВ ХИМИОТЕРАПИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ *Mycobacterium tuberculosis* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Евдокимова Н.Е.

Научный руководитель: д.м.н. Винокурова М.К.

ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», г. Якутск, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-89-91

### Введение

За последние годы во всем мире, несмотря на снижение общей заболеваемости, продолжает отмечаться высокий показатель смертности от туберкулеза (ТБ), обусловленный частотой распространения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП), в том числе и у впервые выявленных пациентов. В настоящее время приоритетную роль по определению генотипов МБТ, установлению причин формирования лекарственной устойчивости возбудителя ТБ имеют молекулярно-генетические исследования. Имеются единичные работы по изучению различных генотипов МБТ и их взаимосвязи с особенностями клинического течения ТБ.

**Цель исследования:** изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения у впервые выявленных больных ТБ легких в зависимости от генотипов МБТ в Республике Саха (Якутия).



### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинического течения и исходов 312 бактериологически подтвержденных случаев ТБ легких у пациентов, госпитализированных в ГБУ РС(Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» в 2012–2017 гг. Молекулярно-генетические исследования включали делеционный анализ RD105 и RD207 регионов ДНК возбудителя с последующим MIRU-VNTR-генотипированием по 24 локусам. Для идентификации генетических семейств использована открытая база данных и пакет программ MIRU-VNTRplus и SITVIT ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/index.jsp](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp)).

Для оценки клинического течения заболевания и его исходов использовали данные из медицинской документации – медицинские карты амбулаторных и стационарных больных, рентгенологические архивы, данные мониторинга бактериологических исследований, персонифицированных компьютерных программ. Статистическую обработку и сравнение данных между группами больных проводили с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$  для качественных признаков.

### Результаты

Из 312 определенных генотипов МБТ – генотип Beijing определен в 48,0% (150/312) изолятов, S – в 10,6% (33/312), T – в 13,5% (42/312), а также Ural – в 7,1% (22/312) изолятов, Haarlem – в 23 (7,4%), LAM – в 22 (7,1%), Uganda – в 9 (2,9%), X – в 6 (1,9%) и H – в 2 (0,6%) случаях, не идентифицированы 3 (1,0%) штамма – Orphan.

В клинической структуре заболевания инфильтративная форма встречается во всех семьях (более 60%). Диссеминированная форма чаще встречалась при генотипах T – 21 (50%) и LAM – 6 (27,3%). Казеозная пневмония в единичных случаях диагностировалась при трех генотипах в семьях Beijing, S и T. Наиболее часто деструктивные изменения выявлены при генотипах S (54,5%), LAM (45,5%) и Beijing (42,7%). Распространенные деструктивные изменения в фазе обсеменения встречались при генотипах Beijing (19,3%), T (28,6%) и Haarlem (17,4%). При поступлении пациентов в стационар, по данным общего анализа крови (ОАК), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в более чем половине случаев были при генотипах Haarlem – 73,9%, Beijing – 72,0%, S – 70,5%, Ural – 68,2,

T – 64,3%, LAM – 63,6. За период наблюдения в динамике СОЭ оставалась высокой при генотипе Beijing – 15,8 %, S – 13,0%, и T – 3,8%. Лейкоцитоз чаще встречался при генотипе Beijing (35,3%), при этом при динамическом наблюдении лейкоцитоз сохранялся у 7,5% пациентов из этой группы. Несмотря на то что при эндемичном генотипе S увеличение количества лейкоцитов в ОАК почти в 2 раза меньше, чем при генотипе Beijing, лейкоцитоз в этой группе сохранялся в 20,0% случаев. При определении нейтрофилов палочкоядерный сдвиг у пациентов наблюдался только при трех генотипах: Beijing – 23 (15,3%), S – 4 (12,1%) и Haarlem – 1 (4,3%), к концу наблюдения данные изменения сохранялись у двух пациентов с генотипом Beijing. По данным расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), наиболее часто тяжелая бактериальная интоксикация выявлялась при генотипах Beijing (34,7%) и T (40,5%). Симптомы интоксикации при первичном осмотре пациентов, выделяющих МБТ всех семейств, наиболее часто встречались при генотипах Beijing – 55,9% и T – 42,8%. Наличие бронхолегочного синдрома установлено при ТБ, обусловленном МБТ генотипа Beijing – 57,3%, T – 66,7%, LAM – 50,0%, Ural – 50,0%.

Изучение данных лекарственной чувствительности показало, что сохранная чувствительность МБТ к ПТП в 100% случаев наблюдалась в генотипах Haarlem, H и Orphan, монорезистентность чаще встречалась при генотипе T (7,1%), полирезистентность – в генотипах S – 21,2% и Ural – 36,4%. Высокая частота МЛУ определялась при эндемичном генотипе S – 60,6%, в более чем в четверти случаев при генотипе Beijing – 28,6%. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) наблюдалась у 6 пациентов, по 3 случая в семьях Beijing и S. При подробном изучении эндемичных субтипов с наибольшим количеством МЛУ/ШЛУ ТБ было установлено следующее: субтип S 256 генотипа S определялся в 19 (55,9%) случаях среди своего кластера, при котором МЛУ определена в 13 (68,4%) случаях, ШЛУ – в 2 (10,5%) со статистической значимостью ( $p = 0,000$ ), в 4 случаях (21,0%) отмечалась полирезистентность, лекарственно-чувствительных штаммов не определялось. При известном вирулентном субтипе CC2/W148 генотипа Beijing, который встречался в 34 (22,6%) случаях среди своего кластера, было установлено значительное преобладание МЛУ и ШЛУ ТБ ( $p = 0,000$ ): МЛУ – в 27 (79,4%) случаях, ШЛУ – в 2 (5,9%), в 4 случаях (11,8%) определялась полирезистентность и в одном случае (2,9%) – монорезистентность. При оценке эффективности химиотерапии прекращение бактериовыделения в наиболее ко-

роткие сроки (2–4 мес.) отмечалось при генотипе Haarlem во всех случаях наблюдения. Наибольшее число (44,4%) пациентов с сохраняющимся бактериовыделением установлено при субтипе CC2/W148 семейства Beijing. При оценке прекращения бактериовыделения методом посева на жидких и плотных средах в изучаемой выборке общая эффективность составила 92,9%. Наиболее короткие сроки закрытия полостей встречались при генотипах LAM – 84,6%, Ural – 80,0%.

При изучении продолжительности стационарного лечения пациентов с различными формами ТБ органов дыхания установлено, что наименьшие сроки лечения были при генотипах Haarlem (47,8%). Наиболее длительный курс лечения (больше 12 мес.) прошли пациенты с генотипами Beijing и S – с установленными случаями МЛУ/ШЛУ ТБ.

Изучены исходы заболевания по окончании курса лечения. Неэффективный курс химиотерапии признан у 24 (7,7%) больных. Среди пациентов с неэффективным исходом чаще встречались генотип Beijing (10%), в том числе субтип CC2/W148 – 32,3%, генотип S – 15,1% и его субтип S 256 – 0,5%. Наиболее высокие показатели эффективных исходов определялись при семьях Ural – 100%, LAM – 95,5% и Haarlem – 95,6%. Летальный исход составил 34 (10,9%) случая из 312. Наибольшее число умерших от ТБ наблюдалось при генотипе Beijing – 10 (6,7%) пациентов, из них большинство при CC2/W148 – 8 (23,5%). При генотипе S всего умерли 3 (9,1%) пациента, из них с субтипом S 256 – 1 (5,2%). Также при генотипе T умерли 3 (7,1%) пациента.

У всех впервые выявленных пациентов прослежены исходы заболевания по данным наблюдения в течение 48 месяцев. В среднем до перевода в III группу диспансерного учета пациенты находились на наблюдении 24 месяца. При генотипе Beijing клиническое излечение было достигнуто у 80,0% (120/150) пациентов, при субтипе CC2/W148 определялась наиболее низкая частота излечения – 58,8% (20/34). В семье S излечение было достигнуто в 72,7% случаев, при этом отмечались наиболее длительные сроки наблюдения до перевода в III группу. Среди наблюдаемых пациентов рецидив туберкулезного процесса был зарегистрирован у 8 (2,6%) человек: при генотипе Ural у 1 (4,5%) пациента из III группы, среди снятых с учета по излечению – у 4 (2,7%) человек с генотипом Beijing и по одному случаю при генотипах LAM, T и X.

Через 48 месяцев в группу с хроническим течением туберкулезного процесса было переведено 26 (8,3%) пациентов. Наиболее высокая

**Таблица.** Частота неблагоприятных исходов при субтипах Beijing CC2/W148 и S 256

Генотип	Всего	Переведены во II группу		$\chi^2$	Умерли от туберкулеза		$\chi^2$
		n	%				
CC2/W148	34	9	26,5	$\chi^2 = 7,573,$ df = 1 p = 0,006	8	23,5	$\chi^2 = 20,092,$ df = 1 p < 0,001
Другие Beijing	116	10	8,6		2	1,7	
S 256	19	2	10,5	$\chi^2 = 0,112,$ df = 1 p = 0,739	1	5,3	$\chi^2 = 0,794,$ df = 1 p = 0,373
Другие S	14	1	7,1		2	14,3	

доля пациентов с хронизацией процесса встречалась при генотипе Beijing – 19 случаев (12,7%), а при его вирулентном субтипе CC2/W148 – 9 (26,5%) пациентов. В семействе S хроническое течение было установлено у 2 (6,1%) пациентов с эндемичным субтипом S 256.

Анализ неблагоприятных исходов при эпидемически значимых субтипах Beijing CC2/W148 и S 256 показал высокую частоту хронизации туберкулезного процесса и большую долю умерших от ТБ при субтипе CC2/W148 ( $\chi^2 = 7,573$ , p = 0,006 и  $\chi^2 = 20,092$ , p < 0,001) (Табл.).

**Заключение**

В Республике Саха (Якутия) у впервые выявленных больных с ТБ легких определены 9 основных семейств генотипов МБТ: Beijing, S, T, Haarlem, LAM, Ural, Uganda, X и H. Эпидемически значимым генотипом, циркулирующим на территории Якутии является генотип Beijing, который выявлен в 48,0% случаев из числа всех изолятов. Интерес вызывает редко выявляемый в других регионах России генотип S, определяемый в 10,6% случаев, особенно его субтип S 256, который был найден при исследовании древних останков XVII–XVIII веков на территории современной Якутии (Dabernat H., Theves C., Vouakaze C. et al., 2014), что дает основания признать его эндемичным для данного региона.

При изучении лекарственной чувствительности было установлено, что эпидемическое значение имеют генотипы Beijing и S, при которых определена высокая частота МЛУ и ШЛУ: при субтипе CC2/W148 генотипа Beijing – в 85,3%; при субтипе S 256 генотипа S – в 78,9% случаев. При анализе исходов заболевания определено, что наиболее низкая эффективность встречается при генотипах Beijing и S, обусловленная выявлением у пациентов эпидемически значимых субтипов CC2/W148 и S 256. Клиническое излечение ТБ легких, вызванного МБТ с генотипом Beijing при субтипе CC2/W148, достигнуто только в 58,8% случаев. При этом же субтипе отмечается значимо высокая доля пациентов с неэффективным исходом, высокая доля перевода пациентов в группы с хроническим течением и умерших от ТБ по сравнению с пациентами с другими субтипами семейства Beijing. При генотипе S клинического излечения удалось достичь в 72,7% без значимого отличия частоты неблагоприятных исходов от пациентов с субтипом S 256.

Таким образом, необходимо изучение и определение генотипов и субтипов МБТ для прогнозирования течения туберкулезного процесса с целью определения тактики ведения и лечения пациентов, что приведет к повышению эффективности химиотерапии и снижению уровня неблагоприятных исходов.

**Евдокимова Надежда Евстафьевна**, научный сотрудник, зав. отделением для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя № 1, ГБУ РС(Я) «Научно-практический центр “Фтизиатрия” им. Е.Н. Андреева» 677015, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93  
Тел.: +7 (968) 155-56-50  
E-mail: Evdokimovane@tub.ykt.ru

## ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Исмаилова А.С.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Шихалиев Я.Ш.

Противотуберкулезный диспансер № 1, г. Баку, Азербайджан

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-92-94

### Введение

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в мире остается напряженной. Основной причиной являются быстрые темпы роста доли ТБ с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью возбудителя. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. удачное завершение лечения среди первичных случаев составляло 76%, а среди повторных – 63%.

По данным статистики, в Азербайджане эти показатели среди впервые выявленных и ранее леченных больных составляют 84% и 74% соответственно. Иными словами, в 16–26% случаев лечение больных малоэффективно. Согласно требованиям ВОЗ, в терапии больных предпочтение отдается амбулаторному лечению. К сожалению, сегодня нехватка материально-технических возможностей и кадров в DOT кабинетах приводит к нарушению принципов контроля в лечении. Иногда больным выдаются противотуберкулезные лекарства на дом на срок до 10 дней и более. Несомненно, лечение без контроля приводит к неудачным исходам. По этой причине неэффективное лечение впервые выявленных больных приводит к росту МЛУ/ШЛУ ТБ. С этой точки зрения изучение особенностей факторов, влияющих на эффективность лечения первичных больных, является актуальной проблемой фтизиатрии.

**Цель исследования:** оценить факторы, влияющие на эффективность лечения первичных больных и определить частоту МЛУ ТБ среди первичных больных с неудачными исходами лечения.

### Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы медицинские карты 786 больных ТБ, зарегистрированных в Ясамальском и Насиминском районах города Баку за последние 5 лет (2016–2020 гг.). Были изучены: возраст, пол, клинические формы, выделение кислотоустойчивых микобактерий ТБ (КУМ), частота встречаемости ТБ в фазе распада, индекс соотношения КУМ к фазе распада, частота встречаемости моноустойчивости МЛУ форм среди первичных случаев. Во время анализа были использованы экстенсивные и интенсивные показатели ВОЗ, которые необходимы для оценки эффективности лечения ТБ. Среди полученных результатов определялся коэффициент достоверности различий по статистике Стьюдента.

### Результаты

Анализ показал, что среди 786 больных ТБ легочные локализации были в 74,9% случаев, а внелегочный ТБ – в 25,1%. Возрастная группа 19–29 лет составила 28,2%, а возрастная груп-

па 30–39 лет – 18,4%. Во всех возрастных группах преобладали мужчины. Анализ клинической структуры больных показал, что среди больных ТБ легких очаговая форма составила 16,8%, инфильтративный ТБ – 80,8%, диссеминированный – 1,9%, первичный туберкулезный комплекс – 0,8%. Частота клинических форм ТБ в зависимости от распространенности процесса представлена в табл.

Из табл. видно, что при одностороннем поражении очаговый ТБ встречался в  $17,7 \pm 0,04\%$  случаев, а инфильтративный – в  $81,5 \pm 0,04\%$ . ( $p \leq 0,05$ ). При двустороннем поражении преобладали очаговый и инфильтративный ТБ –  $14,9 \pm 0,84\%$  и  $79,4 \pm 0,16\%$  соответственно. При одностороннем поражении выделение КУМ составило 56,7%, выявление в фазе распада – 53,9%, индекс соотношения КУМ к фазе распада – 1,1 (оптимальный уровень 1,2). При двустороннем поражении соответствующие показатели составили 84,5 и 41,2%, индекс соотношения – 2,1. При одно- и двустороннем поражении у больных с очаговым ТБ без распада выделение КУМ составило 3,1 и 3,6% соответственно.



Таблица. Частота форм ТБ легких в зависимости от распространенности процесса

Распростра- ненность туберкулезного процесса	Всего		Клинические формы												
			Очаговый			Инфильтративный			Диссемини- рованный			Первичный туберкулезный комплекс			
	Об. ч.	%	Об. ч.	%	$\pm m$	Об. ч.	%	$\pm m$	Об. ч.	%	$\pm m$	Об. ч.	%	$\pm m$	
Односторонний процесс	395	67,1	70	17,7	0,04	322	81,5	0,04	–	–	–	3	0,8	0,99	
В том числе	Фаза распада	213	53,9	–	–	–	212	99,5	0,003	–	–	–	1	0,5	0,005
	КУМ	224	56,7	7	3,1	0,97	214	95,6	0,03	–	–	–	3	1,3	0,99
Двусторонний процесс	194	32,9	29	14,9	0,84	154	79,4	0,16	11	5,7	0,94	–	–	–	
В том числе	Фаза распада	80	41,2	–	–	–	78	97,5	0,02	2	2,5	0,97	–	–	–
	КУМ	164	84,5	7	3,6	0,96	148	90,2	0,07	9	5,5	0,94	–	–	–
Всего больных	589	100	99	16,8	0,82	476	80,8	0,15	11	1,9	0,98	3	0,5	0,99	
В том числе	Фаза распада	293	49,7	–	–	–	290	99	0,07	2	0,68	0,0008	1	0,34	0,5
	КУМ	388	65,9	14	3,6	0,96	362	93,3	0,05	9	0,3	0,98	3	0,8	0,99

Частота инфильтративного ТБ при одностороннем поражении была  $81,5 \pm 0,04\%$ , а частота выявления КУМ –  $99,5 \pm 0,003\%$ . При двустороннем поражении соответствующие значения составили  $79,4 \pm 0,16\%$  и  $90,2 \pm 0,07\%$ . У больных с инфильтративным ТБ в фазе распада наблюдался высокий уровень выделения КУМ. Среди всех больных инфильтративным ТБ частота выявления процесса в фазе распада составила  $99 \pm 0,07\%$  с частотой выделения КУМ  $93,3 \pm 0,05\%$ . Всего среди 589 проанализированных больных частота выявления ТБ легких в фазе распада составила 49,7%, а частота выявления КУМ – 65,9%, соотношение выявления КУМ к фазе распада составило 1,3. При анализе полученных данных оказалось, что у 213 больных с односторонним ТБ наблюдалась фаза распада. Среди них только у 66,7% (142 больных) выявлены КУМ. При двустороннем ТБ легких среди 80 больных с распадом КУМ выявлены в 92,5% случаев (74 больных). Выявление КУМ при односторонних поражениях отстает от оптимального уровня на 33,3%, а при двусторонних – на 7,5%.

Анализ показал, что среди 786 больных 83 имели различные формы резистентности к специфическим препаратам (из них – 80 с легочным, 3 – с внелегочным ТБ).

Среди резистентных больных устойчивость к изониазиду составила  $30,0 \pm 0,09\%$ , к этам-

бутолу –  $1,25 \pm 0,1\%$ , МЛУ –  $68,8 \pm 0,9\%$ . Среди резистентных больных с внелегочным ТБ устойчивость к изониазиду составила  $30,1 \pm 0,09\%$ , к этамбутолу –  $1,2 \pm 0,1\%$ , МЛУ –  $66,6\% \pm 0,4\%$ . Анализ 589 больных с очаговым и инфильтративным ТБ легких показал, что монорезистентность к изониазиду и этамбутолу наблюдалась у  $4,1 \pm 0,04\%$  и  $0,2 \pm 0,04\%$  соответственно, а МЛУ – у  $9,3 \pm 0,04\%$ . Среди 197 больных с внелегочным ТБ МЛУ составила  $1,0 \pm 0,07\%$ . Таким образом, среди 786 больных МЛУ составила  $7,3 \pm 0,03\%$ .

Анализ показал, что среди больных ТБ преобладают лица мужского пола в возрасте 19–29 лет. Несомненно это связано с высоким уровнем вовлеченности лиц этой группы в профилактическую лучевую диагностику. Среди больных с односторонним поражением, выявленных в фазе распада, выделение КУМ ниже оптимального уровня на 33,3%, а при двустороннем поражении – на 7,5%. Причина в том, что больные с первичными односторонними специфическими поражениями подвергаются неадекватному лечению врачами общего профиля до направления в противотуберкулезный диспансер. Удельный вес форм МЛУ среди первичных больных составляет  $7,3 \pm 0,03\%$ . В частности, устойчивость к рифампицину составляет  $4,8 \pm 0,03\%$ , а монорезистентность к изониазиду –  $3,2 \pm 0,03\%$ .

## Выводы

1. Одним из факторов, влияющих на эффективность лечения, является выявление КУМ и определение чувствительности к специфическим препаратам. При односторонних поражениях этот показатель определяется на 33% ниже оптимального уровня.

2. Отсутствие дорожной карты для лечения впервые выявленных в первичном звене боль-

ных, способствует тому, что больные не получают лечения со стороны специалистов. Впоследствии оказывается, что у первичных больных с ТБ легких в фазе распада уровень выявления КУМ ниже требований ВОЗ.

3. Среди первичных активных больных с ТБ легких была выявлена моноустойчивость к изониазиду у 4,1% больных, к этамбутолу – у 1,2%, а МЛУ – у 9,3% больных.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СПОНДИЛИТОВ ГРУДОПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ИЗ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕРЕДНЕ-БОКОВЫХ И ЗАДНЕ-ПЕРЕДНЕГО ДОСТУПОВ

Карпушин А.А.<sup>1</sup>, Ткач С.Г.<sup>2</sup>

Научные руководители: д.м.н. Вишнеvский А.А., к.м.н. Наумов Д.Г.

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-95-96

**Цель исследования:** сравнительный анализ результатов различных вариантов реконструктивно-восстановительных операций, проведенных по поводу туберкулезного спондилита Th12-L1.



### Материалы и методы

Ретроспективный анализ моноцентрового исследования результатов хирургического лечения 49 случаев инфекционных спондилитов – туберкулезного (ТС) и неспецифического (НС), груднопоясничного отдела позвоночника (Th12-L1) у взрослых, перенесших вмешательство с января 2018 по декабрь 2020 г. У 27 (55%) пациентов реконструктивно-восстановительная операция на позвоночнике проводилась из дорсального доступа (группа А), 22 (45%) пациента были этапно оперированы из переднего и заднего доступов к позвоночнику (группа В). Контрольная группа (группа С) была представлена 30 пациентами, которым выполнялись реконструктивно-восстановительные операции из передне-бокового доступа без задней фиксации.

Всем пациентам была проведена клиноручевая оценка до и после операции (через 2 недели и 1 год). Степень выраженности болевого синдрома у больных определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), степень нарушения дееспособности определяли по индексу Освестри (ОДИ). Оценка неврологических нарушений до и после операции оценивалась по шкале ASIA/IMSOP. Оценка параметров сагиттального

баланса проводили по глобальным рентгенограммам и компьютерно-томографическим (КТ) исследованиям (программа Surgimap).

### Результаты

Клиническое излечение и коррекция кифоза были достигнуты у 48 пациентов (94%). Показатели ВАШ и ODI были значительно улучшены в обеих группах после операции (ср. знач. = 41%). Обнаружены значительные различия в группах по длительности операции, по интраоперационной кровопотере, по коррекции угла кифотической деформации по Коббу. Существенных различий в показателях ВАШ и ODI между группами не было обнаружено ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Хирургическое лечение ТС как из заднего, так и передне-бокового доступов одинаково эффективны при туберкулезном поражении переходного груднопоясничного отдела позвоночника (Th12-L1). Однако среднее время операции ( $p < 0,001$ ), кровопотери ( $p < 0,001$ ) и сроки пребывания пациента в больнице ( $p < 0,004$ ) при использовании заднего доступа значительно

меньше, чем при использовании комбинированного передне-заднего подхода. Кроме того, применение заднего доступа у пациентов с ригидными сагиттальными деформациями позвоночника

позволяло в большей степени (на 37% в группе В по сравнению с пациентами группы С) корректировать поясничный лордоз и тем самым улучшить параметры сагиттального баланса.

---

**Карпушин Андрей Андреевич**, аспирант, туберкулезное отделение № 6 для больных костно-суставным туберкулезом, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-кт, д. 2  
Тел.: +7 (999) 215-18-29  
E-mail: karpushin@iyag.ru

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СТАЦИОНАРЕ НА ДОМУ

Макарова Е.А.

Научный руководитель: д.м.н., доцент **Шурыгин А.А.**

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-97-99

### Введение

Показатели эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ) в Российской Федерации недостаточно высоки (Баласанянц Г.С., 2015; Белостоцкий А.В., 2015). По данным официальной статистики по итогам 2020 г., показатель прекращения бактериовыделения у бактериовыделителей с ТБ органов дыхания составил 59,0%, в том числе 37,4% с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, а клинического излечения – 48,2% (Нечаева О.Б., 2021). Одной из основных причин низкой эффективности терапии является преждевременное прекращение лечения и перерывы в приеме препаратов (Цыбикова Э.Б., 2012; Макарова Е.А., 2019; Скачкова Е.И., 2008), поэтому лечение ТБ должно проводиться под контролем медицинского персонала за приемом лекарственных препаратов. Отказ от лечения по тем или иным причинам негативно влияет на исход заболевания у конкретного человека, а доля больных, не охваченных лечением, является важным прогностическим показателем ситуации с заболеваемостью ТБ в регионе. Стационарное лечение имеет несомненное преимущество в эпидемическом режиме, в организации приема препаратов, лечебных процедур, лечебно-охранительного режима и питания (Карайланов М.Г., 2016; Скачкова Е.И., 2008). К недостаткам стационарного лечения относятся длительный отрыв больных от привычного окружения и ослабление связи с семьей (Макарова Е.А., 2019). К тому же высокие финансовые затраты, которые несет государство на организацию стационарного лечения, не дают желаемого результата, если пациенты нарушают лечебно-охранительный режим (употребление алкоголя и наркотиков), самовольно покидают стационар, прерывая лечение на неопределенный срок (больные ТБ с асоциальным поведением) (Скачкова Е.И., 2008). Применение пациент-ориентированных подходов на амбулаторном этапе лечения обосновано для повышения эффективности лечения больных ТБ. Наиболее сложной в плане организации процесса лечения является категория пациентов, которые, в основном из-за асоциального поведения, не могут регулярно являться в медицинскую организацию для получения лечения. С учетом особенностей различного контингента больных ТБ, перспективными представляются стационарозамещающие формы, в частности их разновидность – программа «стационар на дому», работающая по принципу пациент-ориентированного подхода.

**Цель исследования:** изучить отдаленные результаты лечения больных ТБ в стационаре на дому.

### Материалы и методы

Стационар на дому для больных ТБ в г. Перми был организован в 2017 г. по централизованному типу на базе амбулаторно-поликлинического учреждения. Базой являлась поликлиника ГБУЗ ПК «Краевой фтизиопульмонологический медицинский центр» (КФМЦ), обслуживающая взрослое население больных ТБ г. Перми. Для организации выездной работы были выделены следующие штаты: одна должность среднего медицинского персонала и одна должность водителя. Проведением отбора пациентов для организации лечения на дому занимался участковый врач-фтизиатр, который и осуществлял дальнейшее медицинское наблюдение за пациентами. Ме-

дицинская сестра стационара на дому ежедневно доставляла пациентам назначенное лечение и осуществляла контроль приема противотуберкулезных препаратов (ПТП). Она делала отметку в медицинской документации о контролируемом приеме пациентом ПТП, данные о лечении вносились в федеральный регистр больных ТБ. Врач осматривал пациентов 1 раз в неделю на дому. Лечение больных проводилось с учетом результатов лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ). Плановое динамическое обследование пациентов проводилось в условиях поликлиники согласно порядку диспансерного наблюдения за больными ТБ. Данную стационарозамещающую технологию использовали для жителей отдаленных районов г. Пер-



ми для проведения контролируемого основного курса лечения как интенсивной фазы, так и фазы продолжения у пациентов с ограниченными физическими возможностями, в том числе в пожилом возрасте и с сопутствующими заболеваниями, которые снижают мобильность. Учитывая тот факт, что ТБ является инфекционным заболеванием, лечение больных преследует также решение эпидемиологической и социальной задач. Лечение на дому было организовано еще и для проведения основного курса лечения у пациентов, уклоняющихся от лечения, категорически отказавшихся от госпитализации в круглосуточный стационар, оторвавшихся от лечения в условиях круглосуточного стационара, с низкой мотивацией к лечению (страдающих зависимостями) и социально уязвимых пациентов (не имеющих каких-либо доходов, инвалидов). Попутно проводилась контролируемая превентивная терапия контактных лиц на дому, обусловленная напряженной ситуацией в очагах туберкулезной инфекции – пребывание больного в очаге, наличие восприимчивых лиц (ВИЧ-инфекция), наличие в очаге двух больных ТБ.

Для оценки отдаленных результатов лечения были изучены исходы курса химиотерапии пациентов, получавших лечение в условиях стационара на дому в 2018 г. У пациентов с клиническим излечением ТБ и контактных лиц положительным результатом считалось отсутствие заболевания ТБ. Исходы курса химиотерапии оценивались по данным федерального регистра больных ТБ и амбулаторных карт. Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов Excel, BIOSTAT. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05.

## Результаты

Изучены отдаленные результаты лечения 60 больных, получавших лечение в стационаре на дому в 2018 г. Возраст пациентов составлял от 24 до 87 лет, средний возраст –  $43,0 \pm 12,9$  лет. Сроки лечения в стационаре на дому составили от 10 до 218 дней, средний койко-день –  $61,3 \pm 51,0$ . Основной курс лечения получали больные с впервые выявленным ТБ – 56,7%, с рецидивом ТБ – 10,0%, с хроническим течением ТБ – 23,3%. Профилактическое лечение получали контактные лица в 6,7% случаев и пациенты с клиническим излечением ТБ – в 3,3% случаев.

Наиболее часто в структуре клинических форм ТБ у больных стационара на дому встречались ТБ внутригрудных лимфоузлов (29,6%), ин-

фильтративный ТБ (27,6%), диссеминированный ТБ легких (14,8%), генерализованный ТБ (11,1%). Другие клинические формы встречались реже: туберкулезный спондилит, туберкулема и фиброзно-кавернозный ТБ по 3,7% случаев; очаговый ТБ, казеозная пневмония и туберкулезный плеврит по 1,9% случаев. Такая структура с преобладанием тяжелых и распространенных форм ТБ обусловлена наличием коинфекции ВИЧ у 50% из этих пациентов.

Проведена оценка отдаленных результатов лечения больных в условиях стационара на дому в 2018 г. Изучены исходы курса химиотерапии и в том числе отсутствие рецидива ТБ на протяжении трех лет. Основной курс химиотерапии в стационаре на дому получали 54 пациента (90,0%), остальные 6 пациентов (10%) получали профилактическое лечение.

Исходы курса химиотерапии в стационаре на дому у 54 пациентов (90,0%) были следующими: 1-я группа (излеченные больные с эффективным курсом химиотерапии) – 21 пациент (38,9%), 2-я группа (больные активным ТБ с неэффективным курсом химиотерапии) – 6 пациентов (11,1%), 3-я группа (умершие) – 27 пациентов (50,0%).

Больных с впервые выявленным ТБ в 1-й группе было 17 человек (80,9%), во 2-й группе – 1 человек (16,7%), в 3-й группе – 16 человек (59,3%). Больные с рецидивом ТБ в 1-й группе – 1 человек (4,8%), во 2-й группе не было, в 3-й группе – 5 человек (18,5%). Больных с хроническим течением ТБ (более 2 лет) и повторными курсами химиотерапии в 1-й группе было 3 человека (14,3%), во 2-й группе – 5 человек (83,3%), в 3-й группе – 6 человек (22,2%). Чаще неэффективный исход курса химиотерапии встречался у пациентов с хроническим течением ТБ и повторными случаями лечения (85,3%,  $p = 0,01$ ).

Наличие коинфекции ВИЧ/ТБ у больных в 1-й группе встречалось в 42,9% случаев, во 2-й группе – 33,3%, в 3-й группе – 77,8%. При эффективном исходе курса химиотерапии реже встречалась ВИЧ-инфекция (42,9%), чем у умерших (77,8%) ( $p = 0,03$ ). Иммунный статус у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ в 1-й группе составил от 69 до 460 СД4+ кл/мл (среднее  $213 \pm 142$  кл/мл), во 2-й группе – от 390 до 600 СД4+ кл/мл (среднее  $495 \pm 148$  кл/мл), в 3-й группе – от 2 до 290 СД4+ кл/мл (среднее  $64 \pm 79$  кл/мл). У умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречалась выраженная иммуносупрессия (СД4+ кл/мл менее 100 кл/мл ( $p = 0,0$ )).

При невозможности оценки эффективности курса химиотерапии по причине смерти пациента (50,0%) были изучены причины смерти: умер-

ло от ТБ 4 человека (14,8%), от ВИЧ – 21 человек (77,8%), от других причин – 2 человека (7,4%). Чаще причиной смерти являлась ВИЧ-инфекция ( $p = 0,04$ ).

У контактных лиц, получивших курс профилактического лечения в стационаре на дому (4 человека (6,7%)) и пациентов с клиническим излечением ТБ (2 человека (3,3%)) при наблюдении в течение трех лет заболевания или рецидива ТБ не наблюдалось.

### **Выводы**

1. При эффективном исходе курса химиотерапии ВИЧ-инфекция встречалась реже, чем у умерших.

2. Чаще неэффективный исход курса химиотерапии встречался у пациентов с хроническим течением ТБ и повторными случаями лечения.

3. Основной причиной смерти являлась ВИЧ-инфекция, характеризующаяся выраженной иммуносупрессией.

---

**Макарова Елена Александровна**, ассистент, кафедра фтизиопульмонологии,  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России  
614065, г. Пермь, шоссе Космонавтов, д. 160, к. 1  
Тел.: +7 (922) 324-52-50  
E-mail: elena-makarova07@mail.ru

## КОРРЕКЦИЯ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

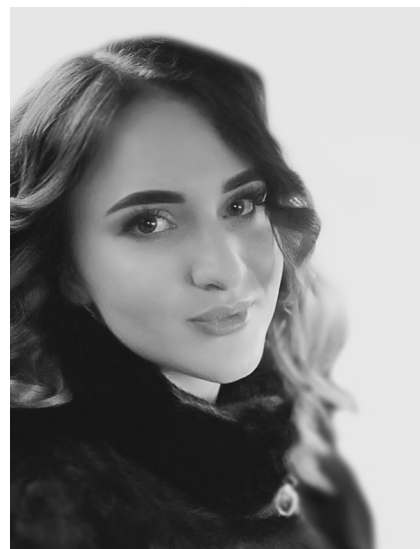
Полякова А.С.

Научный руководитель: д.м.н., член-корр РАН, проф. Эргешов А.Э.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-100

**Цель исследования:** определение эффективной схемы гипотензивной терапии у пациентов с туберкулезом (ТБ) легких, сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ).



### Материалы и методы

В простое сравнительное исследование включено 29 пациентов, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ». У всех пациентов выявлен ТБ легких, СД и АГ II стадии. В зависимости от комбинации гипотензивных препаратов пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты 1-й группы (7 пациентов) принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + диуретик (Д) 1 раз в сутки, 2-й (7 пациентов) – антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) + диуретик (Д) 1 раз в день, 3-й (7 пациентов) – ИАПФ + антагонист кальция (АК), 4-й (8 пациентов) – АРА + АК. Контроль эффективности терапии осуществлялся путем проведения суточного мониторирования АД (СМАД) в начале и через 3 месяца терапии.

### Результаты

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру основной и сопутствующей патологии. Через 3 месяца терапии на всех комбинациях гипотензивной терапии по результатам СМАД получена определенная степень снижения АД. Наилучший гипотензивный эффект был получен в группе АРА + АК. Побочные эффекты наблюдались у 2 пациентов 1-й группы в виде появления кашля после начала приема ингибиторов АПФ и у 1 пациента 3-й группы в виде отеков на лодыжках на фоне приема АК.

### Заключение

Лечение АГ у коморбидных пациентов с ТБ и СД при использовании комбинации АРА и АК позволило достичь наилучших результатов по стабилизации АГ.

Полякова Анжела Сергеевна, к.м.н., зав. 1-м терапевтическим отделением, отдел фтизиатрии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (909) 960-77-93  
E-mail: angelamdid@yandex.ru

## РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ АМИНОГЛИКОЗИДОВ И ПОЛИПЕПТИДОВ

Солоха А.А.

Научный руководитель: д.м.н. Ставицкая Н.В.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-101-102

### Введение

Ототоксичность некоторых противотуберкулезных препаратов, часто приводящая к развитию хронической сенсоневральной тугоухости, известна с 1943 г., когда этот эффект был обнаружен у стрептомицина, позже – у других аминогликозидных антибиотиков. В настоящее время применение аминогликозидов зачастую является неотъемлемой частью противотуберкулезной терапии, особенно если возбудитель имеет множественную лекарственную устойчивость. Согласно данным литературы, частота развития сенсоневральной тугоухости у таких пациентов варьирует в диапазоне от 7 до 90% в зависимости от методов исследования. Ототоксическим действием обладают, кроме аминогликозидов (амикацин, канамицин), полипептидные антибиотики (капреомицин), некоторые фторхинолоны, также применяющиеся в терапии туберкулеза (ТБ), а кроме них – цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики и др. лекарственные препараты, которые могут назначаться больным ТБ при сопутствующих заболеваниях. Амикацин, канамицин, капреомицин могут одновременно вызывать повреждение как улитки, так и вестибулярного аппарата. Токсические эффекты влияют на качество жизни больных и диктуют необходимость использования специальных методов коррекции.

Лечение сенсоневральной тугоухости как побочной реакции противотуберкулезной терапии остается одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии и фтизиатрии. Существует алгоритм действий по предупреждению ототоксичности. Основным профилактическим мероприятием является выявление факторов риска и мониторинг нарушений слуха с последующей отменой или снижением дозы ототоксичных препаратов при возникновении нарушений. Однако очень часто данные мероприятия происходят с большим запозданием, и число пациентов с лекарственно-индуцированной тугоухостью по-прежнему велико.

**Цель исследования:** апробировать раннюю сопроводительную терапию антиоксидантами в качестве превентивных средств у пациентов фтизиатрического отделения с выявленными нарушениями слуховых функций.

### Материалы и методы

Пилотное когортное исследование 40 человек с выявленными факторами риска со стороны слуха. Длительный мониторинг (в течение 3–6 месяцев) пациентов при помощи тональной пороговой аудиометрии до применения ототоксических противотуберкулезных препаратов, во время терапии и по ее окончании.

### Результаты

Встречаемость снижения слуха у больных ТБ в ФГБУ «ННИИТ» на фоне приема аминогликозидных и полипептидных антибиотиков, по данным длительного аудиометрического исследования, в 2021 г. составила 40% среди всех обследован-

ных пациентов, получавших эти препараты. Все пациенты относились к категории впервые выявленных больных ТБ, и лечение ототоксичными препаратами проводилось у них на этапе диспансерного наблюдения. Ранее мониторинг слуховых функций и лечение по поводу ухудшения слуха у них не проводились. Следует отметить, что в настоящее время в практике врача-фтизиатра принято опрашивать пациентов на предмет возможной тугоухости в анамнезе, информировать их о риске развития данного побочного действия от приема этих препаратов и оформлять письменное согласие на способ лечения.

Проведено пилотное когортное исследование 40 человек с выявленными факторами риска со стороны слуха. Контрольная группа была отобрана ретроспективно, в нее вошли пациен-



ты с сенсоневральной тугоухостью, проявившейся еще на догоспитальном этапе применения ототоксических антибиотиков. В качестве отопротектора применялся препарат с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами – Цитофлавин<sup>®</sup>, который широко используется для лечения острых нарушений мозгового кровообращения при постинфарктных и постинсультных состояниях, токсической и гипоксической энцефалопатии различного генеза, церебральной ишемии. В состав препарата входит янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин. Комплексное воздействие компонентов препарата способствует улучшению кровотока в тканях, их трофики, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе. В основе механизма действия Цитофлавина<sup>®</sup> лежит активация транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, стимуляция аэробного гликолиза и синтеза АТФ, улучшение утилизации глюкозы, бета-окисления жирных кислот и ресинтеза  $\gamma$ -аминоасляной кислоты в нейронах. В последнее время появились отдельные сообщения о лечении Цитофлавином<sup>®</sup> больных с сенсоневральной тугоухостью. Поэтому мы исследовали Цитофлавин<sup>®</sup> в качестве фармакокорректора ототоксической реакции, возникающей на фоне противотуберкулезной терапии. Препарат применяли в профилактически-лечебном режиме по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней. Срок наблюдения за данной группой составил 3 месяца. Результаты исследований показали, что назначение Цитофлавина<sup>®</sup> на раннем этапе приема ототоксических противотубер-

кулезных препаратов у лиц с риском развития тугоухости блокирует развитие неблагоприятного побочного действия. У всех исследованных пациентов оно практически не проявлялось. Полученные нами данные дали основание для более углубленного изучения возможности его применения в качестве лекарственного средства с отопротективной активностью в комплексном лечении больных с химиотерапией ототоксическими препаратами.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что Цитофлавин<sup>®</sup> способен оказывать отопротективное действие на фоне химиотерапии ототоксическими антибиотиками у больных ТБ. Для подтверждения эффективности выбранной экспериментальной терапии необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований Цитофлавина<sup>®</sup> и других метаболических препаратов с потенциальной отопротективной активностью при совместном назначении с ототоксическими лекарственными средствами. Раннее назначение отопротекторов предотвращает или значительно снижает нарушение функции органов слуха. Результаты опроса показывают, что больные ТБ получают ототоксическую терапию на догоспитальном этапе без должного наблюдения. Необходимо более тщательно подходить к сбору анамнеза пациентов с целью выявления факторов риска развития тугоухости и раннего назначения сопроводительного лечения нарушения органа слуха у больных ТБ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГРЫЖИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ОСЛОЖНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Тарасов Р.В.

Научный руководитель: д.м.н. Багиров М.А.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-103-104



### Введение

Постоянное совершенствование хирургической помощи позволило расширить показания к хирургическому лечению больных распространенным деструктивным туберкулезом (ТБ) легких. При распространенных процессах частота пневмонэктомии среди других операций остается высокой и составляет от 5 до 27%. Частота возникновения постпневмонэктомической медиастинальной грыжи (МСГ) из-за смещения средостения варьирует от 2 до 81,1% случаев (Гейнц В.Т., 2006 г.). Смещение средостения сопровождается увеличением объема оставшегося легкого с его перерастяжением и формированием передних и задних МСГ, что при очаговых изменениях в ткани повышает риск рецидива ТБ. В отдаленные сроки у больных снижается толерантность к физической нагрузке, ухудшается качество жизни, вплоть до инвалидизации.

В хирургическом отделе ФГБНУ «ЦНИИТ» были разработаны методики коррекции постпневмонэктомического синдрома: экстраплевральная торакопластика с резекцией I–V ребер со стороны пневмонэктомии (Гиллер Д.Б., 2011 г.) и пластика переднего средостения с использованием полимерного сетчатого импланта со стороны единственного легкого (Багиров М.А., 2019 г.).

**Цель исследования:** повышение эффективности хирургического лечения передних легочных МСГ у больных распространенным ТБ легких после пневмонэктомии.

### Материалы и методы

В период с 2012 по 2021 г. обследовано и прооперировано 48 больных распространенным фиброзно-кавернозным ТБ легких, у которых после пневмонэктомии сформировались легочные МСГ. Основную группу составили 15 больных, которым была проведена пластика переднего средостения сетчатым имплантом со стороны единственного легкого. Группу сравнения составили 33 больных после проведения экстраплевральной торакопластики с резекцией I–V ребер со стороны ранее выполненной пневмонэктомии.

Всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее в себя обзорную рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), оценку функции внешнего дыхания (ФВД), которое проводилось в предоперационном и послеоперационном периодах: через 2 недели, 1 месяц и 3 месяца.

*Техника операций:*

1. При контралатеральной передней медиастинопластике полимерным сетчатым имплантом

хирургический доступ осуществлялся со стороны единственного легкого. Смещенную легочную ткань возвращали в свой гемиторакс, поверх грыжевых ворот подшивали сетчатый имплант из нерассасывающегося полимерного материала, который укреплял зону грыжевых ворот. Имплант впоследствии прорастал соединительной тканью и препятствовал смещению легочной ткани в противоположный гемиторакс.

2. При экстраплевральной торакопластике с резекцией I–V ребер последовательно выполнялась поднадкостничная резекция III, II, I, IV, V ребер со стороны ранее выполненной пневмонэктомии. При этом уменьшался объем гемиторакса и снижалась тракция органов средостения при формировании фиброторакса.

### Результаты

При рентгенологическом исследовании через 3 месяца после операции в основной группе отмечено уменьшение грыжи переднего средосте-

**Таблица.** Динамика рентгенологической картины у больных основной и группы сравнения до операции и через 3 месяца после нее

Наличие МСГ	Основная группа		Группа сравнения	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Медиастинальная грыжа переднего средостения	15 (100,0%)	Осталась прежних размеров 0	33 (100,0%)	Осталась прежних размеров 7 (21,2%)
		Уменьшилась 12 (80,0%)		Уменьшилась 10 (30,3%)
		Увеличилась 0		Увеличилась 16 (48,5%)
		Полностью ликвидирована 3 (20,0%)		Полностью ликвидирована 0

ния в 80,0% случаев, а полное ее устранение – в 20% случаев, отсутствие динамики со стороны грыжи не наблюдалось. В группе сравнения грыжа осталась прежних размеров в 21,2% случаев, в 30,3% произошло уменьшение грыжи переднего средостения, в 48,5% случаев – ее увеличение.

Достоверных динамических изменений ФВД (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха в 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), пиковой объемной скорости (ПОС), средней объемной скорости (СОС) на уровне между 25 и 75% ЖЕЛ (СОС<sub>25–50–75%</sub>)) через 3 месяца после операции по сравнению с дооперационными показателями не отмечалось в 100% случаев. Показатель ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в основной группе составил через 3 месяца после операции  $84,0 \pm 16,24\%$  от должных величин, что было выше исходного на 8,5%. В группе

сравнения показатель составил  $82,0 \pm 17,6\%$  от должных величин, что было ниже исходного на 2,1%. Результаты свидетельствовали об уменьшении бронхиальной обструкции в основной группе.

### Заключение

Результатом пластики переднего средостения полимерным сетчатым имплантом являлось уменьшение/устранение грыжи переднего средостения в 100% случаев. Результатом экстраплеврального пневмолиза с резекцией I–V ребер являлось уменьшение грыжи в 30,3% случаев.

Полученные данные показывают эффективность пластики переднего средостения сетчатым имплантом, что позволяет снизить риск рецидива ТБ в оставшихся очагах единственного легкого.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Тихонов А.М.

Научный руководитель: д.м.н., член-корр. РАН, проф. Эргешов А.Э.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-105

**Цель исследования:** оценить эффективность лечения деструктивного туберкулеза (ТБ) легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя у впервые выявленных и ранее леченных больных.



### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эффективности лечения 250 больных деструктивным ТБ легких с ШЛУ возбудителя за период 2016–2021 гг., проходивших лечение в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ». Первую группу составили 49 впервые выявленных больных ШЛУ ТБ с деструкцией легких и бактериовыделением, вторую – 201 ранее леченный пациент. Больным обеих групп проводилось комплексное лечение, включающее химиотерапию, хирургическое лечение, клапанную бронхоблокацию и пневмоперитонеум. Эффективность оценивали к 8-му месяцу химиотерапии по критериям прекращения бактериовыделения и заживления деструкций, в том числе путем хирургического вмешательства.

### Результаты

В 1-й группе к 8-му месяцу лечения у 35 пациентов (71,4%) были закрыты полости распада. У пациентов 2-й группы каверны были закрыты в 113 случаях (56,2%). Негативация мокроты в 1-й группе через 8 месяцев наблюдалась

у 41 пациента (83,7%), во 2-й группе негативация мокроты произошла в 153 случаях (76,1%) ( $p < 0,05$ ). Хирургическое лечение к 8-му месяцу лечения применялось у 38 больных (77,6%) 1-й группы, во 2-й группе – у 139 больных (69,2%). Оперативные вмешательства более чем у 50% впервые выявленных больных проводились в первые 4 месяца химиотерапии.

### Заключение

Эффективность лечения ШЛУ ТБ у впервые выявленных больных по критериям негативации мокроты и заживления полостей распада была достоверно выше, чем у ранее леченных больных. Использование оперативного лечения у этой категории больных на ранних сроках позволяет предотвращать дальнейшую амплификацию лекарственной устойчивости возбудителя и прогрессирование морфофункциональных нарушений легочной ткани. Микробиологическое исследование резектатов позволяет уточнить спектр лекарственной устойчивости возбудителя с целью коррекции режима химиотерапии и предотвращения рецидивов заболевания.

Тихонов Алексей Михайлович, к.м.н., младший научный сотрудник, отдел фтизиатрии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (926) 393–84–99  
E-mail: alex13ft@bk.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИДА В ЛЕЧЕНИИ ПРЕ-ШЛУ ТБ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В 2019–2021 гг.

Химова Е.С.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф., член-корр. РАН **Марьяндышев А.О.**<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Архангельск, Россия  
ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»,  
г. Архангельск, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-106-107

### Введение

Согласно Глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г., мировой показатель эффективности лечения множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и пре-ШЛУ туберкулеза (ТБ) остается низким и составляет 59 и 39% соответственно. Частота успешного лечения случаев пре-ШЛУ ТБ в гражданском здравоохранении Российской Федерации имеет небольшой рост и составляет 42,9%.

Новые лекарственные препараты (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид) включены в руководство ВОЗ в 2020 г. Бедаквилин и линезолид применяются в России с 2013 г. Клофазимин и претоманид не могут быть использованы по причине отсутствия их регистрации в стране. Деламанид является новым противотуберкулезным препаратом (ПТП), зарегистрированным в мае 2020 г., но еще не получившим широкого применения в практике терапии ТБ до настоящего времени.

Применение новых лекарственных препаратов в схеме лечения больных пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области началось с 2015 г. и позволило в 57% случаев получить эффективный курс терапии. Дальнейший опыт использования деламанида в расширенной когорте из 48 пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ из Архангельской области и Чеченской Республики продемонстрировал эффективность в 68,7% случаев. Во всех публикациях отмечался низкий уровень нежелательных явлений (НЯ), ассоциированный с комбинацией новых ПТП.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения деламанида в укороченном режиме лечения пациентов с пре-ШЛУ ТБ легких в Архангельской области за период 2019–2021 гг.

### Материалы и методы

Ретроспективное когортное описательное исследование выполнено на базе Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера и включает все зарегистрированные случаи пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области за период 2019–2021 гг. Деламанид и клофазимин применялись в составе комбинированного режима лечения ТБ легких у взрослых по разрешению Министерства здравоохранения Российской Федерации по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии противотуберкулезного диспансера. Гуманитарную поставку препаратов осуществляла некоммерческая организация «Врачи без границ». На данное исследование было получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», протокол № 02/03-18 от 28.03.2018 г.

С января 2019 по декабрь 2021 г. в Архангельской области 32 пациента с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ

начали получать лечение деламанидом в составе комбинированной химиотерапии длительностью 12 месяцев. Культуральное и молекулярно-генетическое подтверждение диагноза до начала лечения имел 31 пациент (97%). У одного пациента зарегистрирован пре-ШЛУ ТБ клинически.

Все пациенты с устойчивостью к фторхинолонам получали пероральный контролируемый режим лечения по схеме: бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид. У 10 пациентов (31%) в режим химиотерапии был добавлен имипенем в комбинации с амоксициллина клавуланатом в связи с тяжестью общего состояния. Пациенты с МЛУ ТБ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам получали схему, состоящую из левофлоксацина, бедаквилина, линезолида, клофазимина. Однако у одного пациента к данному режиму был добавлен деламанид в связи с массивным бактериовыделением и двусторонним процессом в легких. У двух пациентов деламанид заменил линезолид и бедаквилин соответственно в связи с НЯ.



Бактериоскопический и культуральный мониторинг осуществлялся ежемесячно, рентгенологический контроль – 1 раз в 3 месяца. Мониторинг клинических проявлений НЯ проводился ежедневно, а лабораторный и инструментальный контроль – ежемесячно в течение всего периода лечения согласно разработанным протоколам.

Профиль лекарственной устойчивости МБТ был следующий: 4 пациента с МЛУ ТБ (12,5%), 28 пациентов (87,5%) с пре-ШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам. Большую часть пациентов составляли мужчины 24 человека (77%), медиана возраста составляла 40,5 (36; 47) лет. У 21 пациента (66%) имелся деструктивный процесс в легких и определялось бактериовыделение методом микроскопии мазка мокроты до начала лечения. Новый случай заболевания зарегистрирован у 13 пациентов (40%), у 8 пациентов развился рецидив болезни (25%), 4 пациента (13%) возобновили лечение после прерванного курса и 5 пациентов (16%) после неэффективного лечения. Два пациента (6%) прибыли из других регионов страны.

Все пациенты проходили тестирование на ВИЧ до начала лечения. Коинфекция ТБ/ВИЧ диагностирована у 6 (19%) человек. Антиретровирусная терапия была скорректирована с учетом лекарственных взаимодействий с бедаквилином. Гепатит С диагностирован у 5 (16%) человек. Сочетание инфекций ТБ, ВИЧ и гепатит С наблюдалось у трех пациентов (9%).

## Результаты

Результат «эффективный курс химиотерапии» зарегистрирован у 17 пациентов (53%) на основании положительной клинико-рентгенологической динамики и стойкой конверсии культуры. Рецидивов заболевания не зарегистрировано. У четырех пациентов (12,5%) зарегистрирован результат «прерванное лечение». Один из па-

циентов прервал лечение на девятом месяце химиотерапии. Три пациента прервали курс на втором месяце лечения. У двух пациентов (6%) зарегистрирован результат «неэффективный курс химиотерапии» на основании отсутствия конверсии культуры.

Конверсия культуры, стойкая положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у 31% больных уже через 3 месяца лечения.

При оценке безопасности на фоне комбинированной терапии у 25 пациентов (81%) возникло хотя бы одно НЯ. Большая доля побочных реакций приходилась на нарушение электролитного баланса калия, магния, кальция сыворотки крови (19%), на гепатотоксическую реакцию (16%), удлинение интервала QTcF и нарушения ритма сердца (10,4%), и нефротоксическую реакцию (10,4%). Две серьезные кардиотоксические побочные реакции были успешно купированы. У одного из пациентов с положительным ВИЧ-статусом развилось серьезное НЯ в виде двустороннего неврита зрительного нерва и паралича глазодвигательных мышц, не связанное с приемом деламаида.

## Заключение

Мировой опыт применения деламаида ограничен. Представленный анализ данных показал начальную эффективность 12-месячного режима лечения с применением деламаида в 53% случаев.

Сочетание бедаквилина, клофазимина и деламаида может быть ассоциировано с повышенным риском кардиотоксических побочных реакций. Анализ безопасности продемонстрировал удлинение интервала QTcF в 10% от общего числа всех НЯ. Все НЯ в исследуемой когорте были успешно купированы медикаментозно или путем коррекции схемы лечения.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОТИН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ СРЕДИ КУРИЛЬЩИКОВ

Чумоватов Н.В.

Научные руководители: д.м.н., член-корр. РАН, проф. **Эргешов А.Э.**, д.м.н., проф. **Антонов Н.С.**, д.м.н., проф. **Сахарова Г.М.**

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-108-110

### Введение

Потребление табака является одним из основных предотвратимых факторов риска для здоровья и риска смерти в настоящее время. Во всем мире курение вызывает около 71% случаев рака легкого, 42% случаев хронических респираторных заболеваний и почти 10% случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на существенные достижения в борьбе против потребления табака, распространенность его употребления остается на высоком уровне, в том числе среди пациентов с туберкулезом (ТБ) легких. Так, установлено, что в Китае среди больных ТБ легких курильщики наблюдались в 54,6% случаев. В Южной Африке эта цифра достигала 56%. В Индии курение среди пациентов с ТБ легких наблюдалось еще чаще – в 81,5% случаев. Необходимо отметить, что существуют исследования, которые сообщают о неблагоприятных результатах лечения туберкулезной инфекции и формирования лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерии туберкулеза (МБТ) именно среди курильщиков. Курение табака и ассоциированные с ним хронические заболевания усложняют своевременную диагностику ТБ легких, увеличивают вероятность наличия бактериовыделения и удлинняют сроки планируемого специфического лечения. В связи с этим является актуальным изучение возможности повышения эффективности лечения ТБ легких у курящих пациентов за счет включения мероприятий по отказу от курения табака в стандартные терапевтические программы.

**Цель исследования:** анализ эффективности лечения ТБ легких в комплексе с программами по отказу от табакокурения у курящих пациентов.

### Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 46 пациентов с подтвержденным диагнозом ТБ легких, которые являлись активными потребителями табака. Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа – курильщики, которым проводилось лечение никотиновой зависимости (15 человек); 2-я группа – курильщики, которым не проводилось лечение никотиновой зависимости и продолжающие употреблять табак (31 человек). Изучена половая и возрастная структура курильщиков, проанализированы клинические формы ТБ легких, наличие бактериовыделения, сведения о лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя, режимы химиотерапии (РХТ). В группе 1 проводился анализ статуса курения, который включал оценку длительности курения, количество выкуриваемых сигарет в день с расчетом индекса курящего (ИК) пациента. Проведена оценка степени никотино-

вой зависимости, наличия симптомов отмены и мотивации пациентов бросить курить. Лечение никотиновой зависимости проводилось путем назначения никотин-заместительной терапии (НЗТ) с применением никотин-содержащих дермальных пластырей и жевательных резинок. НЗТ проводилась по двум схемам в зависимости от степени никотиновой зависимости и статуса курения. Схема 1 назначалась пациентам с никотиновой зависимостью  $\geq 8$  или при курении более 20 сигарет в день. Схема 2 проводилась пациентам с никотиновой зависимостью  $\leq 7$  или при курении менее 20 сигарет в день. Лечение по схеме 1 проводилось следующим образом: 1-й этап – пластырь «Никоретте» 25 мг в течение 4 недель, жевательная резинка «Никоретте» 2 мг 5–6 раз в сутки в течение 4 недель; 2-й этап – пластырь «Никоретте» 15 мг – 4 недели, жевательная резинка «Никоретте» 2 мг по необходимости; 3-й этап – пластырь «Никоретте» 10 мг – 4 недели, жевательная резинка «Никоретте» 2 мг по необ-



ходимости. Схема 2 включала: 1-й этап – пластырь «Никоретте» 15 мг 4–8 недель, жевательная резинка «Никоретте» 3–5 раз в сутки; 2-й этап – пластырь «Никоретте» 10 мг 4–8 недель, жевательная резинка «Никоретте» 2 мг по необходимости. Эффективность проводимого комплексного лечения оценивалась среди курильщиков, получавших НЗТ и бросивших курить, в сравнении с курильщиками, которые продолжали употреблять табак. Для оценки статистической значимости проводился метод оценки зависимости по таблице сопряженных признаков с применением критерия  $\chi^2$ .

## Результаты

По результатам исследования, в группе 1 наблюдалось преобладание лиц мужского пола – 11 человек, женского – 4 человека. Средний возраст мужчин составил 34,8 года, женщин – 36 лет. В группе 2 также отмечено преобладание мужчин – 20 человек. Средний возраст мужчин – 48,5 лет, женщин – 32,4 года. В структуре клинических форм ТБ в группе 1 отмечалось преобладание инфильтративного ТБ легких – у 9 человек (60%), фиброзно-кавернозный ТБ легких отмечался у 2 человек (13,3%), туберкулемы легких – у 3 (20%), цирротический ТБ легких был установлен у 1 человека (6,7%). В группе 2 инфильтративный ТБ встречался у 9 человек (29%), фиброзно-кавернозный ТБ – у 11 (35,6%), цирротический ТБ – у 3, туберкулемы легких – у 3 (9,7%), кавернозный ТБ – у 2 (6,4%), очаговый – у 2 (6,4%), диссеминированный – у 1 человека (3,2%). В группе 1 распространенные формы ТБ наблюдались у 11 человек (73,3%), ограниченные формы – у 4 (26,7%). В группе 2 у 29 человек (93,5%) были установлены распространенные формы специфического процесса, у 2 пациентов (6,5%) – ограниченные формы. Наличие бактериовыделения при поступлении в группу 1 отмечалось у 6 человек (40%), в группе 2 – у 20 (64,5%). Рецидивы туберкулезного процесса в группе 1 были установлены у 5 человек (33,3%), в группе 2 – у 9 (29%). В структуре ЛУ возбудителя в группе 1 наблюдалось преобладание широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя – 6 человек (40%), множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя была установлена у 3 (20%), ЛУ к изониазиду – у 2 (13,3%). ЛЧ была сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам у 4 человек (26,7%). В группе 2 также часто отмечалось наличие ШЛУ – 13 человек (42%). МЛУ была установлена у 5 человек (16%), ЛУ к изониазиду – у 2 (6,5%). ЛЧ была сохранена ко

всем противотуберкулезным препаратам у 9 человек (29%), у 2 человек (6,5%) данных по ЛЧ установить не удалось. В группе 1 проводилась специфическая терапия по V режиму химиотерапии (РХТ) – 8 человек (53,4%), лечение по IV РХТ получали 3 человека (20%), по II РХТ – 2 человека (13,3%), по I РХТ – 2 человека (13,3%). В группе 2 лечение проводилось по V РХТ у 14 человек (45,1%), лечение по IV РХТ получали 8 человек (25,8%), по II РХТ – 1 человек (3,2%), по I РХТ – 3 человека (9,7%), по индивидуальному режиму химиотерапии – 5 человек (16,2%).

В группе курильщиков, которым назначалась НЗТ, проводилась оценка статуса курения с расчетом ИК. Средний ИК составил 14,7. Проведенный тест Фагерстрема позволил установить степень никотиновой зависимости среди курящих: очень слабая степень отмечалась у 1 человека, слабая – у 2, средняя – у 6, высокая – также у 6 человек. Наличие симптомов отмены, таких как раздражительность, снижение внимания, беспокойство, подавленность, чувство нервозности, возбудимость отмечались у 12 человек. Среди курящих пациентов проводилась оценка мотивации бросить курить. Высокая мотивация наблюдалась у 10 человек, слабая – у 2, отсутствие мотивации – у 3 человек.

Эффективность проводимой комплексной терапии оценивалась через 1, 2 и 4 месяца лечения по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и наличию бактериовыделения. Среди курильщиков, которые получали НЗТ, прекращение бактериовыделения отмечалось через 1 месяц в 33% случаев, через 2 месяца – в 50% случаев, через 4 месяца – в 83,3% случаев. Среди курильщиков, которые не получали НЗТ и продолжали употреблять табак, прекращение бактериовыделения через 1 месяц лечения не наблюдалось, через 2 месяца отмечалось в 25% случаев, через 4 месяца проводимой терапии – в 65% случаев (критерий  $\chi^2 = 3,91$ ,  $p = 0,05$ ). В группе 1 закрытие полостей распада через 2 месяца проводимого лечения отмечалось у 14,2% больных, через 4 месяца – у 57,1%. В группе 2 через 4 месяца лечения закрытия полостей распада не наблюдалось. Однако статистической значимости получено не было, что объясняется недостаточным числом выборки и требует дальнейшего изучения. Рассасывание очаговых и инфильтративных изменений наблюдалось через 4 месяца лечения в 93,3% случаев в группе 1, в группе 2 рассасывание очаговых и инфильтративных изменений через 4 месяца отмечалось в 66,6% случаев (критерий  $\chi^2 = 5,02$ ,  $p = 0,025$ ).

## Заключение

Применение НЗТ в комплексном лечении ТБ легких повышает эффективность проводимого лечения среди бросивших курить пациентов по сравнению с курильщиками, продолжающими употреблять табак. Среди курящих пациентов, которым проводился курс НЗТ, прекращение бактериовыделения через 4 месяца лечения отмечалось в 83,3% случаев. Среди курильщиков, которые продолжали употреблять табак,

прекращение бактериовыделения через 4 месяца лечения отмечалось в 65% случаев. Закрытие полостей распада через 4 месяца отмечалось в 57,1% случаев среди пациентов, получавших НЗТ, тогда как среди продолжающих курить закрытия полостей распада отмечено не было. Рассасывание очагово-инфильтративных изменений через 4 месяца лечения наблюдалось в 93,3% случаев среди курильщиков, получавших курс НЗТ.

---

**Чумоватов Никита Владимирович**, аспирант, врач-фтизиатр, отдел фтизиатрии,  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (903) 624-34-82  
E-mail: Necro5412@mail.ru

## VI. ВОПРОСЫ ФТИЗИОПЕДИАТРИИ

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙНЫХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА И ИЗ СОЧЕТАННЫХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА И COVID-19

Аджаблаева Д.Н.

Самаркандский государственный медицинский институт,  
г. Самарканд, Узбекистан

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-111-112

#### Введение

Согласно документам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. 1,2 млн детей в возрасте до 15 лет заболели туберкулезом (ТБ), что на 200 000 больше по сравнению с 2017 г. При этом примерно половина заболевших – дети младшего возраста. Согласно докладу ВОЗ по ТБ, в 2020 г. дети в возрасте младше 15 лет составили 11% в общей структуре впервые заболевших ТБ. Очевидно, что эпидемическая ситуация по ТБ непосредственно сказывается на детском населении.

Распространение вируса SARS-CoV-2 привело к необходимости соблюдения активных мер эпидемической профилактики и изоляции населения во многих странах мира. Согласно имеющимся публикациям, возможно сочетание ТБ и COVID-19 у взрослых и детей. В детской практике ситуация может быть не столь тяжелой, как у взрослых, с учетом более легкого течения COVID-19 у детей. К настоящему времени известно, что дети в 90% случаев переносят коронавирусную инфекцию бессимптомно или легко. Распространенность ТБ среди детей, живущих в семьях со взрослыми больными ТБ, намного выше, чем в целом. У детей риск заражения дома значительно увеличивается за счет длительного проживания со взрослыми с положительным анализом мокроты на *M. tuberculosis*. Изучение особенностей ТБ у детей в условиях пандемии COVID-19 является актуальной и важной задачей для здравоохранения.

**Цель исследования:** провести анализ качества жизни (КЖ) у детей с активным ТБ легких, проживающих в семейных очагах туберкулезной инфекции, и очагах, где сочетались ТБ и COVID-19.

#### Материалы и методы

Проанализированы данные 26 детей в возрасте от 0 до 14 лет, находившихся в условиях детского отделения Самаркандского областного противотуберкулезного диспансера за период с января 2021 по январь 2022 г. В исследование не включались дети, родители которых не дали согласия на участие в исследовании, дети с задержкой психомоторного развития, имеющие другие хронические заболевания с симптомами интоксикации. Обследованы две группы детей. В первую группу были включены 13 детей с ТБ легких из семей, где проживали больные ТБ взрослые. Во вторую группу вошли 13 детей с ТБ легких из семей, где изначально регистрировались случаи COVID-19, а затем регистрировались случаи ТБ у взрослых членов семьи. У детей диагноз ТБ легких был установлен на основании

результатов иммунодиагностики и рентгенологическими методами. У взрослых ТБ был подтвержден бактериологическим и/или рентгенологическим методом. COVID-19 верифицирован положительным результатом ПЦР-тестирования на COVID-19, а также компьютерной томографией органов грудной клетки.

Параметры и аспекты КЖ оценены посредством инструмента PedsQL 4.0 (русская версия) для детей 0–15 лет. Во всех подгруппах проводился анализ исходного уровня КЖ. При оценке КЖ все 23 критерия были объединены в 6 шкал: ФФ – физическое функционирование, ЭФ – эмоциональное функционирование, СФ – социальное функционирование, ЖШ – жизнь в школе/саду, ПСФ – психосоциальное функционирование и СШ – суммарная шкала. Опросник разделен на блоки по возрастам: 5–7, 8–12 и 13–18 лет.



## Результаты

Анализ параметров КЖ не выявил достоверных различий в показателях у детей из очагов сочетания ТБ и COVID-19 по сравнению с группой детей из семейных очагов ТБ.

Показатели КЖ в группах пациентов представлены в табл.

**Таблица.** Параметры КЖ у обследованных детей (баллы)

Аспекты КЖ	Очаг ТБ n = 13 (M ± m)	Очаг ТБ и COVID-19 n = 13 (M ± m)
Физическое функционирование	81,1 ± 2,3	73,0 ± 1,9
Эмоциональное функционирование	65,1 ± 2,2	50,1 ± 2,8
Социальное функционирование	51,3 ± 3,7	47,1 ± 2,3
Школьное функционирование	47,1 ± 2,5	46,7 ± 2,7
Психосоциальное функционирование	51,9 ± 1,9	41,9 ± 3,1
Суммарная шкала	60,3 ± 3,0	51,4 ± 2,6

Показатели ФФ пациентов из очагов изолированного ТБ оказались высокими – 81,1 ± 2,3 балла, изредка отмечалось временное недомогание, которое респонденты связывали с самовольным увеличением физической нагрузки. У пациентов из очагов сочетания ТБ и COVID-19 показатели также были достоверно высокими – 73,0 ± 1,9 балла, что свидетельствовало об отсутствии негативного влияния вида контакта в семье на физическую активность больного ТБ ребенка.

В отношении ЭФ детей с активным ТБ распределение баллов в группах было следующим: 65,1 ± 2,2 и 50,1 ± 2,8 балла, что свидетельствовало о негативном влиянии специфического процесса на нервную систему. Дети из 1-й группы были раздражены, капризны, плаксивы, у них

часто отмечалось наличие тревожности по поводу общения с товарищами. Пациенты из очага сочетания ТБ и COVID-19 были эмоционально подавлены и связывали такое состояние с тревогой по поводу опасности летального исхода своего заболевания и переживаниями за здоровье членов семьи, больных COVID-19.

Нарушения СФ пациентов из очагов изолированного ТБ повлияли на показатели и составили в этой группе детей 51,3 ± 3,7 балла. Большинство респондентов этой группы указывали на ограничение общения со сверстниками. Среди больных из очагов с сочетанными ТБ и COVID-19 были выявлены также низкие показатели СФ – 47,1 ± 2,3 балла.

У пациентов, которые проживали в очаге изолированного ТБ, шкала ЖШ имела низкие показатели – 47,1 ± 2,5 балла. Однако у этой группы детей существовала такая проблема, как невнимательность при выполнении школьных заданий у доски и в условиях санатория. Респонденты, которые проживали в очагах сочетания ТБ и COVID-19, по данной шкале функционирования получили результаты аналогичные первой группе – 46,7 ± 2,7 балла, что отражало проблемы детей с усвоением школьной программы в связи с наличием хронической патологии.

ПСФ в обеих группах детей является суммарной шкалой ЭФ и СФ. У детей из очагов изолированного ТБ показатели этой шкалы составили 51,9 ± 1,9 балла, что наглядно отражало негативное влияние специфического процесса на состояние здоровья ребенка. У детей из очагов сочетания ТБ и COVID-19 показатели психологической деятельности были еще более низкие – 41,9 ± 3,1 балла.

## Заключение

Дети с ТБ легких, которые проживали в семейных очагах ТБ инфекции и в очагах сочетания COVID-19 и ТБ практически не отличались между собой по всем показателям функционирования и КЖ.

## ВЛИЯНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ароян А.Р.<sup>1, 2</sup>

Научный руководитель: д.м.н., проф. Мордык А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-113-114

### Введение

Считается, что дети дошкольного (4–6 лет) и младшего школьного (7–11 лет) возраста чаще инфицируются микобактериями туберкулеза (МБТ) и, как следствие, чаще заболевают туберкулезом (ТБ). Это связано с расширением контактов у детей данного возраста, более частым использованием общественным транспортом, посещением детских дошкольных и школьных учреждений. Представляется актуальным оценить роль эпидемиологического фактора в развитии ТБ у детей 4–6 и 7–11 лет, разграничив известный и неизвестный противотуберкулезному учреждению контакт с больными ТБ.

**Цель исследования:** оценить роль эпидемиологического фактора (контакта с больным ТБ) в развитии ТБ у детей дошкольного и младшего школьного возраста.



### Материалы и методы

В исследование включены дети 4–6 лет (группа 1, n = 303) и 7–11 лет (группа 2, n = 306), заболевшие ТБ на территории Омской области за период с 2000 по 2020 г. Результаты исследования обработаны статистически, для сравнения долей использовали критерий  $\chi^2$ .

### Результаты

У детей сравниваемых возрастных периодов (группы 1 и 2) часто развивался ТБ органов дыхания – в 94,7% и 89,9% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Самой частой формой был ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 85,7% и 75,3% в группах 1 и 2 соответственно ( $p = 0,003$ ) и первичный туберкулезный комплекс – 13,2% и 23,3% в группах 1 и 2 соответственно ( $p = 0,003$ ). Доля внелегочных локализаций специфического процесса в группах 1 и 2 составила 5,6% и 1,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). Генерализация туберкулезного процесса регистрировалась редко – в 4,0% и 4,6% в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). Осложненное течение ТБ встречалось в 5,6% и 7,2% случаев в группах 1 и 2 соответственно ( $p > 0,05$ ).

Основным методом выявления ТБ была иммунодиагностика, по результатам кожных иммунологических тестов выявлено 57,1% и 55,6% детей в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). Значительная доля детей выявлена при обследовании по контакту – 40,0% в группе 1 и 34,3% в группе 2 ( $p > 0,05$ ), при этом превентивное лечение в 65,5% и 28,4% случаев в первой и второй группах соответственно ( $p < 0,05$ ) не предотвратило развития заболевания. Одновременно с очагом инфекции заболевание выявлено у 3,6% детей в возрастной группе 4–6 лет и у 3,4% детей в возрастной группе 7–11 лет.

Контакт с больными ТБ был установлен у 43,7% и 38,7% детей в первой и второй группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у 56,3% и 61,3% детей сравниваемых возрастных групп контакт был неизвестным противотуберкулезному учреждению. В большинстве случаев – 94,7% и 94,9% ( $p > 0,05$ ) в первой и второй группах соответственно, выявленный контакт с больными ТБ у заболевших детей был длительным, в остальных случаях кратковременным. Чаще дети, заболевшие ТБ в дошкольном и младшем школьном возрасте, имели контакт с бактериовыделителями – в 75,8% и 70,3% случаев в первой и второй группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Контакт с одним или обоими родите-

лями, расцененный нами как тесный семейный, отмечен у 65,2% и 63,6% детей дошкольного и младшего школьного возраста ( $p > 0,05$ ). Одинаково часто у заболевших ТБ детей разного возраста встречался контакт с другими родственниками – 28,0% и 30,5% и соседями – 6,8% и 5,9% ( $p > 0,05$ ). Бактериовыделение у источника заражения ребенка выявлено в 75,8% и 70,3%, при этом множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) определялась в 31,0% и 24,1% случаев ( $p > 0,05$ ), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – в 10,0% и 1,2% ( $p < 0,05$ ), ЛУ – в 15,0% и 3,6% соответственно ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Каждый третий ребенок дошкольного и младшего школьного возраста заболел ТБ, нахо-

дясь в контакте с больным, чаще это были семейные или родственные длительные контакты с бактериовыделителем, имеющим ЛУ. При этом более половины детей в возрасте от 4 до 11 лет имели неизвестный диспансеру контакт, приведший к заражению МБТ и развитию заболевания. С учетом снижения заболеваемости ТБ необходимо в случае заболевания ТБ или инфицирования МБТ ребенка проводить расширенный поиск источника инфекции, обследуя лиц, проживающих в территориальных очагах инфекции: в подъезде, доме, одном дворе, чтобы предотвратить дальнейшее распространение инфекции и определить лекарственную чувствительность источника инфекции для правильного выбора химиотерапии у заболевшего ребенка.

---

**Ароян Анна Робертовна**, врач-фтизиатр, зав. стационарными лечебно-диагностическими структурными подразделениями, БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» 644058, г. Омск, ул. Целинная, д. 2  
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12  
Тел.: +7 (951) 426-27-39  
E-mail: anna.aroyan@yandex.ru

## РОЛЬ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В СТРУКТУРЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ И В РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Зубкова Е.В., Зинкевич В.А.

Научный руководитель: к.м.н., доцент **Васильева Е.Б.**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-115-116

### Введение

Лечение детей, больных туберкулезом (ТБ), имеет свои особенности: одновременная комбинация нескольких химиопрепаратов, длительный период лечения, наличие сопутствующей патологии. Эти факторы как в отдельности, так и в сочетании могут способствовать развитию различных побочных эффектов со стороны различных органов и систем при проведении специфической противотуберкулезной (ПТБ) терапии. Наиболее уязвимой является гепатобилиарная система, так как у части детей до начала терапии присутствует неблагоприятный фон со стороны желчевыводящих путей и печени. У детей в анамнезе выявляются функциональные нарушения (дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), синдром Жильбера, реже вирусные гепатиты). Сочетание ТБ и поражений печени различной этиологии является неблагоприятным фактором для течения заболевания и для возможности применения полноценного курса химиотерапии (ХТ), что в свою очередь приводит к более длительным срокам лечения, усугубляет токсическое медикаментозное воздействие и приводит к развитию лекарственно-индуцированных поражений печени.

**Цель исследования:** анализ развития побочных эффектов ПТБ терапии со стороны различных органов, значимости влияния патологии гепатобилиарной системы на частоту развития лекарственно-индуцированных поражений печени, на переносимость стандартных режимов терапии, на методы устранения нежелательных эффектов ХТ.

### Материалы и методы

Изучено 95 историй болезни детей, находившихся на лечении в туберкулезном отделении ДИБ № 3 г. Санкт-Петербурга. Возраст детей – от 6 месяцев до 14 лет. Девочек – 59, мальчиков – 36. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 40 детей с ТБ и заболеваниями гепатобилиарной системы, 2-я группа (сравнения) – 55 детей с ТБ без патологии гепатобилиарной системы. Сопутствующая патология у детей 1-й группы представлена ДЖВП, болезнью Жильбера, вирусными гепатитами. Всем детям в стационаре был выполнен комплекс клинического и лабораторного обследований с применением бактериологических (посевы мокроты, промывных вод бронхов на МБТ на плотные и жидкие среды), молекулярно-генетических (ДНК МБТ) методов, иммунодиагностики, рентгенотомографического обследования, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с ис-



пользованием пакета анализа данных программы Microsoft Excel 2010. При определении достоверности разности относительных величин применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Патология гепатобилиарной системы у пациентов 1-й группы была представлена следующим образом: ДЖВП – 32 ребенка (80%), вирусный гепатит С – 2 ребенка (5%), болезнь Жильбера – 6 детей (15%). В обеих группах частота различных форм ТБ регистрировалась примерно в одинаковом соотношении. Так, ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) был диагностирован в 1-й группе у 56,5% детей, во 2-й группе – у 61%, первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – у 32% пациентов 1-й группы и в 25% случаях во 2-й группе, инфильтративный ТБ – в 3,5% и 6% соответственно, плеврит – у 1 пациента 1-й группы, генерализованный ТБ в 1 случае во 2-й группе. Из 95 пациентов обеих групп побочные

реакции на ПТБ препараты были диагностированы у 73 детей (76,8%). Из них побочные реакции со стороны почек, проявлявшиеся повышением уровня креатинина и мочевой кислоты, были выявлены у 5 детей (6,8%). У одного ребенка развился подагрический синдром. Нарушение функции печени регистрировалось у 63 (70%) детей. У 4 пациентов (5,4%) были отмечены нарушения со стороны нервной системы в виде гипервозбудимости, нарушения сна, изменения поведения. Контакт с больным ТБ был установлен у 67% больных 1-й группы и 73% пациентов 2-й группы, в большинстве случаев у источников ТБ в обеих группах регистрировалось бактериовыделение – в 92 и 71,5% соответственно. Лекарственная устойчивость выявлялась у источников 1-й группы в 31% случаев, 2-й группы – в 22%. Превентивное лечение до поступления в стационар получали 19% больных основной группы и 34% пациента сравнительной группы. Большинству детей обеих групп проводился 1 курс ХТ двумя ПТБ препаратами, 17% пациентов 1-й группы и 12,5% пациентов 2-й группы получали 1 препарат в течение 6 месяцев. До начала основного курса ХТ синдром интоксикации выявлялся у 78% детей 1-й группы и у 61% пациентов 2-й группы и проявлялся в виде бледности, снижения массы тела, полилимфоаденопатии. При физикальном обследовании увеличение печени у детей обеих групп при поступлении не определялось. При исследовании биохимических показателей функции печени до начала лечения ТБ отмечалось повышение ферментативной функции печени у 11% детей 1-й группы и 2,5% детей 2-й, повышение общего билирубина – в 17% случаев только в 1-й группе. Лечение по I режиму ХТ получали 28% детей 1-й группы и 25% детей 2-й группы, по II режиму ХТ – 3,5 и 2% больных соответственно, III режим ХТ применялся у большинства пациентов обеих групп – в 46% в 1-й группе и в 61% во 2-й группе, IV режим ХТ получали 19% больных 1-й группы и 10% больных 2-й, по V режиму ХТ лечились 3,5% детей 1-й и 4% 2-й группы. Установлено, что в первые 2–3 месяца интенсивной фазы ХТ ТБ повышение показателей ферментативной активности печени (АЛТ, АСТ) регистрировались у 48,5% детей 1-й группы и 21,5% пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ), повышение общего билирубина – у 16,5% детей только 1-й группы. При этом регистрировались максимальные

значения показателей АЛТ и АСТ, составившие 49–2145 ммоль/л, и показателей общего билирубина – от 32 до 59 мкмоль/л у пациентов 1-й группы, и увеличение АЛТ и АСТ – от 48 до 1563 ммоль/л во 2-й группе. Лабораторные сдвиги сопровождалась клиническими проявлениями в виде болей и тяжести в правом подреберье, тошноты, рвоты, иктеричности слизистых и кожных покровов (у всех больных с синдромом Жильбера) на этом сроке терапии в 50% случаев у больных основной группы и у 6% пациентов сравнительной группы ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что до начала ХТ у 87% больных основной группы при ультразвуковом исследовании выявлялись изменения в виде повышенной зернистости печени и поджелудочной железы, уплотнения желчных ходов, перегиба желчного пузыря, застоя желчи, тогда как в группе сравнения подобные изменения регистрировались лишь в 40% случаев ( $p < 0,05$ ). Для устранения побочного действия ХТ всем пациентам 1-й группы одновременно с началом специфического лечения проводилась гепатопротекторная терапия двумя гепатопротекторами, пациентам 2-й группы – одним препаратом. При развитии выраженной токсической реакции на ХТ применялось комплексное лечение, включавшее в себя холеспазмолитики (но-шпа, силибор), холеретики (хофитол), урсосан. Временно отменялись ПТБ препараты (изониазид, рифампицин, пиперазинид) у 42% детей 1-й группы и 22% у детей 2-й группы ( $p > 0,05$ ). Срок отмены составлял от 12 до 40 дней.

### Заключение

Наиболее часто при проведении ПТБ терапии развиваются побочные реакции со стороны гепатобилиарной системы. Максимальные изменения показателей ферментативной функции печени и клинические проявления регистрировалось в группе детей с заболеваниями гепатобилиарной системы в первые месяцы ХТ по сравнению с детьми сравнительной группы. В большинстве случаев в группе детей основной группы до начала ХТ ТБ при ультразвуковом исследовании выявлялись изменения печени и поджелудочной железы. Комплексная гепатопротекторная терапия приводила к снижению и стойкой нормализации биохимических показателей у подавляющего большинства пациентов обеих групп в течение 2–6 недель.

**Зубкова Екатерина Вячеславовна**, клинический ординатор, кафедра фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2  
Тел.: +7 (917) 954-33-15  
E-mail: catzubkova@yandex.ru

## ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ

Крушинская Е.А.

Научные руководители: д.м.н. **Панова Л.В.**, д.м.н., проф. **Овсянкина Е.С.**

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-117-118

### Введение

Оценка переносимости химиотерапии (ХТ) является одной из главных составляющих успешного лечения туберкулеза (ТБ) органов дыхания. С ростом доли больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) растет число пациентов, которым требуется назначение режимов ХТ, включающих 5–7 противотуберкулезных препаратов (ПТП), что ведет к повышению частоты развития побочных реакций (ПР). Особенно важно, что при развитии ПР требуется отмена ПТП или полностью всей схемы ХТ, что увеличивает сроки лечения.

**Цель исследования:** оценить переносимость ХТ ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков.

### Материалы и методы

Проведено когортное проспективное исследование с 2017 по 2020 г., в которое были включены 43 больных ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ в возрасте 13–17 лет. В динамике проводились: оценка клинического состояния, лабораторное исследование, мониторинг переносимости ХТ (жалобы, клинический осмотр, общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимический анализ крови). При формировании режимов ХТ ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ учитывали результаты микробиологического исследования диагностического материала, сопутствующую патологию, динамику специфического процесса (прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада легочной ткани, рассасывание инфильтративных изменений). Пациентам, получавшим бедаквилин (Bdq), дополнительно проводился мониторинг ЭКГ с оценкой интервала QT (норма у детей от 0–18 лет – 0,36–0,44 сек.): первый месяц – 1 раз в неделю, далее – 1 раз в месяц. ПР оценивались по виду (аллергические, токсические, токсико-аллергические) и по степени тяжести (от первой, минимальной, до пятой, соответствующей смерти пациента вследствие ПР) – (Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID)). Модификация критериев, отсутствующих в DMID, предусматривала введение и ранжирование по степени тяжести показателя эозинофилии: лег-



кой считали эозинофилию до 10%, умеренной – 10–20%, выраженной (тяжелой) – 20% и более (Okada R., Nakachi S., Inokuma S., 2016).

### Результаты

В структуре клинических форм ТБ преобладал инфильтративный ТБ – 21 из 43 случаев (49,0%), туберкулема – в 3 случаях, казеозная пневмония – в 2, диссеминированный ТБ – в 1, фиброзно-кавернозный ТБ – в 1. Из 28 случаев в 14 была определена МЛУ МБТ, еще в 14 – ШЛУ МБТ.

Неудовлетворительная переносимость ХТ отмечена у 28 (65,0%) из 43 пациентов. Проанализированы сроки развития ПР. Следует отметить, что развитие ПР в основном наблюдалось в фазе интенсивной терапии (ИФ) – 75,0% (21/28) случаев.

У 12 из 28 пациентов были отмечены ПР на 1 ПТП, у 11 – на 2 ПТП, у 5 – на 3 ПТП. В целом в 28 случаях отмечалось развитие 49 ПР. ПР были расценены как аллергические в 15 из 49 случаев (31,0%): в 2 случаях они протекали только с клиническими проявлениями (сыпь, зуд кожного покрова); в 2 – с клиническими проявлениями (сыпь, зуд кожного покрова) и эозинофилией до 42% в ОАК; в 11 – только с повышением эозинофилов до 35% в ОАК без клинических проявлений. В большинстве случаев аллергические ПР развивались на капреомицин (Cm) – в 11 из 15 случаев и по одному случаю на спарфлоксацин (Sfx), линезолид (Lzd), парааминосалицило-

вую кислоту (Pas) и комбинацию препаратов капреомицин/моксифлоксацин (См/Мох).

ПР были расценены как токсико-аллергические в 6 из 49 случаев (12,0%). У всех пациентов отмечались жалобы и клинические проявления: в 2 случаях – развитие эозинофильной пневмонии (подтверждено результатами компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК)) на аналог линезолида; в 2 – на Sfx – фотодерматоз кожи лица и рук без изменений показателей в ОАК, в одном случае ПР развилась на комбинацию препаратов циклосерин/пиразинамид (Cs/Z) с жалобами на сыпь, зуд кожного покрова и гепатоксической реакцией (повышение показателей АСТ и АЛТ до 669,4 Ед/л и 403,0 Ед/л соответственно), в одном случае ПР была на Z в виде эозинофилии до 28% в ОАК и гепатотоксической реакции (повышение показателей АСТ и АЛТ до 364,3 Ед/л и 286,4 Ед/л соответственно).

ПР были расценены как токсические в 28 из 49 случаев (57,0%): в 14 – с развитием жалоб и клинических проявлений (1 случай – развитие лунатизма, 3 случая – некупируемая тошнота и рвота, 5 – суставной болевой синдром, 5 – снижение настроения и плаксивость), в 14 случаях – без жалоб (у 2 пациентов – удлинение интервала QT по данным ЭКГ, у 3 – развитие гепатотоксической реакции с повышением показателей АСТ и АЛТ до 199,0 Ед/л и 220,0 Ед/л соответственно, у 3 – развитие анемии и лейкопении, в 6 случаях – развитие только лейкопении). Токсические ПР с клиническими проявлениями и жалобами наблюдались по одному случаю на протионамид (Pto), аналоги

Pas и Lzd, в 5 случаях – на Z, в 6 – на Cs. Токсические ПР без жалоб отмечены по одному случаю на амикацин (Am) и Мох, в 2 – на бедаквилин (Bdq), в 5 – на Lzd и в 5 – на Sfx.

Оценка степени тяжести ПР в 36 из 49 случаев была проведена по классификации DMID: в 12 случаях определялась ПР 1-й степени, в 9 – 2-й степени, в 14 – 3-й степени, в 1 случае – 4-й степени тяжести. В остальных 13 случаях уровень эозинофилии в ОАК при развитии аллергических реакций оценивали по модифицированным критериям: в 3 была реакция легкой степени, в 5 – средней степени, еще в 5 – тяжелой.

Стоит отметить, что наиболее часто у пациентов ПР развивались на См – в 11 случаях, на Sfx – в 8, на Lzd – в 6, на Z – в 6, на Cs – в 6. Также обращает на себя внимание, что во время проведения химиотерапии 4 пациентам из-за отсутствия оригинального ПТП потребовалась замена на аналог препарата, что привело к возникновению ПР.

### Выводы

1. ПР на ХТ были отмечены у 28 из 43 (65,0%) подростков. Более чем в половине случаев развивались токсические реакции – 57,0%.

2. Из 36 случаев в 14 (39,0%) была отмечена 3-я степень тяжести ПР по шкале DMID, что потребовало отмены препарата-«виновника» во всех случаях.

3. Своевременный мониторинг развития ПР и их коррекция позволили завершить основной курс лечения у всех пациентов.

---

Крушинская Екатерина Александровна, младший научный сотрудник, подростковое отделение, детско-подростковый отдел,  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (916) 602-23-10  
E-mail: katerina-jojo@mail.ru

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛГОРИТМИЧЕСКОГО ЯЗЫКА ДРАКОН КАК ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ В ДЕТСКОЙ ФТИЗИАТРИИ

Малышева А.Ю., Бармин Д.Б.

Научные руководители: д.м.н., проф. **Лозовская М.Э.**,  
к.м.н., доцент **Васильева Е.Б.**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-119-120

### Введение

Эпидемия COVID-19 негативно отразилась на образовательном процессе в медицинских вузах, уменьшив возможности непосредственной работы студентов старших курсов у постели больного, личного общения преподавателей и студентов, взаимодействия студентов в группах. Часть учебного процесса перешла в электронную информационно-образовательную среду (ЭИОС). В связи с этим увеличилось значение активных и интерактивных методов обучения, творческих заданий, самостоятельной работы, учебно-исследовательской работы студентов (УИРС) и других методов работы, которые могли быть перенесены в ЭИОС.

**Цель исследования:** разработать и оценить эффективность использования метода составления медицинских алгоритмов в ходе обучения студентов педиатрического факультета дисциплине «фтизиатрия».



### Материалы и методы

По заданию кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» проведена апробация компьютерной программы «ДРАКОН-редактор» для составления графических алгоритмов (блок схем) и их использования в учебном процессе. Алгоритмический язык ДРАКОН (Дружелюбный Русский Алгоритмический язык, Который Обеспечивает Наглядность) используется в технике, биологии, медицине, образовании. Язык ДРАКОН разработан в Федеральном космическом агентстве России (Научно-производственный центр автоматизации и приборостроения им. академика Н.А. Пилюгина) и Российской академии наук (Институт прикладной математики им. академика М.В. Келдыша). Одним из авторов языка ДРАКОН является В.Д. Паронджанов. Автором современной программы, онлайн-редактора «DRAKON-Editor» («ДРАКОН-редактор») является С. Митькин (Норвегия).

Преимуществом языка является то, что схемы в нем легко рисовать и редактировать, они очень наглядны. «ДРАКОН-редактор» автоматически построит структуру диаграммы, автор лишь должен подсказать, что нужно нарисовать. Пользование программой в сети интернет является бесплатным. Как показал опыт примене-

ния образовательной технологии «Алгоритм», она наиболее эффективна при освоении будущими врачами-педиатрами основных нормативных документов по туберкулезу (ТБ): приказов, санитарных правил, федеральных клинических рекомендаций (Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Яровая Ю.А., Степанов Г.А., 2019). Для реализации цели исследования нами создано 10 новых алгоритмов в программе «ДРАКОН-редактор», создано их описание (текстовая часть). Студентам VI курса педиатрического факультета предложено самостоятельное изучение нормативных документов: 1-я группа, основная (24 человека), с использованием самих нормативных документов (первоисточники), лекционного материала, алгоритмов и их описания; 2-я группа, контрольная (24 человека), с использованием тех же материалов, но без алгоритмов. Кроме того, при тестировании студентам обеих групп было разрешено пользоваться оригиналами нормативных документов, а студентам 1-й группы дополнительно алгоритмами. Студенты участвовали в апробации метода на добровольной основе, в рамках УИРС. Результат освоения оценивали по результатам тестирования – 20 тестов (по 2 тестовых задания на каждый алгоритм). Максимальное время тестирования было определено в 15 минут. Фиксировали процент правильных ответов,

общее время выполнения тестов (от рассылки до получения последнего результата). Рассчитывалось число правильных ответов, данных всеми студентами (24 человека) каждой группы. Таким образом, максимальным количеством правильных ответов в каждой группе было 480 (100%).

### Результаты

На основе приказов Минздрава России, федеральных клинических рекомендаций, санитарных правил были составлены медицинские алгоритмы (пошаговые протоколы для решения задач врачебной практики) по следующим темам:

- 1) скрининг населения на ТБ,
- 2) действия медицинских работников при отказе родителей (законных представителей) ребенка от кожных проб (Манту, диаскинтест),
- 3) выбор режима превентивной химиотерапии,
- 4–7) диагностика ТБ органов дыхания в медицинских организациях различного уровня,
- 8) выбор режима химиотерапии ТБ у детей из очагов с контактом с бактериовыделителем,
- 9) обследование больных перед началом химиотерапии,
- 10) вакцинация против ТБ.

Выявлены следующие положительные стороны при работе в программе «ДРАКОН-редактор»: доступность программы, удобный интерфейс, быстрое построение алгоритмов, большой круг возможностей для составления алгоритмов разных направленностей.

При составлении алгоритмов возникали следующие трудности: базового обучающего ролика несколько не хватало для интуитивного понимания всех возможностей данного программного языка, но по мере работы и освоения программы данное затруднение быстро преодолевалось. Установлено, что составление полноценных алгоритмов, которыми могут пользоваться обучающиеся, является посильной задачей не

столько для студентов, сколько для молодых ученых и докторов, проходящих специализированную подготовку по фтизиатрии (клинические ординаторы, аспиранты, молодые преподаватели). При этом творческий процесс создания алгоритма должен корректироваться со стороны более опытных фтизиатров, преподавателей кафедры. Так, разработанные нами алгоритмы подвергались коррекции и усовершенствованию от 1–2 до 6–7 раз.

Студенты отнеслись к работе с медицинскими алгоритмами с большим интересом, им нравилось, что в процессе обучения использовались современные цифровые технологии.

Анализ эффективности освоения соответствующих разделов методом тестирования показал: в 1-й группе число положительных ответов, данных всеми студентами, составило 426 из 480 (88,8%); во 2-й группе – 365 из 480 (76,0%). Время тестирования в 1-й группе составило 12 мин., во 2-й группе – 15 мин. Таким образом, оказалось, что освоение студентами-педиатрами нормативных актов по противотуберкулезной работе на уровне первичной медико-санитарной и специализированной помощи является достаточно сложной для них задачей, в обеих группах процент правильных ответов не достигал 90%. Вместе с тем первая группа студентов в своих ответах была более успешной.

### Заключение

Обращение к методу обучения «алгоритм» в системе компьютерной программы «ДРАКОН-редактор» было связано с необходимостью овладения будущими врачами-педиатрами компетенций по применению основных нормативных документов, регулирующих противотуберкулезную работу. Созданные в ходе данной работы 10 алгоритмов были полезны при освоении данных компетенций студентами, вызвали у них интерес, повысили результаты тестирования. Важное достоинство метода – возможность его использования в ЭИОС.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Мотов И.Ю.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Лозовская М.Э.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-121-123

### Введение

Непереносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) является одной из основных причин неэффективного лечения больных туберкулезом (ТБ) в современных условиях. Лечение ТБ у детей представляет собой отдельную проблему в связи с отсутствием клинических исследований в этой области, плохой переносимостью ПТП детьми, возрастными противопоказаниями, содержащимися в официальных инструкциях ко многим препаратам. Наименее изучено влияние на детский организм ПТП резервного ряда.

**Цель исследования:** оценка побочных эффектов (ПЭ) ПТП у детей в ходе стационарного этапа лечения ТБ, вызванного возбудителем с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ ТБ) и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ).

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое включены дети в возрасте от 0 до 14 лет, выявленные в 2018–2020 гг., лечившиеся в Санкт-Петербургской городской детской инфекционной больнице (ДИБ) № 3 и завершившие лечение. Всего в исследование включен 101 ребенок, 42 (41,6%) мальчика и 59 (58,4%) девочек. Среди них детей в раннем возрасте (от 0 до 3 лет) было 26 (25,7%), дошкольников (от 4 до 6 лет) – 28 (27,7%), детей младшего школьного возраста (от 7 до 11 лет) – 33 (32,7%), старшего школьного возраста (12–14 лет) – 14 (13,9%) человек.

Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – с предполагаемым ЛЧ ТБ – 82 ребенка и 2-я группа – с МЛУ ТБ – 19 человек. В 1-й группе у 54 больных (65,9%) был диагностирован ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), у 23 (28%) – первичный туберкулезный комплекс (ПТК), у 1 (1,2%) – очаговый ТБ легких, у 4 (4,9%) – инфильтративный ТБ легких. Осложненное течение ТБ (отсевы, бронхолегочные поражения) наблюдалось в 20 случаях (24,4%). Во 2-й группе были: ТБ ВГЛУ – у 12 (63,1%), ПТК – у 6 (31,6%), инфильтративный ТБ – у 1 (5,3%), осложненное течение – у 9 (47,3%) пациентов.

Таким образом, структура клинических форм ТБ в обеих группах была сходная, но осложненное течение процесса значительно чаще встречалось во 2-й группе ( $\chi^2 = 7,3$   $p < 0,05$ ).

В 1-й группе применялись I/III режимы химиотерапии (РХТ), во 2-й группе – IV режим. Бактериовыделение имело место только у одного ребенка дошкольного возраста. Чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП у него была сохранена. РХТ назначались, как правило, исходя из эпидемиологического анамнеза (сведений о резистентности МБТ у источника инфекции). Так, в 1-ю группу вошли дети с неустановленным туберкулезным контактом – 42, с контактом без бактериовыделения – 8, с МБТ (+) источника при сохраненной чувствительности к ПТП – 32. Во 2-й группе все 19 детей имели семейный и бытовой туберкулезный контакт с бактериовыделителем МЛУ МБТ. Комбинацию из четырех основных ПТП (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) назначали 82 детям 1-й группы, 19 детей 2-й группы получали комбинацию из 4–5 ПТП (IV РХТ) с учетом как ЛЧ МБТ у источника, выраженности процесса, так и возрастных ограничений. Пиразинамид получали 15 (78,9%) больных, протионамид – 14 (73,6%), амикацин – 13 (68,4%), ПАСК – 10 (52,6%), этам-



бутол – 9 (47,3%), левофлоксацин – 7 (36,8%), циклосерин – 5 (26,3%), линезолид – 3 (15,8%), изониазид – 2 (10,5%), капреомицин – 1 (5,3%) пациент. В качестве «терапии сопровождения» дети получали курсы гепатопротекторов, витаминов, пробиотиков. Назначение РХТ и мониторинг нежелательных побочных реакций (НПР) проводились согласно нормативным документам: Приказ Минздрава России № 951 (2014) и Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез органов дыхания у детей» (2017) и «Туберкулез у детей» (2020). Оценка НПР на ПТП проведена на стационарном этапе за период интенсивной фазы ХТ, которая составила у детей 1-й группы  $2,5 \pm 0,6$  мес., для детей 2-й группы –  $6,2 \pm 0,6$  мес.

Изучены частота НПР в различных возрастных группах, их клинические и лабораторные проявления, методы коррекции, выделены токсические и аллергические реакции. В качестве НПР учитывались все клинические изменения и лабо-

рационные сдвиги, связанные с приемом ПТП. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Excel (Microsoft Office) 2007. Достоверность различий между величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Пирсона  $\chi^2$ .

### Результаты

НПР на ПТП развились у 78 (77,2%) из 101 ребенка. Анализ возрастных особенностей показал, что среди детей раннего возраста НПР имелись у 22 (84,6%) детей: в дошкольном возрасте – у 23 (76,6%), в младшем школьном возрасте – у 24 (77,4%), в старшем школьном возрасте – у 9 (64,2%). Таким образом, дети раннего возраста оказались наиболее подверженными НПР при приеме ПТП.

Из 82 детей 1-й группы у 18 (21,0%) в процессе лечения НПР отсутствовали. Среди остальных 64 (78,0%) пациентов у 28 (43,8%) имели

**Таблица.** Структура НПР на препараты в 1-й и 2-й группах детей

Характер НПР		Число эпизодов НПР		
		1-я группа ЛЧ ТБ	2-я группа МЛУ ТБ	Достоверность различий
Токсические	Бессимптомное повышение трансаминаз	40 (37,8%)	9 (36,0%)	$\chi^2 = 0,05$ ; $p = 0,82$
	Сочетание повышения трансаминаз, билирубина с диспептическими явлениями	9 (7,3%)	4 (16,0%)	$\chi^2 = 5,9$ ; $p = 0,02$
	Гиперурикемия	22 (18,0%)	4 (16,0%)	$\chi^2 = 0,12$ ; $p = 0,73$
	Гиперурикемия и артропатия	3 (2,5%)	1 (4,0%)	$\chi^2 = 0,35$ ; $p = 0,56$
	Нарушение функции зрительного нерва	2 (1,64%)	0	–
	Нарушение функции периферической и центральной нервной системы	6 (4,92%)	0	–
	Мочевой синдром	2 (1,64%)	0	–
	Миелосупрессия	0	1 (4%)	–
	Всего токсических реакций	84 (68,9%)	19 (76,0%)	$\chi^2 = 0,34$ ; $p = 0,55$
Аллергические	Эозинофилия изолированная	27 (22,1%)	5 (20,0%)	$\chi^2 = 0,1$ ; $p = 0,76$
	Сочетание эозинофилии и сыпи	9 (7,4%)	1 (4,0%)	$\chi^2 = 1,2$ ; $p = 0,27$
	Ринит, конъюнктивит	1 (0,82%)	0	–
	Гриппоподобный синдром	3 (2,45%)	0	–
	Всего аллергических реакций	38 (31,1%)	6 (24,0%)	$\chi^2 = 0,9$ ; $p = 0,33$
ВСЕГО НПР		122 (100%)	25 (100%)	
Число НПР на 1 ребенка		$122/82 = 1,5$	$24/19 = 1,3$	

НПР – нежелательные побочные реакции

место только токсические реакции, у 11 (17,2%) – только аллергические, у 25 (30,5%) сочетались оба типа НПР. У некоторых детей наблюдалось по 2–3 эпизода НПР. В среднем на каждого из 82 детей 1-й группы приходилось 1,5 эпизода НПР (табл.).

Среди 19 детей 2-й группы у 5 (26,3%) НПР отсутствовали. Среди остальных 14 (73,7%) пациентов у 6 (42,6%) имелись токсические реакции, у 4 (28,6%) – аллергические, оба типа НПР – у 4 (28,6%) больных. В среднем на каждого ребенка 2-й группы приходилось по 1,3 эпизода НПР.

Сравнительный анализ структуры НПР у детей обеих групп показал следующее (табл.): токсические реакции преобладали над аллергическими, составив в 1-й группе 68,9%, во 2-й группе – 76,0% ( $p > 0,05$ ). В структуре НПР в обеих группах преобладали случаи бессимптомного повышения трансаминаз, далее следовали: изолированная эозинофилия, гиперурикемия. Наиболее частыми НПР с клиническими проявлениями были диспептические явления в сочетании с гиперферментемией и гипербилирубинемией, особенно во 2-й группе (7,3% и 16,0%;  $p < 0,05$ ). Остальные НПР встречались в единичных случаях. Был оценен уровень бессимптомной гиперферментемии

(49 НПР): повышение аминотрансфераз-аланиновой (АЛАТ) и/или аспарагиновой (АСАТ) менее 2 норм отмечалось в 27 (55,1%) случаев; от двух до трех норм – в 5 (10,2%), свыше 3 норм – в 17 (34,7%). Максимальный уровень бессимптомной гиперферментемии у ребенка составил для АЛАТ – 628 Ед/л, для АСАТ – 379 Ед/л. Во всех случаях НПР имели устранимый характер и были нивелированы путем назначения симптоматической (гепатопротекторы, витамины, сорбенты, антигистаминные препараты) и дезинтоксикационной терапии. Однако у 21 ребенка: 17 (20,7%) в 1-й группе и 4 (21,0%) во 2-й группе потребовалась временная отмена ПТП. По конечным результатам во всех случаях лечение было эффективным.

### Закключение

НПР на ПТП встречались у детей с ЛЧ ТБ в 78,0% случаев, при МЛУ ТБ – в 73,7%; из них токсические НПР составили около 2/3, аллергические – 1/3. Лабораторный мониторинг позволял установить самый частый вид НПР – бессимптомную гиперферментемию (37,8% и 36,0% от всех НПР), тем самым предотвратив более тяжелые осложнения.

# МОНИТОРИНГ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БЕДАКВИЛИНА У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Пискунова О.А.<sup>1</sup>

Научные руководители: д.м.н. Панова Л.В.<sup>1</sup>, к.м.н. Березницкая В.В.<sup>2</sup>, д.м.н., проф. Овсянкина Е.С.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-124-125

## Введение

Доля больных туберкулезом (ТБ) детей с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) среди бактериовыделителей в последние годы остается высокой (в 2018 г. – 47,5%, в 2019 г. – 45,8%). Эффективность лечения взрослых больных этой категории низкая:

по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и статистического учета в Российской Федерации (РФ) за 2021 г., не превышает 55–59%. Официальных статистических данных по эффективности лечения ТБ с МЛУ МБТ у детей нет. Согласно действующей классификации противотуберкулезных препаратов для лечения ТБ с МЛУ МБТ, в группу препаратов с наибольшей эффективностью (группу А) наряду с линезолидом и фторхинолонами включен бедаквилин (Bq). Одним из наиболее часто встречающихся нежелательных явлений при применении Bq является кардиотоксическая реакция: препарат способен вызывать нарушение внутрижелудочковой проводимости и развитие аритмий по типу “torsade de points”, что обуславливает осторожность при его применении более 6 мес. и объясняет возрастные ограничения при использовании у детей. На сегодняшний день в детско-подростковой группе этот вопрос изучен недостаточно. С учетом имеющихся данных о вероятных нежелательных явлениях (НЯ), возникающих на фоне применения Bq, важно иметь четкий алгоритм мониторинга сердечно-сосудистых нарушений у детей и подростков.

**Цель исследования:** разработать мониторинг сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ТБ и МЛУ/ШЛУ МБТ, получающих Bq в составе комплексной противотуберкулезной терапии.

## Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование с 2015 по 2021 г., в которое включены 35 больных ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ в возрасте 13–17 лет, в схемах химиотерапии которых использовали Bq. Получены информированные согласия от родителей детей на применение Bq. В период с 2015 по 2018 г. Bq получили 16 человек. В связи с отсутствием в России рекомендаций по применению Bq у детей, мониторинг переносимости препарата проводился в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (2015 г.) и инструкцией по применению препарата: сбор анамне-

за (наличие у пациента или близких родственников удлинения интервала QT или аритмии по типу “torsade de pointes”, брадиаритмии и т.д.); контроль ЭКГ с оценкой интервала QT: до назначения Bq, первый месяц – 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц. В случае удлинения интервала QT более 440 мс – отмена препарата. С 2019 по 2021 г. Bq получили 19 человек. Мониторинг переносимости препарата включал: ЭКГ мониторинг с определением скорректированного интервала QT в положении стоя и лежа (по формуле Bazetta, Framingham): до старта терапии Bq; первый месяц – 1 раз в неделю; далее 1 раз в месяц. При удлинении QT/QTс в положении стоя более 0,500 в сочетании с тахикардией, с целью исключения ортостатической реакции проводили клиноортостатическую пробу (после предшествующего ЭКГ в положении стоя ребенок



в течение 2 минут стоит, при нормализации ЧСС повторно проводится ЭКГ в положении стоя). Холтеровское мониторирование ЭКГ с определением средней дневной/ночной и суточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), минимальной и максимальной ЧСС, значения интервала QT/QTc на максимальной и минимальной ЧСС, с автоматическим подсчетом длительности среднего скорректированного интервала QT (средний QTc за сутки, длительность пауз ритма, наличие сопутствующих нарушений ритма и проводимости): до старта терапии Вq и через 3 недели лечения, по показаниям дополнительно. По результатам двух проведенных исследований решали вопрос о продолжении/отмене Вq. При нормальных показателях интервала QTc (< 450 мс), по данным ЭКГ (лежа и стоя), продолжается терапия Вq. При выявлении удлинения интервала QTc > 460 мс на ЭКГ покоя и удлинения QTc > 470 мс, по данным клиноортостатической пробы, проводится повторное Холтеровское мониторирование. При нормальных или пограничных значениях интервала QTc (< 450 мс), по данным мануальной оценки интервала QTc на минимальной/максимальной ЧСС и среднего скорректированного интервала QT (по данным автоматического анализа), принимают решение о продолжении терапии Вq. При увеличении интервала QTc > 460 мс на ЭКГ покоя, QTc > 470 мс, по данным клиноортостатической пробы, удлинения интервала QTc на минимальной/максимальной ЧСС и/или среднего скорректированного интервала QT > 460 мс (по данным автоматического анализа), на фоне синусовой тахикардии (превышение средней ЧСС > 15% от возрастной нормы) назначается терапия бета-адреноблокаторами. С целью оценки наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска (проведение монито-

ринга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Вq) проведен расчет критерия  $\chi^2$  Пирсона.

### Результаты

Удлинение интервала QT более 440 мс при проведении стандартного ЭКГ исследования в положении лежа у пациентов, получавших Вq в период с 2015 по 2018 г. отмечено в 3 из 16 случаев (18,8%). Выявленные изменения расценены как кардиотоксическое действие Вq, препарат отменен.

Проведение мониторинга по разработанной методике в период с 2019 по 2021 г. позволило провести дифференцированную оценку причин удлинения интервала QT: кардиотоксическое действие Вq и/или вторичное удлинение интервала QTc на фоне тахикардии (нарушение адаптации интервала QT к ЧСС). В результате у 12 из 19 подростков (63,2%) изменения, выявленные на ЭКГ были расценены как функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и не потребовали отмены препарата. При сравнении частоты отмены Вq в группах в зависимости от применяемой методики контроля интервала QT установлена статистическая взаимосвязь между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Вq) ( $\chi^2 = 3,896$ ;  $p = 0,049$ ).

### Заключение

Таким образом, разработанная методика может быть использована для дифференцированной оценки причин удлинения интервала QT у детей старшего возраста и подростков, больных ТБ органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ, что позволит безопасно включать Вq в режимы химиотерапии.

## ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ

Хамчиева Л.Н.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Лозовская М.Э.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-126-128

### Введение

Дети с инвалидностью – важная группа риска по туберкулезу (ТБ) с учетом совокупности социальных и медицинских факторов, однако специальных подходов к профилактике и выявлению ТБ у них не разработано. Вместе с тем наблюдаются случаи поздней диагностики и тяжелого течения заболевания у детей с инвалидностью, так как возможности контроля туберкулезной инфекции у них ограничены по сравнению с другими детьми. Существуют и проблемы в назначении противотуберкулезных препаратов (ПТП) детям, имеющим инвалидность.

**Цель исследования:** оценка структуры инвалидности среди детей с туберкулезной инфекцией, своевременности диагностики и эффективности профилактических мероприятий, а также анализ переносимости противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) у детей с тяжелой сопутствующей патологией.

### Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое были включены все дети от 0 до 17 лет, имеющие инвалидность, проходившие лечение на базе Санкт-Петербургского городского стационара – Детской инфекционной больницы № 3, а также состоящие на учете в Противотуберкулезном диспансере (ПТД) № 5 Санкт-Петербурга в 2019–2021 гг. В исследование вошли 40 человек. Среди них детей в возрасте от 0 до 3 лет было 5 человек (12,5%), от 4 до 7 лет – 10 (25%), от 8 до 14 лет – 22 (55%), подростков от 15 до 17 лет – 3 человека (7,5%). Мальчиков было 18 (45%), девочек – 22 (55%). Дети были разделены на 3 группы: 1-я группа – лица с активными формами ТБ – 5 человек (12,5%), 2-я группа – лица с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) (с положительной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) – 18 человек (45%), 3-я группа – лица с отрицательным тестом с АТР – 17 человек (42,5%), в том числе 16 детей, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), и 1 ребенок с осложнением на вакцинацию БЦЖ.

У всех 40 детей были проанализированы причины и структура инвалидности, проведено ранжирование по частоте встречаемости. Изучены особенности течения туберкулезной инфекции,



а также локальных форм ТБ, переносимость ПТП, регулярность проведения методов массовой иммунодиагностики. Статистическая обработка данных в виде абсолютных величин проведена в программе Excel (Microsoft Office) 2007 с помощью описательной статистики и t-критерия Стьюдента.

### Результаты

Структура инвалидности, а также ранжирование по частоте встречаемости среди лиц с туберкулезной инфекцией:

- дети-инвалиды вследствие болезней нервной системы – 20 человек (50%);
- дети-инвалиды с психическими расстройствами и расстройствами поведения – 7 человек (17,5%);
- дети-инвалиды вследствие врожденных аномалий (пороков развития), деформаций, хромосомных нарушений – 6 (15%);
- прочие заболевания: 7 человек (17,5%) (3 – ювенильный идиопатический артрит, 1 – новообразование, 1 – болезни эндокринной системы, 2 – иммунодефицит).

Клинические формы ТБ среди детей 1-й группы были следующие: первичный туберкулезный комплекс – 2, ТБ внутригрудных лимфатических узлов – 2, инфильтративный ТБ легких – 1. Среди

больных ТБ детей встречались такие сопутствующие заболевания, как детский церебральный паралич (ДЦП) – 2, синдром Нунан – 1, нейросенсорная тугоухость IV степени – 1, врожденные пороки развития – 1. Остальная вышеперечисленная сопутствующая патология имела место у детей 2-й и 3-й групп. Все дети с локальными формами ТБ были из очагов туберкулезной инфекции (2 человека – из очага с МЛУ МБТ, 1 человек – из очага с ШЛУ МБТ, 2 человека – из очага с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ)). Противотуберкулезная ХТ проводилась по III режиму ХТ (РХТ) – 2 пациентам, по IV РХТ – 2, по V РХТ – одному пациенту. Индивидуализация схемы лечения с учетом тяжелой сопутствующей патологии имела место у всех пациентов с активным ТБ. Бактериовыделение отсутствовало у всех пациентов с ТБ, лечение проводилось согласно информации о ЛЧ МБТ источника инфекции. На фоне лечения нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 3 из 5 пациентов. В связи с противопоказаниями к приему этамбутола и изониазида у ребенка с ДЦП лечение проводилось с использованием ПАСК и амикацина, отмечались выраженная гиперферментемия и рвота. У ребенка-инвалида с врожденными пороками развития в связи с необходимостью назначения индивидуализированного IV РХТ на фоне лечения отмечалось множество НЯ, в частности аллергодерматит и функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме цикloserина, а также гиперурикемия на фоне приема пиразинамида, ПАСК. Ребенку с тяжелой нейросенсорной тугоухостью потребовалось назначение индивидуализированного V РХТ, на фоне чего отмечались периферическая нейропатия, боль в икроножных мышцах, нарушение пассажа в кишечнике, гиперферментемия при приеме пиразинамида, ПАСК, линезолида, моксифлоксацина. Все вышеупомянутые НЯ на фоне лечения требовали кратковременной отмены ПТП с последующей коррекцией и замены одних ПТП на другие с меньшей вероятностью развития НЯ. Наиболее тяжелые НЯ на фоне лечения отмечались у детей с ДЦП и нейросенсорной тугоухостью, а также у ребенка с врожденными пороками развития.

У всех детей 1-й группы до заболевания соблюдалась регулярность массовой иммунодиагностики. Однако у ребенка с инфильтративным ТБ легких и синдромом Нунан многократно отмечалась отрицательная проба с АТР при положительном анализе методом Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) – T-SPOT. TB и изменениями, характерными для ТБ по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

У детей 2-й группы с ЛТИ (18 человек) туберкулезный контакт в прошлом при сохраненной ЛЧ МБТ имел место у 1 человека, у остальных 17 был неустановленный туберкулезный контакт. Превентивное лечение получали 10 человек, 7 человек отказались от лечения, одному ребенку с тяжелой сопутствующей патологией в виде резидуально-органического поражения центральной нервной системы (ДЦП, спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия) ПТП были отменены после приема 25 доз в связи с плохой переносимостью (гиперурикемия, судороги). На фоне лечения НЯ отмечались у двоих детей: у 1 пациента – гиперферментемия при приеме рифампицина (ребенок-инвалид с задержкой речевого и психомоторного развития, а также с врожденным пороком развития твердого и мягкого неба), у 1 – гиперурикемия на фоне приема пиразинамида (ребенок – инвалид с ДЦП). Все НЯ были устранены. Среди 10 детей 2-й группы снижение реакции на пробу с АТР после превентивной ХТ произошло в 9 случаях, средний размер папулы при пробе с АТР снизился с  $11,0 \pm 4,0$  мм до  $6,6 \pm 4,0$  мм ( $p > 0,05$ ).

Регулярность массовой иммунодиагностики среди детей данной группы соблюдалась у 6 человек (33,3%), у остальных 12 детей (66,7%) не соблюдалась по причине отказа родителей и наличия медицинских отводов. Обследование методами IGRA (QuantiFERON®-TB Gold или T-SPOT. TB), как альтернативных пробе с АТР, использовано в условиях общей лечебной сети по желанию родителей у 2 (11,1%) из 18 человек. Несостоятельность пробы с АТР в сравнении с тестами IGRA отмечалась у 1 ребенка с ЛТИ и болезнью Гоше.

Среди детей 3-й группы (17 человек) из очагов туберкулезной инфекции было 2 человека (1 – из очага без бактериовыделения, 1 – из очага с сохраненной ЛЧ МБТ). Проведению лечения, несмотря на отрицательную пробу с АТР, подлежало 3 человека: 1 ребенок в связи с наличием кальцинатов в легочной ткани, 1 – в связи с наличием кальцината во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ), 1 – для профилактики развития туберкулезной инфекции в связи с наличием вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Отмечалась хорошая переносимость ПТП во всех случаях лечения.

Своевременность и регулярность иммунодиагностики у детей данной группы имела место в 7 (41,2%) случаях из 17. У 10 (58,9%) детей регулярность проведения внутрикожных иммунодиагностических методов обследования была нарушена в связи с отказом родителей, а также сложностью привлечения на обследование в поликлиники. Родители 3 (17,6%) детей предпочли

обследование методами IGRA тестов по причине кожных и аллергических заболеваний.

Специфическая профилактика с помощью вакцинации БЦЖ не была проведена одному ребенку из 1-й группы (перинатальный контакт по В-23) и 1 ребенку из 3-й группы (ВИЧ-инфекция), все остальные дети были иммунизированы БЦЖ-М, среди них – 32 ребенка в родильном доме, 6 человек – в условиях общей лечебной сети.

### **Заключение**

У детей с инвалидностью отмечается высокая частота нерегулярной иммунодиагностики

и отказов родителей от превентивного лечения. Вместе с тем наличие туберкулезных контактов с МЛУ и ШЛУ ТБ (3 из 5 заболевших), плохая переносимость ХТ у этих детей диктуют необходимость более пристального внимания к ним с целью профилактики ТБ и индивидуализации лечения. Очевидно, что в поле зрения фтизиатра попадает только небольшая часть нуждающихся в помощи детей-инвалидов, отсюда имеется необходимость контроля их охвата профилактическими мероприятиями на уровне детских поликлиник. Детям с противопоказанными или неинформативными кожными пробами целесообразно обеспечить плановую иммунодиагностику IGRA тестами.

---

**Хамчиева Лейла Николаевна**, аспирант, кафедра фтизиатрии,  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России  
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2  
Тел.: +7 (911) 029-88-60  
E-mail: khamchieva@yandex.ru

## УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D И ДЕФЕНЗИНОВ $\beta_1$ И $\beta_2$ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Хитева А.Ю.

Научные руководители: д.м.н. Панова Л.В., д.м.н. Авербах М.М., д.м.н., проф. Овсянкина Е.С.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт», г. Москва, Россия

DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-129-131

### Введение

Многочисленные зарубежные и отечественные научные работы свидетельствуют о многогранной роли витамина D в формировании и поддержании противоинфекционного иммунитета. Иммуномодулирующий эффект витамина D связан с влиянием на деление клеток Т-хелперов, дифференцировку В-клеток, уровень продукции цитокинов и регуляцию эффектов интерферона. Опосредовано с помощью витамина D осуществляется синтез антимикробных катионных пептидов – кателицидина и дефензинов, обладающих бактерицидным эффектом, в том числе и на микобактерии туберкулеза (МБТ). Установлена обратная корреляционная связь между уровнем сывороточного витамина D и активностью инфекционного процесса. Доказано, что от уровня витамина D зависит эффективность курса противотуберкулезной химиотерапии. Все указанные работы проводились на взрослом контингенте, имеются единичные исследования, посвященные изучению уровня витамина D у детей и подростков, больных туберкулезом (ТБ) органов дыхания.

**Цель исследования:** изучить зависимость уровня витамина D, дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от срока давности заболевания, распространенности туберкулезного процесса и наличия симптомов интоксикации у детей и подростков, больных ТБ органов дыхания.

### Материалы и методы

В период с 2020 по 2021 г. проведено когортное проспективное исследование, в которое были включены 28 больных ТБ органов дыхания детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет. При сборе анамнеза анализировалась давность заболевания. Впервые выявленным считали процесс, при котором пациент не получал химиотерапию или принимал препараты не более 1 месяца. К группе ранее леченных относили пациентов, поступивших на повторный курс химиотерапии после неэффективного лечения, с хроническим течением ТБ или рецидивом заболевания. Распространенность туберкулезного процесса оценивалась на основании компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) следующим образом. Характеристика ограниченного процесса: изменения в пределах 1–2 сегментов легкого, односторонняя локализация процесса, поражение до 2 групп внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Распространенный процесс: туберкулезные изменения в объеме одной и более долей, двусторон-

няя локализация процесса, поражение более 3 групп ВГЛУ, наличие плеврита или эмпиемы плевры. Наличие симптомов туберкулезной интоксикации констатировали при наличии жалоб (слабость, утомляемость, снижение аппетита и толерантности к физическим нагрузкам), клинических проявлений (гипертермия, снижение тургора мягких тканей, гепато- и спленомегалия, тахикардия, потливость, нарушение менструального цикла у девочек), воспалительных изменений в гемограмме (повышение СОЭ, анемия, лимфопения и лейкоцитоз). При поступлении всем пациентам проводился забор венозной крови натощак для определения уровня сывороточного витамина D и дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . Исследование уровня 25-гидроксиколекальциферола (кальцитриола, 25 (ОН) D) проводили методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на микрочастицах. Интерпретация результатов для детей и подростков до 18 лет была следующая: уровень 25 (ОН) D < 20 нг/мл – дефицит; от 20 до 30 нг/мл – недостаточность; от 30 до 100 нг/мл – адекватный уровень; > 100 нг/мл – возможен токсический эффект. Для оценки уровня дефензинов



венозную кровь больных отбирали в пробирки с  $K^3$  ЭДТА. Уровень дефензинов  $\beta_1$  определяли методом ИФА с помощью набора реактивов SEB373Hu (Cloud-Clone Corp., КНР), дефензинов  $\beta_2$  – с набором реактивов SEA072Hu (Cloud-Clone Corp., КНР). Для оценки уровней  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -дефензинов в настоящее время нет общепринятых референсных значений. Результаты исследований обрабатывали статистически с помощью пакета Microsoft Office (Windows 10) с расчетом критерия Стьюдента и Манна–Уитни.

## Результаты

В 18 (64,3%) из 28 случаев ТБ органов дыхания был выявлен впервые, в 10 случаях (35,7%) пациенты поступили на повторный курс лечения. Структура клинических форм ТБ органов дыхания в группе с впервые выявленными процессами была следующая: ТБ ВГЛУ – 9 (50,0%) случаев из 18, в том числе 1 осложненный экссудативным плевритом; инфильтративный ТБ – 4 (22,2%) случая, в том числе 2 из них с распадом; первичный туберкулезный комплекс и очаговый туберкулез по 2 (11,1%) случая; ограниченная эмпиема плевры – 1 (5,6%). Следует отметить, что у пациентов, поступивших на повторный курс лечения, преобладал инфильтративный ТБ легких – в 6 из 10 случаев (60,0%), в том числе в 2 случаях с распадом; туберкулема / множественные туберкулемы (во всех случаях в фазе распада) – в 3 (30,0%) случаях; в 1 случае (10,0%) – ТБ множественных локализаций (инфильтративный ТБ легких, эмпиема плевры, туберкулезный двусторонний мезотимпанит). Пациенты из этой группы находились на лечении в стационаре по месту жительства от 3 до 7 месяцев, средняя продолжительность лечения составляла  $4,0 \pm 0,44$  месяца (Me: 3,5).

В целом, у 28 пациентов уровень сывороточного 25 (ОН) D оценивался как: дефицит – в 20 (71,5%) случаях; недостаточность – в 6 (21,4%) случаях; адекватный уровень – в 2 (7,1%).

Проводилось сравнение уровня кальцидиола в зависимости от длительности заболевания. Уровень кальцидиола в группе впервые выявленных больных был следующим: в 10 из 18 случаев – дефицит; в 6 – недостаточность; в 2 – адекватный уровень. Среднее значение содержания уровня 25 (ОН) D –  $13,83 \pm 2,41$  нг/мл. Среднее значение содержания дефензинов  $\beta_1$  –  $4,17 \pm 0,67$  нг/мл; дефензинов  $\beta_2$  –  $0,47 \pm 0,10$  нг/мл. Выявлена статистически значимая зависимость уровня дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от уровня кальцидиола (критерий Стьюдента ( $\beta_1$ ) – 3,86;  $p = 0,0007$ ; критерий Стьюдента ( $\beta_2$ ) – 5,54;  $p = 0,000009$ ). В группе пациен-

тов, поступивших на повторное лечение, средний уровень 25 (ОН) D составил  $8,65 \pm 1,29$  нг/мл; дефензинов  $\beta_1$  –  $1,98 \pm 0,24$  нг/мл; дефензинов  $\beta_2$  –  $0,65 \pm 0,24$  нг/мл. В данной группе также установлена статистически значимая зависимость уровня дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от уровня кальцидиола (критерий Стьюдента ( $\beta_1$ ) – 5,07;  $p = 0,000092$ ; критерий Стьюдента ( $\beta_2$ ) – 6,10;  $p = 0,000012$ ). При этом различия в уровнях содержания 25 (ОН) D в группе с впервые выявленными и ранее лечеными процессами статистически значимы (критерий Манна–Уитни – 48;  $p < 0,05$ ). Также статистически значимыми являются различия в содержании дефензина  $\beta_1$  между указанными группами (критерий Манна–Уитни – 25;  $p < 0,05$ ). В то же время различия в данных группах между содержанием дефензина  $\beta_2$  статистически недостоверны (критерий Манна–Уитни – 91,5;  $p > 0,05$ ).

По данным КТ ОГК, проведенного пациентам при поступлении, в 15 (53,6%) из 28 случаев был диагностирован распространенный туберкулезный процесс, в 13 (46,4%) – ограниченный. Уровень кальцидиола при распространенном процессе был следующим: в 9 из 15 случаев отмечался его дефицит; в 5 – недостаточность; в 1 – адекватный уровень. Средний уровень 25 (ОН) D –  $12,27 \pm 2,49$  нг/мл; дефензинов  $\beta_1$  –  $3,47 \pm 0,84$  нг/мл; дефензинов  $\beta_2$  –  $0,58 \pm 0,17$  нг/мл. В данной группе была выявлена статистически значимая зависимость уровня дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от уровня кальцидиола (критерий Стьюдента ( $\beta_1$ ) – 3,35;  $p = 0,022405$ ; критерий Стьюдента ( $\beta_2$ ) – 4,68;  $p = 0,000071$ ). В группе пациентов с ограниченными процессами средний уровень кальцидиола составлял  $11,65 \pm 2,32$  нг/мл; дефензинов  $\beta_1$  –  $3,24 \pm 0,44$  нг/мл; дефензинов  $\beta_2$  –  $0,51 \pm 0,11$  нг/мл. В данной группе выявлена статистически значимая зависимость уровня дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от уровня 25 (ОН) D (критерий Стьюдента ( $\beta_1$ ) – 3,56;  $p = 0,001513$ ; критерий Стьюдента ( $\beta_2$ ) – 4,80;  $p = 0,000077$ ). При этом различия в уровнях содержания кальцидиола в группах с распространенными и ограниченными процессами были статистически незначимыми (критерий Манна–Уитни – 96;  $p > 0,05$ ). Различия в содержании дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  между указанными группами также являлись статистически незначимыми (критерий Манна–Уитни для  $\beta_1$  – 74;  $p > 0,05$ , для  $\beta_2$  – 101;  $p > 0,05$ ).

На основании наличия симптомов туберкулезной интоксикации пациенты были разделены на 2 группы: с наличием интоксикации – 15 (53,6%) случаев; с отсутствием интоксикации – 13 (46,4%). Уровень кальцидиола в группе с наличием туберкулезной интоксикации был следующим:

в 8 из 15 случаев – дефицит; в 6 – недостаточность; в 1 – адекватный уровень. У пациентов с симптомами интоксикации средний уровень 25 (ОН) D составлял  $13,97 \pm 2,42$  нг/мл; дефензинов  $\beta_1$  –  $4,20 \pm 0,83$  нг/мл; дефензинов  $\beta_2$  –  $0,59 \pm 0,18$  нг/мл. В данной группе была выявлена статистически значимая зависимость уровня дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от уровня кальцидиола (критерий Стьюдента ( $\beta_1$ ) – 3,82;  $p = 0,000713$ ; критерий Стьюдента ( $\beta_2$ ) – 5,51;  $p = 0,000008$ ). В группе пациентов без признаков туберкулезной интоксикации средний уровень кальцидиола равнялся –  $9,69 \pm 2,23$  нг/мл; дефензинов  $\beta_1$  –  $2,45 \pm 0,25$  нг/мл; дефензинов  $\beta_2$  –  $0,47 \pm 0,10$  нг/мл. В данной группе выявлялась статистически значимая зависимость уровня дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  от уровня 25 (ОН) D (критерий Стьюдента ( $\beta_1$ ) – 3,23;  $p = 0,003735$ ; критерий Стьюдента ( $\beta_2$ ) – 4,13;  $p = 0,000407$ ). При этом различия в уровнях содержания кальцидиола в группах с наличием и отсутствием симптомов туберкулезной интоксикации были статистически незначимы (критерий Манна–Уитни – 64;  $p > 0,05$ ).

Также статистически незначимыми являлись различия в содержании дефензинов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  между указанными группами (критерий Манна–Уитни для  $\beta_1$  – 61;  $p > 0,05$ ; критерий Манна–Уитни для  $\beta_2$  – 85;  $p > 0,05$ ).

### Выводы

1. Дефицит кальцидиола выявлен у 71,5% (20 из 28) детей и подростков, больных ТБ органов дыхания.

2. Установлено статистически значимое различие уровня кальцидиола и дефензинов  $\beta_1$  в группах впервые выявленных больных и больных, поступивших на повторный курс лечения (критерий Манна–Уитни 25 (ОН) D – 48;  $p < 0,05$ ; критерий Манна–Уитни ( $\beta_1$ ) – 25;  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о нарушении функционирования одного из компонентов врожденного неспецифического иммунитета, представленного цитолитическими молекулами, при длительно текущем ТБ органов дыхания.

---

ДЛЯ ЗАМЕТОК

---