



Центральный  
научно-исследовательский институт  
туберкулеза

*Вестник*  
**ЦНИИТ**

Журнал основан в 2017 году  
Выходит 4 раза в год

---

Том 7, № 2 (23), 2023

---

Central TB Research Institute

**CTRI**  
*Bulletin*

Established in 2017  
Four issues per year

МОСКВА MOSCOW  
2023

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 Том 7, № 2 (23), 2023

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 20.05.2023	Подписано в печать 26.06.2023	Дата выхода в свет 30.06.2023	Формат 60 × 88 <sup>1</sup> / <sub>8</sub>
Цифровая печать	Усл. печ. л. 14,0	Уч.-изд. л. 14,0	Бум. л. 7,0
Тираж 70 экз.	Заказ № 392-06/23	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

## CONTENTS

## Юбилей

## Jubilee

К юбилею Зои Сергеевны Земсковой 5 To the anniversary of Zoya Sergeevna Zemskova

## Обзоры

## Reviews

- Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э.*  
Стратегия лечения микобактериоза легких: проблема лекарственной резистентности 6  
*Zaytseva A.S., Stepanyan I.E., Shmelev E.I., Ergeshov A.E.*  
Treatment strategy for pulmonary mycobacteriosis: the challenge of drug resistance
- Гордеева О.М., Гергерт В.Я., Карпина Н.Л.*  
Изучение цитокинового профиля у больных хронической болезнью почек 5-й стадии и туберкулезом 22  
*Gordeeva O.M., Gergert V.Ya., Karpina N.L.*  
Cytokine profiles in patients with stage 5 chronic kidney disease and TB

## Оригинальные статьи

## Original Articles

- Кононец А.С., Янченко О.В., Сафонова С.Г., Бурыхин В.С., Стерликов С.А., Ильинцев Е.В.*  
Борьба с туберкулезом в местах лишения свободы: исторические аспекты и современное состояние 31  
*Kononets A.S., Yanchenko O.V., Safonova S.G., Burykhin V.S., Sterlikov S.A., Ilyintsev E.V.*  
TB control in prisons: the historical aspects and the current state
- Осинцева И.Ю., Лузина Н.В., Пьянзова Т.В.*  
Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции 44  
*Osintseva I.Yu., Luzina N.V., Pyanzova T.V.*  
The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiological situation of tuberculosis in a region with high prevalence of HIV infection
- Шабалина И.Ю., Чесалина Я.О., Тарасов Р.В., Борисова А.Ю., Зайцева А.С., Амансахедов Р.Б.*  
Значение компьютерно-томографического исследования при выполнении навигационных бронхобиопсий в дифференциальной диагностике периферических образований легких 52  
*Shabalina I.Yu., Chesalina Ya.O., Tarasov R.V., Borisova A.Yu., Zaytseva A.S., Amansakhedov R.B.*  
The role of computed tomography studies in navigation bronchoscopy for differential diagnosis of peripheral pulmonary lesions
- Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Крушинская Е.А., Пискунова О.А., Полуктлова Ф.Г.*  
К вопросу о сокращении длительности лечения туберкулеза органов дыхания у подростков при получении теста лекарственной чувствительности на этапе химиотерапии 67  
*Ovsyankina E.S., Panova L.V., Krushinskaya E.A., Piskunova O.A., Poluektova F.G.*  
On the question of reduced duration of pulmonary TB treatment in adolescents with drug susceptibility determination during treatment
- Тарасов Р.В., Лепеха Л.Н., Багиров М.А.*  
Эффективность лечения легочных грыж с использованием сетчатого импланта у больных, перенесших пневмонэктомию по поводу туберкулеза 73  
*Tarasov R.V., Lepekha L.N., Bagirov M.A.*  
Effectiveness of treatment for lung hernias using a polymeric mesh implant in patients after pneumonectomy due to TB

Тихонская А.Н., Макарьянц Н.Н.,  
Шергина Е.А., Эргешов А.Э.

Саркоидоз и COVID-19:  
опыт ФГБНУ «ЦНИИТ»

83

Tikhonskaya A.N., Makaryants N.N.,  
Shergina E.A., Ergeshov A.E.

Sarcoidosis and COVID-19: experience  
of the Central TB Research Institute

## Клинические наблюдения

Чумоватов Н.В., Комиссарова О.Г.,  
Бобина О.О., Маликова О.Г.

Эффективность укороченного режима  
химиотерапии с включением даламанида  
и применением оперативного лечения у пациента  
с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

91

## Clinical Cases

Chumovатов N.V., Komissarova O.G.,  
Bobina O.O., Malikova O.G.

Effectiveness of the shortened  
delamanid-containing chemotherapy  
regimen with surgical intervention  
in a patient with drug-resistant pulmonary TB

Стрельцов В.В., Чумоватов Н.В., Харитонов Н.Ю.

Комплексная реабилитация  
больного туберкулезом легких  
с тревожным расстройством

99

Streltsov V.V., Chumovатов N.V., Kharitonova N.Yu.

Comprehensive rehabilitation of a patient  
with pulmonary tuberculosis  
and anxiety disorder

## Некролог

Памяти Виты Петровны Чукановой

109

## Obituary

In memory of Vita Petrovna Chukanova

Правила для авторов

110

Author Guidelines

## Юбилей

### К ЮБИЛЕЮ ЗОИ СЕРГЕЕВНЫ ЗЕМСКОЙ



**13** мая 2023 г. исполнилось 90 лет Зое Сергеевне Земсковой – старейшему сотруднику нашего института, выдающемуся фтизиопатологу, доктору медицинских наук, профессору, лауреату Государственной премии СССР по науке.

Зоя Сергеевна родилась в 1933 г. в фабричном поселке «Красный ткач» Клинского района Московской области в семье служащих. В 1951 г. она с золотой медалью окончила среднюю школу и поступила во 2-й МГМИ им. Н.И. Пирогова, который окончила с отличием в 1957 г. Во время учебы в институте Зоя Сергеевна проявила интерес к патологической анатомии, что и определило ее дальнейший профессиональный путь.

Первого сентября 1957 г. З.С. Земскова поступила в ординатуру при Центральном НИИ туберкулеза АМН СССР, в котором проработала 53 года – до 2010 г., пройдя путь от ординатора до профессора, ведущего научного сотрудника. Под руководством выдающегося ученого и наставника, профессора Валентины Ильиничны Пузик, Зоя Сергеевна стала продолжательницей традиций отечественной школы фтизиопатологов, заложенных профессором В.Г. Штефко.

Все годы работы в ЦНИИТ Зоя Сергеевна совмещала научно-исследовательскую работу с педагогической и практической, она – врач-патологоанатом высшей квалификации.

В 1963 г. Зоя Сергеевна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Патоморфология туберкулеза, вызванного фтивазидоустойчивыми микобактериями», в 1976 г. – докторскую диссертацию на тему «Патоморфология туберкулезной инфекции при длительном персистировании измененных форм возбудителя».

З.С. Земскова – соавтор научного открытия «Явление L-трансформации микобактерий вакцины БЦЖ в организме вакцинированных детей» (приоритет от 19.06.1972 г.), за которое коллективу авторов в 1982 г. была присуждена Государственная премия СССР по науке; автор двух изобретений, более 200 научных публикаций, в том числе монографий: «Саркоидоз» (1982), «Скрыто протекающая туберкулезная инфекция» (1984), «Патологическая анатомия туберкулеза» (1998) и др. В своей монографии «Туберкулез (вклад отечественных ученых XX столетия в развитие фтизиатрии)», опубликованной в 2020 г., Зоя Сергеевна обобщила опыт отечественной патоморфологии туберкулеза XX века и обозначила основные проблемы и пути развития современной фтизиопатологии.

Под руководством и при консультативной помощи З.С. Земсковой защищены 3 докторские и 15 кандидатских диссертаций.

Выйдя на пенсию в 1988 г., Зоя Сергеевна продолжила работу в лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии до 2010 г. В 2001 г. З.С. Земсковой было присвоено ученое звание профессора.

З.С. Земскова награждена медалями «Ветеран труда» (1987), «В память 850-летия Москвы» (1997), в 1996 г. ей было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Помимо основной работы, Зоя Сергеевна многие годы является членом Московского дома ученых, 35 лет (с 1986 по 2021 г.) играла на скрипке в народном симфоническом оркестре Дома ученых, а в 2010 г. выпустила книгу «Симфонический оркестр им. А.П. Бородина – музыкальное наследие Центрального дома ученых РАН». Зоя Сергеевна ведет активную жизнь, не теряет связи с Институтом, всегда готова прийти на помощь знакомым и незнакомым людям.

От души поздравляем Зою Сергеевну со знаменательной датой и желаем ей сохранения здоровья и созидательной активности.

Руководство и коллектив ФГБНУ «ЦНИИТ»

## Обзоры

# СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ: ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

© 2023 г. Зайцева А.С.<sup>1</sup>, Степанян И.Э.<sup>1</sup>, Шмелев Е.И.<sup>1</sup>, Эргешов А.Э.<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», г. Москва, Россия

Поступила 23.01.2023

Заболевание легких, вызванное нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), является хронической респираторной инфекцией, приводящей к снижению функции легких, ухудшению качества жизни пациента и увеличению смертности. У большинства пациентов с микобактериозом легких (НТМЛ) есть сопутствующие хронические заболевания (бронхоэктазы, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и др.). НТМЛ трудно поддается терапии, так как микобактерии располагаются внутриклеточно в альвеолярных макрофагах, способны образовывать биопленки, что затрудняет проникновение антибактериальных препаратов. Кроме того, лечение НТМЛ длительное и сложное и сопряжено с низкой эффективностью в связи с врожденной или приобретенной устойчивостью микобактерий. В статье изложены современные представления о формировании лекарственной резистентности НТМБ и, как следствие, рефрактерности терапии, а также отражены существующие на сегодняшний день механизмы ее преодоления.

*Ключевые слова:* микобактериоз легких, нетуберкулезные микобактерии, лечение, антибактериальная терапия, резистентность к лекарственным препаратам.

Обзор подготовлен в рамках выполнения темы НИР № 122041100233-3 «Особенности течения различных заболеваний бронхолегочной системы в современных условиях».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-6-21

---

## Reviews

# TREATMENT STRATEGY FOR PULMONARY MYCOBACTERIOSIS: THE CHALLENGE OF DRUG RESISTANCE

Zaytseva A.S.<sup>1</sup>, Stepanyan I.E.<sup>1</sup>, Shmelev E.I.<sup>1</sup>, Ergeshov A.E.<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Submitted as of 23.01.2023

The pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) is a chronic respiratory infection resulting in declining lung function, worsening life quality, and increasing mortality rates. Most patients with pulmonary nontuberculous mycobacteriosis (PNTM) have concomitant chronic diseases (bronchiectatic disease, COPD, diabetes mellitus, etc.) PNTM is a refractory disease as mycobacteria are located intracellularly in alveolar macrophages. Mycobacteria can develop a biofilm, which impedes antibiotic penetration and protects them. Treatment for PNTM is long-term with low effectiveness due to innate or acquired mycobacterial resistance. The article outlines the modern concepts of drug resistance development in NTM, refractoriness of the disease, and the current mechanisms to overcome it.

*Keywords:* pulmonary mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, treatment, antibacterial therapy, drug resistance.

The article was prepared under research topic no. 122041100233-3: "Features of the course of different bronchopulmonary diseases in modern conditions".

---

**Н**етуберкулезный микобактериоз легких (НТМЛ) становится новой глобальной проблемой мирового здравоохранения. За последние десятилетия отмечается стремительный рост заболеваемости, летальности, а также распространенности НТМЛ во всем мире, в том числе в России. Это связано как со «старением» населения, увеличением частоты хронических заболеваний, так и с улучшением методов лабораторной диагностики и с большей осведомленностью врачей [30]. НТМЛ может приводить к снижению функции легких, ухудшению течения сопутствующих хронических заболеваний и качества жизни, а также социальной адаптации населения [7, 64]. Смертность от всех причин у пациентов с НТМЛ в четыре раза выше по сравнению с общей популяцией, независимо от других факторов [22, 50].

В Соединенных Штатах с 2008 по 2015 г. заболеваемость выросла с 4,16 до 6,69 на 100 000 среди женщин и с 12,70 до 18,37 на 100 000 среди лиц в возрасте  $\geq 65$  лет [93], распространенность инфекции ежегодно увеличивается на 2,5–8% и может варьировать в зависимости от региона, пола и этнической принадлежности индивида [4]. В Англии, Уэльсе и Северной Ирландии в период с 2007 по 2012 г. заболеваемость НТМЛ выросла с 5,6 до 7,6 на 100 000 [76]. В Российской Федерации в настоящее время нет официальных данных по распространенности и заболеваемости микобактериозом [1].

В настоящее время идентифицировано более 200 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), и лишь немногие из них способны вызвать развитие тяжелой патологии легких, требующей длительной и сложной терапии антибиотиками широкого спектра действия, в связи с чем НТМЛ остается редким заболеванием [21]. Наиболее клинически значимыми и часто встречаемыми видами среди медленно растущих микобактерий являются *Mycobacterium avium complex* (MAC), среди которых наиболее распространенные *M. intracellulare*, *M. avium* и *M. chimaera*, а также *M. kansasii*. Среди быстрорастущих НТМБ наиболее значимым по распространенности и сложности лечения являются *M. abscessus complex*, включающий 3 подвида *M. abscessus* (*M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* и *M. abscessus* subsp. *bolletii*) [3, 95]. Количество предлагаемых схем ограничено. В качестве основных препаратов для лечения медленно растущих микобактерий рекомендуют назначать макролиды (кларитромицин, азитромицин), этамбутол, рифампицин, амикацин, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Лечение НТМЛ,

вызванного быстрорастущими НТМБ, представляет более сложную задачу и включает назначение препаратов широкого спектра действия, таких как ингибитор-защищенные антибиотики различных групп (цефалоспорины, карбапенемы), макролиды, оксазолидиноны [21]. Предлагаемые схемы лечения должны содержать 3–4 препарата. Оптимальной стратегии лечения пациентов с резистентностью, в том числе к макролидам, не существует. Большинство препаратов, рекомендуемых для лечения НТМЛ, используется для лечения туберкулеза.

Основной целью лечения НТМЛ является достижение стойкой конверсии посева мокроты, а также улучшение клинических, рентгенологических данных пациента [21, 23, 30]. Предлагаемые в настоящее время международными сообществами схемы лечения НТМЛ состоят из комбинации нескольких антибиотиков, принимаемых перорально или вводимых парентерально. Лечение продолжается в течение как минимум 12 месяцев после достижения конверсии посева мокроты. Поскольку переход мокроты в отрицательную обычно занимает 3–6 месяцев, пациент может получать лечение в течение 15–18 месяцев [21, 30].

Под наблюдением на начальном этапе могут находиться пациенты с НТМЛ при отсутствии полостных изменений в легких, при наличии полости лечение необходимо начинать сразу после постановки диагноза, учитывая риск быстрого прогрессирования инфекции и необратимого повреждения легких [21, 30].

По данным проведенных международных исследований, эффективность лечения микобактериоза варьирует от 25 до 65% в зависимости от вида и чувствительности НТМБ к антибактериальным препаратам [23, 91], а в случае выявления макролид-устойчивой микобактерии эффективность лечения также не превышает 70% [56]. Из 118 пациентов, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2018–2021 гг., эффективность лечения была достигнута в 75,4% случаев.

Частота рецидивов НТМЛ, вызванных MAC инфекцией, достигает приблизительно 25–45% [14, 45], причем значительная часть рецидивов обусловлена реинфекцией новыми генотипами из окружающей среды [28, 62].

Длительная многокомпонентная антибактериальная терапия сопряжена с высокими рисками развития серьезных нежелательных реакций и требует тщательной оценки целесообразности ее начала. Если лечение показано, необходимо выбрать комбинацию антибактериальных препаратов, оценить возможную продолжительность их применения и индивидуальную перено-

симость терапии, а также обсудить с пациентом возможные исходы, в частности, неэффективность лечения.

Морфологические характеристики самой микобактерии создают проблемы для успешного лечения. Помимо того, что микобактерии различаются по своей способности вызывать заболевание, каждая из них имеет разные механизмы формирования резистентности к антибактериальным препаратам [33] и связанных с ними результатов лечения. НТМБ являются внутриклеточными микроорганизмами и могут длительное время персистировать в моноцитах и макрофагах, располагаясь внутри мембранных везикул, где они могут беспрепятственно реплицироваться [8]. Это приводит к нарушению апоптоза и аутофагии, макрофаги уже неспособны уничтожить НТМБ, и создается цикл поглощения и высвобождения микобактерии, и, как следствие, хронизации инфекции [19, 26, 27].

Нетуберкулезные микобактерии, включая *M. avium*, способны образовывать биопленки. В окружающей среде биопленки, содержащие НТМБ, можно обнаружить в водопроводных системах, а примеры внутриклеточных ниш включают амёб в воде, что, по данным проведенных исследований, повышает вирулентность микобактерии [80, 81]. У инфицированных людей НТМБ могут образовывать биопленки на альвеолярной стенке и вторгаться в клетки, включая эпителиальные клетки и альвеолярные макрофаги, тем самым обеспечивая себе постоянную внутриклеточную среду обитания [16, 71]. Эта способность снижает восприимчивость к антибиотикам и повышает вирулентность НТМБ [26, 32]. Предполагается, что свойство образовывать биопленки может коррелировать со способностью инвазировать эпителиальные клетки бронхов и создавать условия для перехода в состояние покоя, особенно при недостатке питательных веществ и кислорода, пролонгируя жизнеспособность микобактерий [26]. Исследование, проведенное Ortiz-Pérez et al. (2011), показало, что биопленки устойчивы к амикацину, кларитромицину и ципрофлоксацину [63]. Причем из трех указанных антибиотиков только ципрофлоксацин способен влиять на толщину биопленок, а его комбинация с N-ацетилцистеином характеризовалась более выраженной бактерицидностью [59]. Эти данные требуют дополнительных клинических исследований, так как известна высокая устойчивость НТМБ к ципрофлоксацину.

В дополнение к способности персистировать в макрофагах и образовывать биопленки для микобактерии характерна гидрофобная клеточная оболочка, богатая липидами, полисахаридами,

в том числе гликопептидолипидами, которые делают их непроницаемыми для гидрофильных питательных веществ и устойчивыми к антибиотикам [1, 20].

НТМБ по своей природе устойчивы к широкому спектру антибиотиков, включая большинство препаратов, используемых для лечения туберкулеза [87].

Природная устойчивость, способствующая ограничению проникновения антибактериального препарата внутрь микобактерии, – один из важных факторов неэффективности лечения. Однако лекарственная устойчивость может также быть опосредована генетическими мутациями в бактериальной хромосоме или внехромосомных плазидах, которые наделяют бактерии необратимой способностью выживать под воздействием антибиотиков [40].

Генетические мутации передаются дочерним клеткам, позволяя им продолжать рост в присутствии антибиотиков. Механизмы устойчивости к антибиотикам могут быть обусловлены следующими факторами [12, 86]:

- 1) изменение бактериальных белков-мишеней для антибиотиков;
- 2) разрушение антибиотиков ферментами, вырабатываемыми микобактерией;
- 3) изменение проницаемости мембран (т.е. уменьшение проникновения антибиотиков);
- 4) увеличение эффлюкса антибактериальных препаратов;
- 5) изменение ферментов, активирующих антибиотики;
- 6) активация устойчивых метаболических путей (Blair et al., 2015).

Ингибирование эффлюксных насосов может способствовать восстановлению чувствительности к лекарственным препаратам [69].

Обеспечение эффективного проникновения антибиотиков в легкие к очагу инфекции, в том числе внутриклеточно и в биопленки, является ключевой задачей лечения НТМЛ. Проникновение антибиотиков в легкие определяется характеристиками самих антибиотиков, а также механизмами их доставки. Проникновение антибиотиков измеряется как отношение концентрации препарата в сыворотке к концентрации в эпителиальной выстилающей жидкости (ЭВЖ). Среди антибиотиков существует высокая вариабельность проникновения [17, 70]. Как показали исследования, при пневмонии макролиды и тигециклин имеют относительно хорошее проникновение в ЭВЖ. Оксазолидиноны, фторхинолоны и этамбутол имеют умеренное проникновение, а  $\beta$ -лактамы антибиотики, рифампицин и ванкомицин демонстрируют более низкие

**Таблица.** Проникающая способность антибиотиков в легкие

**Table.** Lung penetrating ability of antibiotics

Антибиотик	$C_{ЭВЖ}/C_{сыв}$ или $AUC_{ЭВЖ}/AUC_{сыв}$
<b>β-лактамы:</b> меропенем	0,28–0,44
<b>Макролиды:</b> азитромицин klarитромицин	5,6–115,56 20,65–303,75
<b>Фторхинолоны:</b> ципрофлоксацин левофлоксацин моксифлоксацин	0–3,04 1,23–4,62 6,54–13,56
<b>Прочие:</b> линезолид этамбутол рифампицин тигекцилин ванкомицин	3,45–12,10 1,22–1,51 0,83–1,70 77,46 0,42–0,91

$C_{ЭВЖ}$  – концентрация антибиотика в жидкости эпителиальной выстилки;  $C_{сыв}$  – концентрация антибиотика в свободной сыворотке;  $AUC_{ЭВЖ}$  – площадь под кривой концентрации антибиотика в жидкости эпителиальной выстилки;  $AUC_{сыв}$  – площадь под кривой концентрации антибиотика в сыворотке

концентрации в ЭВЖ [37]. В табл. представлены данные по проникающей способности антибактериальных препаратов в легкие.

Ограниченное проникновение антибактериальных препаратов требует увеличения дозировки для достижения эффективной концентрации в легких, что может привести к повышенному риску серьезных нежелательных явлений [68, 92]. Многие пациенты не могут безопасно достичь достаточно высоких концентраций для оптимальной эффективности и подвергаются риску отказа от лечения [60].

Устойчивость к антибиотикам является ключевой проблемой в лечении НТМЛ, поскольку у пациентов с резистентным заболеванием отмечена высокая пятилетняя смертность [56, 57].

Устойчивость к макролидам вызывает особую озабоченность, поскольку они являются основой терапии НТМЛ, вызванных MAC и *M. abscessus*. При инфекции, вызванной *M. kansasii*, макролиды выступают в качестве альтернативы изониазиду, а при *M. xenopi* – моксифлоксацину [21]. У MAC резистентность к макролидам может быть результатом мутаций в гене *23S рРНК*, которые препятствуют связыванию макролидов с рибосомами [43]. Оптимальной стратегии лечения пациентов с резистентностью к макролидам не существует. Griffith et al. показали, что при развитии резистентности к макролидам применение хирургиче-

ских методов в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией (амикацин или капреомицин в дополнение к этамбутолу и рифампицину) коррелирует с благоприятными исходами микобактериоза [31]. Также в схему лечения макролид-резистентного микобактериоза предлагают включать изониазид, фторхинолоны, амикацин [33]. Остается неясной эффективность предлагаемых схем лечения НТМЛ, вызванного лекарственно-устойчивыми возбудителями. Morimoto K. et al. сообщили, что у 61% пациентов, продолживших прием кларитромицина после развития резистентности к макролидам, терапия была неэффективной даже после добавления в схему фторхинолонов [57].

Профилактическая терапия (длительный интермиттирующий прием) или монотерапия макролидами при наличии инфекции НТМБ являются факторами риска развития резистентности к этой группе препаратов [43]. В последних рекомендациях по лечению бронхоэктазов до начала длительной терапии макролидами рекомендуют проводить обследования для исключения НТМБ-инфекции [78].

У *M. abscessus* устойчивость к макролидам может быть как врожденной, так и индуцибельной благодаря наличию гена рибосомальной метилтрансферазы *erm41*. У *M. kansasii* устойчивость к рифампицину может быть приобретена через мутации в гене, кодирующем РНК-полимеразу [78]. При выделении *M. abscessus* с индуцибельной устойчивостью к макролидам одни авторы рекомендуют применение макролидов [33], другие предлагают использовать другие антимикробные препараты в соответствии с результатами анализа на чувствительность [21]. Эти различия в подходах обусловлены недостатком клинических исследований, сравнивающих антибактериальных препаратов. В связи с развитием серьезных нежелательных реакций длительная терапия часто представляется невозможной, однако даже при строгих схемах лечения частота неудач остается высокой, что приводит к рецидивам или хронизации инфекции и тяжелым клиническим исходам.

Из-за относительно высоких показателей неэффективности лечения разработка новых схем антибактериальной терапии НТМЛ и поиски новых препаратов являются приоритетной задачей. И в настоящее время исследуется клиническая эффективность новых лекарственных препаратов, разрабатываются новые способы их применения. Поиск новых препаратов для лечения НТМЛ направлен на сокращение продолжительности лечения, что позволит уменьшить частоту

побочных эффектов и улучшить комплаенс с пациентом.

Пациенты с НТМБ-инфекцией срочно нуждаются в более безопасных и эффективных препаратах, применяемых предпочтительно перорально и способных воздействовать на широкий спектр микроорганизмов. Были предложены различные стратегии для решения проблемы поиска, т.е. открытие лекарств *de novo* и перепозиционирование существующих препаратов.

Было проведено несколько исследований новых модифицированных препаратов, экстрактов лекарственных растений, продуктов, полученных из яда животных, фаговых препаратов, которые дали многообещающие результаты [54]. Однако перевод этих исследований из *in vitro* в *in vivo* остается сложной задачей. Изучен механизм ингаляционной доставки лекарств, что обеспечивает высокую концентрацию антибиотиков непосредственно в легких без токсического воздействия на организм хозяина [54].

При ингаляционном способе доставки лекарственного препарата используют липосомы как нейтральные носители, состоящие из мембраноподобных компонентов. Они могут эффективно проникать как в макрофаги, так и в биопленки. Липосомы – это маленькие сферические везикулы, состоящие из фосфолипидного бислоя, которые эффективно инкапсулируют гидрофильные молекулы или секвестрируют гидрофобные лекарства в липидном бислое и обеспечивают систему контролируемого высвобождения [17, 85]. Липосомы широко используются в качестве наноносителей для доставки лекарств. Для них характерна фармакологическая неактивность и способность к самосборке. Обладая способностью доставлять агенты к целевым объектам, сводя к минимуму системное воздействие [17], они осуществляют контролируемое высвобождение лекарственных препаратов, улучшают фармакокинетику и снижают токсичность доставляемых антибиотиков.

Системное введение липосом приводит к их накоплению в ретикуло-эндотелиальной системе, преимущественно в печени, селезенке, легких, почках, костном мозге и лимфатических узлах [58, 75]. Взаимодействуя напрямую с макрофагами в ретикуло-эндотелиальной системе, липосомы способны запускать фагоцитоз. Накопление липосом в ретикулоэндотелиальной системе, широко представленной в легких, позволяет предположить, что прямая доставка антибиотиков, инкапсулированных в липосомы, может оказаться полезной при респираторных

заболеваниях, особенно при инфекции, вызванной внутриклеточными микроорганизмами.

Липосомальные препараты амикацина и ципрофлоксацина продемонстрировали большую способность проникать в биопленки *Pseudomonas aeruginosa* и MAC [52, 94]. В исследовании *in vitro* амикацин, инкапсулированный в липосомы, продемонстрировал эффективное проникновение как в макрофаги, так и в биопленки, инфицированные *M. avium* [94], обеспечив высокую концентрацию препарата в легких, при низкой системной экспозиции [94].

ALIS – это небулизированный липосомальный препарат амикацина, разработанный для снижения системной экспозиции амикацина и способный проникать внутрь клетки, инфицированной MAC. ALIS увеличивает воздействие амикацина в легких по сравнению с внутривенным введением нелипосомального амикацина в 42 раза в тканях, в 69 раз в дыхательных путях и в 274 раза в альвеолярных макрофагах, а также проникает в биопленки MAC *in vitro* [52, 94]. Препарат разрешен к применению в США, Европе, Японии. В 2020 г. он был включен в Международные рекомендации по лечению микобактериоза легких при MAC инфекции в случае отсутствия конверсии мокроты через 6 месяцев комбинированной антибактериальной терапии [21]. На территории Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

Существует долгая история лечения НТМЛ антимиобактериальными препаратами, обычно используемыми для лечения туберкулеза.

В руководствах 2007, 2017 и 2020 гг. по лечению микобактериоза легких рекомендуется трехкомпонентная схема терапии для снижения рисков формирования лекарственной устойчивости, в первую очередь, к амикацину [30, 21].

Появились работы, демонстрирующие, что двухкомпонентная схема лечения (klarитромицин и этамбутол) потенциально может быть лучшим вариантом. Miwa et al. сообщили, что лечение при MAC-инфекции двумя антибактериальными препаратами (klarитромицин и этамбутол) превосходило результаты терапии, включающей три рекомендованных антибиотика (klarитромицин, этамбутол и рифампицин): показатели преобразования культуры мокроты составили 55,0 и 40,6% соответственно [55]. В то же время Kim et al. сообщили, что двухкомпонентная схема, включающая макролид и этамбутол, привела к более высоким показателям микробиологического излечения, чем схема, содержащая макролид и рифампицин [34, 39]. Гипотетически неэффективность схемы klarитромицин и рифампицин можно объяснить снижением уровня

макролида в сыворотке в связи с индукцией ферментов цитохрома р450 под действием рифампицина [90]. При сравнении двух- и трехкомпонентной схемы лечения нежелательные явления, приведшие к отмене препаратов, наблюдались в 26,6 и 37,2% соответственно [55]. Раннее прекращение первоначального лечения (в течение двух месяцев) чаще происходило в группе, где пациенты принимали три рекомендованных антибиотика (31,0%), чем в группе с двухкомпонентной схемой (6,4%) [35].

Важным вопросом при назначении двух препаратов остается риск развития резистентности к макролидам. Два проспективных исследования были проведены у ВИЧ-инфицированных пациентов с подтвержденной МАС, и различий в риске резистентности к макролидам обнаружено не было [10, 29]. Однако требуется проведение больших рандомизированных исследований для оценки эффективности двухкомпонентной схемы лечения и рисков формирования устойчивости макролидов при данной терапии.

В настоящее время в поисках «новых» схем лечения оценивается возможность применения препаратов, используемых для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, в частности, бедаквилина, деламанида.

Бедаквилин используется в качестве нового терапевтического препарата для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [5, 13]. Хотя бедаквилин менее активен в отношении НТМБ по сравнению с *M. tuberculosis*, тем не менее *in vitro* препарат продемонстрировал бактериостатическую активность в отношении МАС и *M. abscessus* [15, 89]. Из-за лекарственного взаимодействия бедаквилин не следует использовать с рифампицином [83]. Препарат обладает антагонистическим взаимодействием с кларитромицином в отношении *M. avium*. В настоящее время не выявлено отрицательного взаимодействия бедаквилина и клоfazимина, кроме того, клоfazимин (препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации) замедлил появление резистентности к бедаквилину [72]. Однако это результаты лишь небольшой серии случаев с ограниченным числом пациентов (6–10 человек), у которых в схему лечения микобактериоза был включен бедаквилин. Несмотря на улучшение симптомов и снижение бактериальной нагрузки, устойчивой конверсии посева после 6 месяцев лечения бедаквилином не наблюдалось [89], также в единичных случаях была отмечена положительная рентгенологическая динамика [67]. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследо-

вание по оценке эффективности и безопасности схем лечения, содержащих бедаквилин, у пациентов с рефрактерной МАС-инфекцией (регистрационный номер исследования: NCT04630145, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04630145>).

Деламанид – новый препарат для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [5, 47]. В одном из исследований сообщалось, что деламанид показал низкую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) против 20 респираторных изолятов МАС [41], другое исследование продемонстрировало, что деламанид показал высокую МИК против НТМ, включая МАС, *in vitro* [38]. Исследований эффективности деламанида против МАС-инфекции *in vivo* не проводилось. По данным проведенных в настоящее время исследований, показано, что большинство клинических изолятов *M. abscessus* устойчивы к деламаниду [38].

Другое исследование *in vitro* показало, что новый противотуберкулезный препарат претоманид подавляет рост *M. tuberculosis*, но обладает слабой активностью в отношении *M. abscessus* [36]. Необходимо провести дополнительные исследования *in vitro* и *in vivo* с целью оценки эффективности и безопасности применения деламанида и претоманида для лечения НТМБ-инфекции.

Клоfazимин был разработан в 1950-х годах и исторически использовался для лечения проказы и, как выяснилось, обладает антибиотической активностью против изолятов *M. abscessus*, хотя данные, подтверждающие его эффективность, ограничены. Несколько исследований *in vitro* показали синергизм клоfazимина с кларитромицином, амикацином, тигециклином и бедаквилином [72, 88], в то же время есть сведения о возможном развитии резистентности к препарату [72]. Данные о клинической эффективности клоfazимина также разнятся, возможно, в связи с недостаточным числом участников проводимых клинических испытаний [51, 61].

Тем не менее современные клинические руководства по лечению микобактериоза легких рекомендуют клоfazимин для лечения макролид-резистентной МАС-инфекции, а также в схеме терапии *M. abscessus*. В настоящее время практическое применение препарата ограничено из-за недоступности во многих странах, в том числе в России [21, 66].

Устойчивость *M. abscessus* к β-лактамам опосредуется выработкой β-лактамаз, которая может быть связана со множеством механизмов, включая хромосомно кодируемую β-лактамазу класса А (BlaMab), которая не ингибируется клавулановой кислотой,

тазобактамом или сульбактамом [79]. Фактически эти ингибиторы  $\beta$ -лактамазы сами являются субстратами мощной BlaMab. В нескольких недавно опубликованных исследованиях была продемонстрирована потенциальная активность недавно разработанных ингибиторов  $\beta$ -лактамаз.

Авибактам – не  $\beta$ -лактаманый ингибитор  $\beta$ -лактамазы, одобренный в комбинации с цефтазидимом для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций. Авибактам, в отличие от клавулановой кислоты и тазобактама, по-видимому, ингибирует BlaMab [24].

Комбинация авибактама с амоксициллином или пиперациллином оказалась эффективной *in vivo* против некоторых штаммов *M. abscessus*. Авибактам *in vitro* и *in vivo* также улучшает действие имипенема, карбапенема, на который BlaMab предположительно не влияет [46].

Релебактам и ваборбактам – другие не  $\beta$ -лактаманые ингибиторы  $\beta$ -лактамаз, недавно одобренные для использования в комбинациях с имипенемом и меропенемом (имипенем-релебактам и меропенем-ваборбактам). Было показано, что релебактам ингибирует BlaMab и делает клинические изоляты *M. abscessus* восприимчивыми к амоксициллину [49]. К сожалению, пока нет клинических исследований по оценке эффективности авибактама, релебактама или ваборбактама в комбинированных схемах для лечения инфекций, вызванных *M. abscessus*. Кроме того, в настоящее время все новые ингибиторы  $\beta$ -лактамаз клинически доступны только в составе лекарственных комбинаций с фиксированным соотношением препаратов и  $\beta$ -лактамов. Поскольку соотношение препаратов и ингибитора  $\beta$ -лактамаз могут быть не оптимальными для лечения *M. abscessus*, клиническое применение этих препаратов может быть затруднено.

Ингибиторы  $\beta$ -лактамаз действуют на различные транспептидазы, необходимые для биосинтеза клеточной стенки бактерий. Сейчас очевидно, что в то время как большинство бактерий используют в основном D, D-транспептидазы (также известные как пенициллин-связывающие белки), микобактерии в значительной степени полагаются на L, D-транспептидазы. При этом в каждой НТМБ существует несколько различных транспептидаз, которые ингибируются различными  $\beta$ -лактамазами. В связи с этим комбинация двух  $\beta$ -лактамаз может оказывать синергический эффект [42]. Авибактам может непосредственно ингибировать L-, D-транспептидазы [25], что может объяснить эффективность имипенема/авибактама по сравнению с имипенемом/циластатином. Несколько комбинаций двойных  $\beta$ -лактамаз показали синергизм *in vitro* против клинических

изолятов *M. abscessus* [82]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют клинические испытания применения двух  $\beta$ -лактамаз при лечении *M. abscessus*.

В настоящее время разрабатывается несколько новых подходов к лечению НТМЛ в дополнение к проводимой антибактериальной терапии или в качестве альтернативы их использования для пациентов с серьезными нежелательными реакциями в результате медикаментозного лечения или в случае тотальной устойчивости НТМБ к препаратам.

Оксид азота (NO) вырабатывается эндогенно и играет важную роль в защитной реакции организма против бактериальной инфекции [73]. NO обладает антимикробными свойствами в отношении различных микроорганизмов, включая бактерии, грибки, а также паразитов [73], воздействует на сформированные биопленки [6]. К сожалению, NO имеет ограниченный терапевтический эффект при инфекции *M. tuberculosis* [48]. Тем не менее в проспективном исследовании у девяти пациентов с муковисцидозом, инфицированных *M. abscessus*, применение ингаляций NO продемонстрировало улучшение показателей форсированного объема выдоха за первую секунду и увеличение дистанции шестиминутной ходьбы, а также снижение бактериальной нагрузки [11]. Исследования *in vitro* показали значительную антибактериальную активность против *M. abscessus*, перфузии NO в сочетании с клофазимином и амикацином [18]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности NO против инфекции *M. abscessus* в составе комбинированной терапии, а также для определения его способности воздействовать на НТМБ, находящиеся в биопленках и внутри альвеолярных макрофагов.

Одним из кандидатов для повышения эффективности лечения НТМЛ потенциально является гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), способствующий активации макрофагов. Ингаляция ГМ-КСФ может повысить защитные механизмы организма против *M. abscessus* [44]. Исследование по изучению его влияния на *M. abscessus* (ENCORE) было прекращено в 2021 г. из-за ограничений, связанных с COVID-19, а другое исследование (OPTIMA) было завершено в 2020 г., причем первоначальные результаты показали, что у пациентов с тяжелой формой заболевания ингаляционный ГМ-КСФ существенно не улучшил показатели конверсии культур, хотя наблюдалось незначительное снижение бактериальной нагрузки (регистрационный номер испытаний: NCT03597347 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

NCT03597347; NCT03421743 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421743>) [84].

Терапия бактериофагами представляет собой еще один потенциально новый подход к лечению НТМЛ [44, 53], в ней используются вирусы, заражающие и нейтрализующие бактерии-инфекторы. Терапевтически бактериофаги привлекательны тем, что они специфичны к возбудителям и безопасны для тканей человека [9]. Сообщение об успешном лечении бактериофагами грамотрицательной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью послужило стимулом для дальнейших исследований и клинических испытаний в этой области [74]. Хотя клинические данные в настоящее время отсутствуют, есть единичные сообщения об эффективности применения комбинированных бактериофагов при лечении диссеминированной микобактериальной инфекции, вызванной *M. abscessus* [53]. Фаговая терапия требует индивидуальной инженерии фагов, а также большой коллекции бактериофагов, доступных только в конкретных исследовательских лабораториях, что делает коммерческое производство непрактичным. Кроме того, возникающая устойчивость фагов может стать проблемой в будущем, особенно при длительном лечении [9].

В настоящее время в стадии разработки находятся несколько новых антибиотиков для лечения НТМЛ. Например, новый бензимидазол продемонстрировал мощную бактериостатическую активность *in vitro* против МАС и *M. kansasii*, при этом значения МИК50 варьировали от 0,25 до 4 мкг/мл для нескольких видов НТМБ [65].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микобактерии являются одними из старейших известных патогенов человека, однако они продолжают наносить серьезный ущерб здоровью людей во всем мире. Инфекции, вызванные микобактериями, требуют сложной и длительной антибактериальной терапии, что создает проблемы для соблюдения врачебных рекомендаций, и тем самым способствуют возникновению устойчивости к лекарственным препаратам.

Для оптимизации лечения микобактериозов необходимо понимание их микробиологии, патогенеза и эпидемиологии. Недавний опрос EMBARC о взглядах пациентов показал, что разработка новых эффективных препаратов с улучшенной переносимостью является настоятельной необходимостью [77]. Кроме всего прочего, необходимы не только новые препараты, но и целенаправленная доставка имеющихся

в настоящее время антибиотиков, а также разработка доклинических моделей, улучшающих оценку кандидатов в лекарственные препараты.

Многие препараты, показавшие хорошие результаты в доклинических исследованиях, не оправдали надежд или потерпели неудачу в клинических испытаниях. Это говорит о необходимости создания дополнительной серии моделей, которые могут воспроизводить аспекты респираторных заболеваний и быть эффективно проверенными для их использования.

В условиях современной тенденции к персонализированной медицине лечение с учетом специфики возбудителя, например, сконструированная фаговая терапия или специально подобранные комбинации лекарств с немедикаментозными методами, может стать ключом к клиническому успеху в терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинов В.И., Гунтупова Л.Д., Макарова М.В. и др. Микобактериозы органов дыхания. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2019;4:32-47.
2. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. М.: МНПЦБТ, 2014, 256 с.
3. Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н. и др. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. Пульмонология. 2022;32(1):95-102. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102
4. Adjemia J., Daniel-Wayman S., Ricotta E. et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Sem Respirat Crit Care Med*. 2018;39:325-335. DOI: 10.1055/s-00381651491
5. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W. et al. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDRTbT. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:821-34.
6. Arora D.P., Hossain S., Xu Y. et al. Nitric Oxide Regulation of Bacterial Biofilms. *Biochemistry*. 2015;54:3717-3728. DOI:10.1021/bi501476n
7. Asakura T., Ishii M., Ishii K. et al. Health-related QOL of elderly patients with pulmonary *M. avium* complex disease in a university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(6):695-703.
8. Awuh J.A., Flo T.H. Molecular basis of mycobacterial survival in macrophages. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:1625-1648. DOI: 10.1007/s00018-016-2422-8
9. Azimi T., Mosadegh M., Nasiri M.J. et al. Phage therapy as a renewed therapeutic approach to mycobacterial infections: A comprehensive review. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2943-2959. DOI: 10.2147/IDR.S218638
10. Benson C.A., Williams P.L., Currier J.S. et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex

- disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1234-1243.
11. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):225-231.
  12. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;(13):42-51. DOI: 10.1038/nrmicro338
  13. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017
  14. Boyle D.P., Zembower T.R., Reddy S. et al. Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1310-7.
  15. Brown-Elliott B.A., Philley J.V., Griffith D.E. et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01798-16. DOI: 10.1128/AAC.01798-16
  16. Chakraborty P., Kumar A. The extracellular matrix of mycobacterial biofilms: could we shorten the treatment of mycobacterial infections? *Microb Cell*. 2019;4:105-122. DOI: 10.15698/mic2019.02.667
  17. Chalmers J.D., van Ingen J., van der Laan R. et al. Liposomal drug delivery to manage nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and other chronic lung infections. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161):210010. DOI: 10.1183/16000617.0010-2021
  18. Chalmers J.D., Balavoine C., Castellotti P.F. et al. European Respiratory Society International Congress, Madrid, 2019: nontuberculous mycobacterial pulmonary disease highlights. *ERJ Open Res*. 2020;6:4.
  19. Chiplunkar S.S., Silva C.A., Bermudez L.E. et al. Characterization of membrane vesicles released by *Mycobacterium avium* in response to environment mimicking the macrophage phagosome. *Future Microbiol*. 2019;14:293-313. DOI: 10.2217/fmb-2018-0249
  20. Claeys T.A., Robinson R.T. The many lives of nontuberculous mycobacteria. *J Bacteriol*. 2018;200:e00739-17. DOI: 10.1128/JB.00739-17
  21. Daley C.L., Iaccarino J.M. Jr, Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.
  22. Diel R., Lipman M., Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):206.
  23. Diel R., Ringshausen F., Richter E. et al. Microbiological and clinical outcomes of treating non-mycobacterial *avium* complex nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;152(1):120-142.
  24. Dubée V., Bernut A., Cortes M. et al.  $\beta$ -Lactamase inhibition by avibactam in *Mycobacterium abscessus*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1051-1058. DOI: 10.1093/jac/dku510
  25. Edoó Z., Iannazzo L., Compain F. et al. Synthesis of Avibactam Derivatives and Activity on  $\beta$ -Lactamases and Peptidoglycan Biosynthesis Enzymes of *Mycobacteria*. *Chemistry*. 2018;24:8081-8086. DOI: 10.1002/chem.201800923
  26. Esteban J., Garcia-Coca M. *Mycobacterium* biofilms. *Front Microbiol*. 2018;8:2651. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02651
  27. Faria S., Joao I., Jordao L. General overview on nontuberculous mycobacteria, biofilms and human infection. *J Pathog*. 2015;2015:809014. DOI: 10.1155/2015/809014
  28. Fujita K., Ito Y., Hirai T. et al. Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:537-41.
  29. Gordin F.M., Sullam P.M., Shafran S.D. et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1080-5.
  30. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
  31. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B. et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:928-34.
  32. Hall C.W., Mah T.F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Micro Rev*. 2017;41:276-301. DOI: 10.1093/femsre/fux010
  33. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl. 2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
  34. Ito Masashi K.Y., Sunaga Noriaki, Maeno Toshitaka. Effective treatment with macrolide and ethambutol for *mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *AME Medical Journal*, 2020;5. DOI: 10.21037/amj-20-66
  35. Ito Y., Miwa S., Shirai M. et al. Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Respir Med*. 2020;169:106025.
  36. Ji B., Lefrançois S., Robert J. et al. In vitro and in vivo activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against *Mycobacterium ulcerans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1921-1926. DOI: 10.1128/AAC.00052-06
  37. Kiem S., Schentag J.J. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:24-36. DOI: 10.1128/AAC.00133-06
  38. Kim D.H., Jhun B.W., Moon S.M. et al. In vitro Activity of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous *Mycobacteria*, Including Macrolide-Resistant Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63. DOI: 10.1128/AAC.00665-19
  39. Kim H.J., Lee J.S., Kwak N. et al. Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2019;19:212.

40. Kim J.S., Wood T.K. Tolerant, growing cells from nutrient shifts are not persister cells. *mBio*. 2017;8(2):e00354-17. DOI: 10.1128/mBio.00354-17
41. Krieger D., Schonfeld N., Vesenbeckh S. et al. Is delamanid a potential agent in the treatment of diseases caused by *Mycobacterium avium-intracellulare*? *Eur Respir J*. 2016;48:1803-4.
42. Kumar P., Chauhan V., Silva J.R.A. et al. *Mycobacterium abscessus* 1,d-Transpeptidases Are Susceptible to Inactivation by Carbapenems and Cephalosporins but Not Penicillins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00866-17. DOI: 10.1128/AAC.00866-17
43. Kwon Y.S., Daley C.L., Koh W.J. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(9):851-861.
44. Laudone T.W., Garner L., Kam C.W. et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(Suppl 1): S55-S68.
45. Lee B.Y., Kim S., Hong Y. et al. Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2972-7.
46. Lefebvre A.-L., Le Moigne V., Bernut A. et al. Inhibition of the  $\beta$ -Lactamase Bla(Mab) by Avibactam Improves the in vitro and in vivo Efficacy of Imipenem against *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02440-16. DOI: 10.1128/AAC.02440-16
47. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H. et al. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. 2018;111:20-30.
48. Long R., Jones R., Talbot J. et al. Inhaled nitric oxide treatment of patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1209-1212. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1209-1212.2005
49. Lopeman R.C., Harrison J., Rathbone D.L. et al. Effect of Amoxicillin in combination with Imipenem-Relebactam against *Mycobacterium abscessus*. *Sci Rep*. 2020;10:928. DOI: 10.1038/s41598-020-57844-8
50. Marras T.K. Vinnard C., Zhang Q., et al. Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. *Respir Med*. 2018;145:80-88.
51. Martiniano S.L., Wagner B.D., Levin A. et al. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest*. 2017;152(4):800-809.
52. Meers P., Neville M., Malinin V. et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:859-868. DOI: 10.1093/jac/dkn059
53. Meir M., Barkan D. Alternative and experimental therapies of mycobacterium abscessus infections. *Int J Mol Sci*. 16;21(18):6793. DOI: 10.3390/ijms21186793
54. Millar B.C., Moore J.E. Antimycobacterial strategies to evade antimicrobial resistance in the nontuberculous mycobacteria. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8:7-21. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy\_153\_18
55. Miwa S., Shirai M., Toyoshima M. et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:23-9.
56. Moon S.M., Park H.Y., Kim S.Y. et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6758-6765.
57. Morimoto K., Namkoong H., Hasegawa N. et al. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1904-11.
58. Mossalam M., Dixon A.S., Lim C.S. Controlled subcellular delivery to optimize therapeutic effect. *Ther Deliv*. 2010;1:169-193. DOI: 10.4155/tde.10.8
59. Munoz-Egea M.C., Garcia-Pedrazuela M., Mahillo-Fernandez I. et al. Effect of antibiotics and antibiofilm agents in the ultrastructure and development of biofilms developed by nonpigmented rapidly growing mycobacteria. *Microb Drug Resist*. 2016;22:1-6. DOI: 10.1089/mdr.2015.0124
60. Najmeddin F., Shahrami B., Azadbakht S. et al. Evaluation of epithelial lining fluid concentration of amikacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2020;35:400-404. DOI: 10.1177/0885066618754784
61. Nasiri M.J., Calcagno T., Hosseini S.S. et al. Role of clofazimine in treatment of *Mycobacterium avium* complex. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:638306. DOI: 10.3389/fmed.2021.638306.
62. Nishiuchi Y., Maekura R., Kitada S. et al. The recovery of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. *Clin Infect Dis*. 2007;45:347-51.
63. Ortiz-Perez A., Martin-de-Hijas N., Alonso-Rodriguez N. et al. Importance of antibiotic penetration in the antimicrobial resistance of biofilm formed by non-pigmented rapidly growing mycobacteria against amikacin, ciprofloxacin and clarithromycin. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:79-84. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.08.016
64. Park H.Y., Jeong B.H., Chon H.R. et al. Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest*. 2016;150(6):1222-1232. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.005
65. Pennings L.J., Ruth M.M., Wertheim H.F.L. et al. The benzimidazole SPR719 shows promising concentration-dependent activity and synergy against nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02469-20. DOI: 10.1128/AAC.02469-20
66. Pfaeffle H.O.I., Alameer R.M., Marshall M.H. et al. Clofazimine for treatment of multidrug-resistant nontuberculous mycobacteria. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;70:102058.
67. Philley J.V., Wallace R.Jr., Benwill J.L. et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest*. 2015;148:499-506.
68. Raaijmakers J., Schildkraut J.A., Hoefsloot W. et al. The role of amikacin in the treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(15):1961-1974.

69. Rodrigues L., Sampaio D., Couto I. et al. The role of efflux pumps in macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):529-533.
70. Rodvold K.A., Hope W.W., Boyd S.E. Considerations for effect site pharmacokinetics to estimate drug exposure: concentrations of antibiotics in the lung. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;36:114-123. DOI: 10.1016/j.coph.2017.09.019
71. Rose S.J., Bermudez L.E. *Mycobacterium avium* biofilm attenuates mononuclear phagocyte function by triggering hyperstimulation and apoptosis during early infection. *Infect Immun*. 2014;82:405-412. DOI: 10.1128/IAI.00820-13
72. Ruth M.M., Sangen J.J.N., Remmers K. et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant nontuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:935-43.
73. Schairer D.O., Chouake J.S., Nosanchuk J.D. et al. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Virulence*. 2012;3:271-279. DOI: 10.4161/viru.20328
74. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J. et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00954-17. DOI: 10.1128/AAC.00954-17
75. Sercombe L., Veerati T., Moheimani F. et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6:286. DOI: 10.3389/fphar.2015.00286
76. Shah N.M., Davidson J.A., Anderson L.F. et al. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC Infect Dis*. 2016;16:195. DOI: 10.1186/s12879-016-1521-3
77. Shteinberg M., Boyd J., Aliberti S. et al. What is important for people with nontuberculous mycobacterial disease? An EMBARC-ELF patient survey. *ERJ Open Res*. 15;7(1):00807-2020. DOI: 10.1183/23120541.00807-2020
78. Smith D., Du Rand I., Addy C.L. et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax*. 2020;75(5):370-404.
79. Soroka D., Dubée V., Soulier-Escrihuela O. et al. Characterization of broad-spectrum *Mycobacterium abscessus* class A  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2013;69:691-696. DOI: 10.1093/jac/dkt410
80. Sousa S., Bandeira M., Carvalho P.A. et al. Nontuberculous mycobacteria pathogenesis and biofilm assembly. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(1):36-43.
81. Sousa S., Borges V., Joao I. et al. Nontuberculous mycobacteria persistence in a cell model mimicking alveolar macrophages. *Microorganisms*. 2019;26;7(5):113. DOI: 10.3390/microorganisms7050113
82. Story-Roller E., Maggioncalda E.C., Lamichhane G. Select  $\beta$ -Lactam Combinations Exhibit Synergy against *Mycobacterium abscessus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;27;63(4):e02613-18. DOI: 10.1128/AAC.02613-18
83. Svensson E.M., Murray S., Karlsson M.O. et al. Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1106-14.
84. Thomson R., Waterer G., Loebinger M. et al. Use of inhaled GM-CSF in treatment-refractory NTM infection. An open-label, exploratory clinical trial. Presented at European Respiratory Society Congress (virtual); 2021; Abstract 537144
85. van der Laan R., Snabilié A., Obradovic M. Meeting the challenges of NTM-PD from the perspective of the organism and the disease process: innovations in drug development and delivery. *Respir Res*. 2022;24;23(1):376. DOI: 10.1186/s12931-022-02299-w
86. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D. et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012;15:149-161. DOI: 10.1016/j.drug.2012.04.001
87. van Ingen J., Kuijper E.J. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol*. 2014;9:1095-1110. DOI: 10.2217/fmb.14.60-62
88. van Ingen J., Totten S.E., Helstrom N.K. et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6324-6327. DOI: 10.1128/AAC.01505-12
89. Vesenbeckh S., Schonfeld N., Krieger D. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1601969. DOI: 10.1183/13993003.01969-2016
90. Wallace R. Jr, Brown B.A., Griffith D.E. et al. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium*-M. intracellulare infection. *J Infect Dis*. 1995;171:747-50.
91. Wallace R. Jr, Brown-Elliott B.A., McNulty S. et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. *Chest*. 2014;146(2):276-282.
92. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T. et al. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):581-632.
93. Winthrop K.L., Marras T.K., Adjemian J. et al. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a large U.S. managed care health plan, 2008–2015. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:178-185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201804-236OC
94. Zhang J., Leifer F., Rose S. et al. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. *Front Microbiol*. 2018;16;9:915. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00915
95. Zweijpfenning S.M.H., van Ingen J.V., Hoefsloot W. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):336-342.

## REFERENCES

- Litvinov V.I., Guntupova L.D., Makarova M.V. et al. Pulmonary mycobacterioses. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolovaniya*. 2019;4:32-47. (In Russ.)
- Nontuberculous mycobacteria, mycobacterioses. Ed. by V.I. Litvinov, E.M. Bogorodskaya, S.E. Borisov. Moscow, 2014, 256 p. (In Russ.)
- Shmelev E.I., Zaytseva A.S., Makaryants N.N. et al. Experience in the management of nontuberculous mycobacteriosis patients. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):95-102. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102
- Adjemian J., Daniel-Wayman S., Ricotta E. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis. *Sem Respirat Crit Care Med*. 2018;39:325-335. DOI: 10.1055/s-00381651491
- Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W. et al. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:821-834.
- Arora D.P., Hossain S., Xu Y. et al. Nitric Oxide regulation of bacterial biofilms. *Biochemistry*. 2015;54:3717-3728. DOI: 10.1021/bi501476n
- Asakura T., Ishii M., Ishii K. et al. Health-related QOL of elderly patients with pulmonary *M. avium* complex disease in a university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(6):695-703.
- Awuh J.A., Flo T.H. Molecular basis of mycobacterial survival in macrophages. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74:1625-1648. DOI: 10.1007/s00018-016-2422-8
- Azimi T., Mosadegh M., Nasiri M.J. et al. Phage therapy as a renewed therapeutic approach to mycobacterial infections: A comprehensive review. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2943-2959. DOI: 10.2147/IDR.S218638
- Benson C.A., Williams P.L., Currier J.S. et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1234-1243.
- Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J Cyst Fibr*. 2020;19(2):225-231.
- Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;(13):42-51. DOI: 10.1038/nrmicro338
- Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017
- Boyle D.P., Zembower T.R., Reddy S. et al. Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1310-7.
- Brown-Elliott B.A., Philley J.V., Griffith D.E. et al. In vitro susceptibility testing of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01798-16. DOI: 10.1128/AAC.01798-16
- Chakraborty P., Kumar A. The extracellular matrix of mycobacterial biofilms: could we shorten the treatment of mycobacterial infections? *Microb Cell*. 2019;4:105-122. DOI: 10.15698/mic2019.02.667
- Chalmers J.D., van Ingen J., van der Laan R. et al. Liposomal drug delivery to manage nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and other chronic lung infections. *Eur Respir Rev*. 2021;30(161):210010. DOI: 10.1183/16000617.0010-2021
- Chalmers J.D., Balavoine C., Castellotti P.F. et al. European Respiratory Society International Congress, Madrid, 2019: nontuberculous mycobacterial pulmonary disease highlights. *ERJ Open Res*. 2020;6:4.
- Chiplunkar S.S., Silva C.A., Bermudez L.E. et al. Characterization of membrane vesicles released by *Mycobacterium avium* in response to environment mimicking the macrophage phagosome. *Future Microbiol*. 2019;14:293-313. DOI: 10.2217/fmb-2018-0249
- Claeys T.A., Robinson R.T. The many lives of nontuberculous mycobacteria. *J. Bacteriol*. 2018;200:e00739-17. DOI: 10.1128/JB.00739-17
- Daley C.L., Iaccarino J.M. Jr, Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.
- Diel R., Lipman M., Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):206.
- Diel R., Ringshausen F., Richter E. et al. Microbiological and clinical outcomes of treating non-mycobacterial *avium* complex nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;152(1):120-142.
- Dubée V., Bernut A., Cortes M. et al.  $\beta$ -Lactamase inhibition by avibactam in *Mycobacterium abscessus*. *J. Antimicrob. Chemother*. 2015;70:1051-1058. DOI: 10.1093/jac/dku510
- Edoo Z., Iannazzo L., Compain F. et al. Synthesis of avibactam derivatives and activity on  $\beta$ -lactamases and peptidoglycan biosynthesis enzymes of mycobacteria. *Chemistry*. 2018;24:8081-8086. DOI: 10.1002/chem.201800923
- Esteban J., Garcia-Coca M. Mycobacterium biofilms. *Front Microbiol*. 2018;8:2651. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02651
- Faria S., Joao I., Jordao L. General overview on nontuberculous mycobacteria, biofilms and human infection. *J Pathog*. 2015;2015:809014. DOI: 10.1155/2015/809014
- Fujita K., Ito Y., Hirai T. et al. Genetic relatedness of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:537-41.
- Gordin F.M., Sullam P.M., Shafran S.D. et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1080-5.
- Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treat-

- ment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
31. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B. et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:928-34.
  32. Hall C.W., Mah T.F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Micro Rev*. 2017;41:276-301. DOI: 10.1093/femsre/fux010
  33. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl. 2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
  34. Ito Masashi K.Y., Sunaga Noriaki, Maeno Toshitaka. Effective treatment with macrolide and ethambutol for *mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *AME Medical Journal*, 2020;5. DOI: 0.21037/amj-20-66
  35. Ito Y., Miwa S., Shirai M. et al. Macrolide resistant *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease following clarithromycin and ethambutol combination therapy. *Respir Med*. 2020;169:106025.
  36. Ji B., Lefrançois S., Robert J. et al. In vitro and in vivo activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against *Mycobacterium ulcerans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1921-1926. DOI: 10.1128/AAC.00052-06
  37. Kiem S., Schentag J.J. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2008;52:24-36. DOI: 10.1128/AAC.00133-06
  38. Kim D.H., Jhun B.W., Moon S.M. et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63. DOI: 10.1128/AAC.00665-19
  39. Kim H.J., Lee J.S., Kwak N. et al. Role of ethambutol and rifampicin in the treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *BMC Pulm. Med*. 2019;19:212.
  40. Kim J.S., Wood T.K. Tolerant, growing cells from nutrient shifts are not persister cells. *mBio*. 2017;8(2):e00354-17. DOI: 10.1128/mBio.00354-17
  41. Krieger D., Schonfeld N., Vesenbeckh S. et al. Is delamanid a potential agent in the treatment of diseases caused by *Mycobacterium avium*-intracellulare? *Eur Respir J*. 2016;48:1803-4.
  42. Kumar P., Chauhan V., Silva J.R.A. et al. *Mycobacterium abscessus* I, d-transpeptidases are susceptible to inactivation by carbapenems and cephalosporins but not penicillins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00866-17. DOI: 10.1128/AAC.00866-17
  43. Kwon Y.S., Daley C.L., Koh W.J. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(9):851-861.
  44. Laudone T.W., Garner L., Kam C.W. et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(Suppl 1):S55-S68.
  45. Lee B.Y., Kim S., Hong Y. et al. Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2972-7.
  46. Lefebvre A.-L., Le Moigne V., Bernut A. et al. Inhibition of the  $\beta$ -lactamase BlaMab by avibactam improves the in vitro and in vivo efficacy of imipenem against *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02440-16. DOI: 10.1128/AAC.02440-16
  47. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H. et al. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. 2018;111:20-30.
  48. Long R., Jones R., Talbot J. et al. Inhaled nitric oxide treatment of patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1209-1212. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1209-1212.2005
  49. Lopeman R.C., Harrison J., Rathbone D.L. et al. Effect of amoxicillin in combination with Imipenem-relebactam against *Mycobacterium abscessus*. *Sci Rep*. 2020;10:928. DOI: 10.1038/s41598-020-57844-8
  50. Marras T.K. Vinnard C., Zhang Q., et al. Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. *Respir Med*. 2018;145:80-88.
  51. Martiniano S.L., Wagner B.D., Levin A. et al. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest*. 2017;152(4):800-809.
  52. Meers P., Neville M., Malinin V. et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:859-868. DOI: 10.1093/jac/dkn059
  53. Meir M., Barkan D. Alternative and experimental therapies of mycobacterium abscessus infections. *Int J Mol Sci*. 16;21(18):6793. DOI: 10.3390/ijms21186793
  54. Millar B.C., Moore J.E. Antimycobacterial strategies to evade antimicrobial resistance in the nontuberculous mycobacteria. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8:7-21. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy\_153\_18
  55. Miwa S., Shirai M., Toyoshima M. et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:23-29.
  56. Moon S.M., Park H.Y., Kim S.Y. et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6758-6765.
  57. Morimoto K., Namkoong H., Hasegawa N. et al. Macrolide-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease: analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1904-11.
  58. Mossalam M., Dixon A.S., Lim C.S. Controlled subcellular delivery to optimize therapeutic effect. *Ther Deliv*. 2010;1:169-193. DOI: 10.4155/tde.10.8
  59. Munoz-Egea M.C., Garcia-Pedrazuela M., Mahillo-Fernandez I. et al. Effect of antibiotics and antibiofilm agents in the ultrastructure and development of biofilms developed by nonpigmented rapidly growing mycobacteria. *Microb Drug Resist*. 2016;22:1-6. DOI: 10.1089/mdr.2015.0124

60. Najmeddin F., Shahrami B., Azadbakht S. et al. Evaluation of epithelial lining fluid concentration of amikacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2020;35:400-404. DOI: 10.1177/0885066618754784
61. Nasiri M.J., Calcagno T., Hosseini S.S. et al. Role of clofazimine in treatment of *Mycobacterium avium* complex. *Front Med. (Lausanne).* 2021;8:638306. DOI: 10.3389/fmed.2021.638306.
62. Nishiuchi Y., Maekura R., Kitada S. et al. The recovery of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex (MAC) from the residential bathrooms of patients with pulmonary MAC. *Clin Infect Dis.* 2007;45:347-51.
63. Ortiz-Perez A., Martin-de-Hijas N., Alonso-Rodriguez N. et al. Importance of antibiotic penetration in the antimicrobial resistance of biofilm formed by non-pigmented rapidly growing mycobacteria against amikacin, ciprofloxacin and clarithromycin. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011;29:79-84. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.08.016
64. Park H.Y., Jeong B.H., Chon H.R. et al. Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest.* 2016;150(6):1222-1232. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.005.
65. Pennings L.J., Ruth M.M., Wertheim H.F.L. et al. The benzimidazole SPR719 shows promising concentration-dependent activity and synergy against nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;18;65(4):e02469-20. DOI: 10.1128/AAC.02469-20
66. Pfaeffle H.O.I., Alameer R.M., Marshall M.H. et al. Clofazimine for treatment of multidrug-resistant nontuberculous mycobacteria. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;70:102058.
67. Philley J.V., Wallace Jr R.J., Benwill J.L. et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest.* 2015;148:499-506.
68. Raaijmakers J., Schildkraut J.A., Hoefsloot W. et al. The role of amikacin in the treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(15):1961-1974.
69. Rodrigues L., Sampaio D., Couto I. et al. The role of efflux pumps in macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(6):529-533.
70. Rodvold K.A., Hope W.W., Boyd S.E. Considerations for effect site pharmacokinetics to estimate drug exposure: concentrations of antibiotics in the lung. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;36:114-123. DOI: 10.1016/j.coph.2017.09.019
71. Rose S.J., Bermudez L.E. *Mycobacterium avium* biofilm attenuates mononuclear phagocyte function by triggering hyperstimulation and apoptosis during early infection. *Infect Immun.* 2014;82:405-412. DOI: 10.1128/IAI.00820-13
72. Ruth M.M., Sangen J.J.N., Remmers K. et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant nontuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:935-943.
73. Schairer D.O., Chouake J.S., Nosanchuk J.D. et al. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Virulence.* 2012;3:271-279. DOI: 10.4161/viru.20328
74. Schooley R.T., Biswas B., Gill J.J. et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00954-17. DOI: 10.1128/AAC.00954-17
75. Sercombe L., Veerati T., Moheimani F. et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015;6:286. DOI: 10.3389/fphar.2015.00286
76. Shah N.M., Davidson J.A., Anderson L.F. et al. Pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC Infect Dis.* 2016;16:195. DOI: 10.1186/s12879-016-1521-3
77. Shteinberg M., Boyd J., Aliberti S. et al. What is important for people with nontuberculous mycobacterial disease? An EMBARC-ELF patient survey. *ERJ Open Res.* 15;7(1):00807-2020. DOI: 10.1183/23120541.00807-2020
78. Smith D., Du Rand I., Addy C.L. et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax.* 2020;75(5):370-404.
79. Soroka D., Dubée V., Soulier-Escrihuela O. et al. Characterization of broad-spectrum *Mycobacterium abscessus* class A  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2013;69:691-696. DOI: 10.1093/jac/dkt410
80. Sousa S., Bandeira M., Carvalho P.A. et al. Nontuberculous mycobacteria pathogenesis and biofilm assembly. *Int J Mycobacteriol.* 2015;4(1):36-43.
81. Sousa S., Borges V., Joao I. et al. Nontuberculous mycobacteria persistence in a cell model mimicking alveolar macrophages. *Microorganisms.* 2019;26;7(5):113. DOI: 10.3390/microorganisms7050113
82. Story-Roller E., Maggioncalda E.C., Lamichhane G. Select  $\beta$ -lactam combinations exhibit synergy against *Mycobacterium abscessus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;27;63(4):e02613-18. DOI: 10.1128/AAC.02613-18
83. Svensson E.M., Murray S., Karlsson M.O. et al. Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1106-14.
84. Thomson R., Waterer G., Loebinger M. et al. Use of inhaled GM-CSF in treatment-refractory NTM infection. An open-label, exploratory clinical trial. Presented at European Respiratory Society Congress (virtual); 2021; Abstract 537144.
85. van der Laan R., Snabilić A., Obradovic M. Meeting the challenges of NTM-PD from the perspective of the organism and the disease process: innovations in drug development and delivery. *Respir Res* 2022;24;23(1):376. DOI: 10.1186/s12931-022-02299-w
86. van Ingen J., Boeree M.J., van Soolingen D. et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat.* 2012;15:149-161. DOI: 10.1016/j.drug.2012.04.001
87. van Ingen J., Kuijper E.J. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol.* 2014;9:1095-1110. DOI: 10.2217/fmb.14.60-62

88. van Ingen J., Totten S.E., Helstrom N.K. et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6324-6327. DOI: 10.1128/AAC.01505-12
89. Vesenbeckh S., Schonfeld N., Krieger D. et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of *M. intracellulare* and *M. avium* infections. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1601969. DOI: 10.1183/13993003.01969-2016
90. Wallace R.J. Jr, Brown B.A., Griffith D.E. et al. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium-M. intracellulare* infection. *J Infect Dis.* 1995;171:747-750.
91. Wallace R.J. Jr, Brown-Elliott B.A., McNulty S. et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest.* 2014;146(2):276-282.
92. Wenzler E., Fraidenburg D.R., Scardina T. et al. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):581-632.
93. Winthrop K.L., Marras T.K., Adjemian J. et al. Incidence and prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in a large U.S. managed care health plan, 2008–2015. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:178-185. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201804-236OC
94. Zhang J., Leifer F., Rose S. et al. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. *Front Microbiol.* 2018;16:9:915. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00915
95. Zweijpfenning S.M.H., van Ingen J.V., Hoefsloot W. Geographic distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens: a systematic review. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(3):336-342.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Зайцева Анна Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник, Центр диагностики и лечения микобактериозов легких  
Тел.: +7 (499) 785-91-29  
E-mail: anyasyls@yandex.ru

Степанян Игорь Эмильевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Центр диагностики и лечения микобактериозов легких  
Тел.: +7 (499) 169-99-51  
E-mail: drstepanyan@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения  
Тел.: +7 (499) 785-91-29  
E-mail: eishmelev@mail.ru

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

ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Эргешов Атаджан Эргешович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «ЦНИИТ», руководитель Центра диагностики и лечения микобактериозов легких, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»  
Тел.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

### FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Anna S. Zaytseva, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Center for Pulmonary Micobacteriosis Diagnosis and Treatment  
Tel.: +7 (499) 785-91-29  
E-mail: anyasyls@yandex.ru

Igor E. Stepanyan, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Center for Pulmonary Micobacteriosis Diagnosis and Treatment  
Tel.: +7 (499) 169-99-51  
E-mail: drstepanyan@mail.ru

*Evgeny I. Shmelev*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher,  
Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporeal Methods  
Tel.: +7 (499) 785-91-29  
E-mail: eishmelev@mail.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

*Atadzhan E. Ergeshov*, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy  
of Sciences, Director, Central TB Research Institute; Center for Pulmonary Micobacteriosis Diagnosis and  
Treatment, Head; Professor, Phthysiology and Pulmonology Department, A.I. Evdokimov Moscow State  
University of Medicine and Dentistry  
Tel.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5-Й СТАДИИ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

© 2023 г. Гордеева О.М., Гергерт В.Я., Карпина Н.Л.

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

Поступила 14.03.2023

В последнее время в выявлении и диагностике туберкулеза (ТБ) широко применяются такие иммунологические тесты, как проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест®), тесты на определение высвобождения гамма интерферона (IFN $\gamma$ ) при специфической стимуляции (IGRA-тесты). Однако многочисленные нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии обуславливают низкую чувствительность в выявлении ТБ при помощи перечисленных тестов (42% и 47% соответственно). Измененное состояние иммунного ответа у больных ХБП 5-й стадии диктует необходимость поиска других биомаркеров туберкулезной инфекции для данной категории больных. В обзоре проведен анализ литературных данных за последние 30 лет о результатах научных исследований цитокинового профиля у больных ХБП 5-й стадии с туберкулезной инфекцией как особой коморбидной группы. В сравнительном аспекте представлены данные об иммунологических исследованиях, проведенных у больных ТБ без уремии, включающие в себя количественное определение цитокинов врожденного иммунитета (отдельные интерлейкины, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и иммуноферментного анализа, а также определение экспрессии генов цитокинов с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Представлены сведения об иммунных нарушениях у больных ХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом. Приведены данные о повышенной концентрации маркеров воспаления у больных на диализе, информация о корреляционной связи длительности диализа и концентрации отдельных цитокинов. Освещенные данные отчетливо объясняют ложно-отрицательные результаты иммунодиагностических тестов на ТБ у больных ХБП. Отражены современные тенденции в поиске биомаркеров туберкулезной инфекции у лиц с ХБП, в том числе получающих заместительную почечную терапию, а также тенденции в поиске маркера активности ТБ и ответа на противотуберкулезную терапию. Несмотря на противоречивые сведения, данные, полученные при исследовании характеристик иммунного ответа больных ХБП 5-й стадии с ТБ, способны, по нашему мнению, обеспечить основу для разработки новых средств выявления и диагностики туберкулезной инфекции у данной категории иммунокомпрометированных больных. Исследования продукции цитокинов у больных ХБП 5-й стадии позволят найти возможность разработки новых диагностических тестов и/или маркеров активности туберкулезной инфекции у данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* туберкулез, хроническая болезнь почек, гемодиализ, цитокины, иммунный ответ.

Обзор литературы подготовлен в рамках выполнения темы НИР № 122041200022-2 «Туберкулез и заболевания органов дыхания – современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-22-30

## CYTOKINE PROFILES IN PATIENTS WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE AND TB

Gordeeva O.M., Gergert V.Ya., Karpina N.L.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 14.03.2023

In the recent years detection and diagnosis of TB has widely involved such immunological tests as the recombinant tuberculosis allergen (RTA) skin test (Diaskintest®) and interferon gamma release assay (IGRA) tests. However, numerous defects of cellular and humoral immunity in patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD) lower sensitivity of the above tests for TB detection (42% and 47% respectively). The altered immune response in stage 5 CKD patients dictates the need for search for other biomarkers of TB infection for this specific category of patients. The review analyzes literature data for the recent 30 years related to scientific research into cytokine profiling in stage 5 CKD patients with TB infection as a specific comorbid group. We have compared data on immunological studies of TB patients without uremia, including quantitative evaluation of innate immunity cytokines (some interleukins, tumor necrosis factor  $\alpha$ ) and enzyme immunoassay, analysis of cytokine gene expression using real-time polymerase chain reaction. The data on immune defects in CKD patients on renal replacement therapy (hemodialysis) are represented. The data on elevated concentrations of inflammation markers in dialysis patients and the information about the correlation between dialysis duration and cytokine concentrations are provided. False negative results of immunological tests for TB in CKD patients are partially explained. The current tendencies in search for TB infection biomarkers in CKD patients, including those on renal replacement therapy, are shown, as well as

the tendencies in search for TB activity markers and responses to TB treatment. Despite the controversial data, we believe that our study of immune responses of stage 5 CKD patients can provide the basis for the development of new tools for detection and diagnosis of TB infection in this immunocompromised group. The study of cytokine production in stage 5 CKD patients provides opportunities for the development of new diagnostic tests and/or markers of TB infection activity in this specific group of patients.

*Keywords: tuberculosis, chronic kidney disease, hemodialysis, cytokines, immune response.*

The work was prepared under research topic no. 122041200022-2: "TB and pulmonary diseases – contemporary multimodal diagnosis and rehabilitation in comorbidities".

**В** последнее время в диагностике ТБ широко применяются такие иммунологические тесты, как проба с АТФ (Диаскинтест®), IGRA-тесты, основанные на определении высвобождения IFN $\gamma$  при специфической стимуляции. Ранее были получены сведения о низкой чувствительности перечисленных тестов в выявлении ТБ у больных ХБП 5-й стадии (в 42% и 47% соответственно), что обуславливает необходимость поиска других подходов к иммунодиагностике ТБ у данной категории пациентов [6].

Установлено, что ряд нарушений, связанных с иммунокомпетентными клетками у пациентов с ХБП 5-й стадии обусловлен преимущественно не изменением числа клеток, но изменением их дифференцировки и функциональных возможностей, таких как продукция хемокинов и цитокинов [20, 24, 42, 45], в связи с чем при разработке новых методов иммунодиагностики ТБ представляется актуальным изучение цитокинового профиля у больных ХБП 5-й стадии и ТБ.

Исследование состояния системы иммунитета при ТБ является особенно актуальным, так как ТБ относится к числу заболеваний, течение и исход которых в значительной степени определяется иммунным статусом больных. Безусловно, приоритет в модуляции функций (в том числе и пролиферативной активности) лимфоцитарных клеток принадлежит регуляторным иммуоцитокинам. Основные цитокины моноцитарно-макрофагального происхождения – интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерфероны (IFN), фактор некроза опухоли (TNF), являются индуцибельными белками, синтезируемыми в ответ на внедрение *M. tuberculosis*, и абсолютно необходимы для осуществления комплекса защитных реакций, направленных на ограничение распространения инфекции.

Внимание ученых к системе цитокинов при ТБ было обращено еще более 30 лет назад. В 1995 г. Гергерт В.Я. и соавт. опубликовали работу со сводными данными исследований тех лет, а также собственными результатами изучения взаимосвязи между развитием ТБ и продукцией IL-1, IL-2, числом IL-2-рецепторов (IL-2-r), продукцией IFN $\gamma$ , TNF, IL-4, IL-6 [4].

Несмотря на сообщения о зависимости продукции IL-1 и клинической картины ТБ, режима питания пациентов, содержания альбумина в сыворотке крови, генетических особенностей, сроков заболевания, единственной установленной оказалась связь между уровнем IL-1 и распространенностью инфильтративных изменений. Сведения о продукции IL-2 у больных ТБ противоречивы. Имеются указания на взаимосвязь продукции IL-2 с содержанием альбумина в сыворотке крови с активностью туберкулезного воспаления, проведением противотуберкулезной терапии [27, 35, 43].

В 2010 г. при изучении продукции отдельных цитокинов было зафиксировано снижение спонтанной продукции IL-1, TNF и IL-2 у больных ТБ легких в период активно развивающегося патологического процесса до начала терапии [3].

В 1989 г. Brown A. et al. было предложено определение уровня растворимых IL-2-г в сыворотке крови больных, как показателя активности ТБ и критерия эффективности противотуберкулезной терапии [18]. В 1991 г. Sarandakou A. et al. было предложено исследование уровня IL-2-г в плевральной жидкости в качестве диагностического критерия туберкулезной этиологии плеврита [39].

Значимая роль в формировании клеточного иммунного ответа отводится интерферонам. По мнению целого ряда авторов, интерфероны являются ключевым фактором в формировании протективного иммунитета при туберкулезной инфекции, так как способны индуцировать дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов и макрофагов, активировать макрофаги и натуральные киллерные клетки, стимулировать экспрессию антигенов гистосовместимости I (IFN $\alpha/\beta$ ) и II (IFN $\gamma$ ) классов [9, 10, 14]. Сведения о снижении продукции IFN $\gamma$  при активном ТБ были получены еще в 1989 г. [27] и подтверждены российскими учеными [4].

В 2011 и 2014 гг. сведения о сниженной продукции сывороточного IFN $\gamma$  при ТБ –  $380 \pm 147,8$  пг/мл ( $490 \pm 54,9$  пг/мл у здоровых) явились основанием для предложения определения уровня сывороточного IFN $\gamma$  в диагностике активного ТБ

в клинической практике. Метод определения индуцированной специфическими антигенами продукции  $IFN\gamma$  в цельной гепаринизированной крови был предложен как способ оценки функциональной способности иммунокомпетентных клеток у больных ТБ [9, 15].

Высокая продукция TNF клетками крови больных активным ТБ и ее снижение в условиях лечения была отмечена неоднократно с 1988 г. зарубежными и отечественными авторами [4, 16, 44].

В то же время Салиной Т.Ю. и Морозовой Т.И. (2013) было показано, что у больных с тяжелым, прогрессирующим и осложненным течением ТБ наблюдается выраженное угнетение индуцированной антигеном цельной вакцины БЦЖ продукции  $IFN\gamma$  и TNF в культурах периферических мононуклеарных клеток и значительное снижение содержания  $IFN\gamma$  в ответ на те же антигены в цельной крови по сравнению с пациентами с благоприятно протекающим ТБ [13].

Исследования Мезенцовой М.В. и соавт. (2011) показали, что у больных с впервые выявленным инфильтративным ТБ легких по сравнению со здоровыми лицами отмечалось снижение в 5 раз титров  $IFN\alpha$  (в 86% наблюдений) и в 1,6 раза титров  $IFN\gamma$  (в 48% наблюдений). Однако необходимо подчеркнуть, что продукция  $IFN\gamma$ , в свою очередь, находится под контролем других цитокинов. При этом IL-2, IL-12, IL-18 усиливают экспрессию  $IFN\gamma$ , а IL-4 и IL-10 ингибируют ее. Известно, что IL-10 угнетает ответ Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа (Th1), в особенности продукцию IL-12 и  $IFN\gamma$ . Избыток IL-10 приводит к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций. На данное соотношение между стимуляторами и ингибиторами протективного иммунитета активно влияют микобактерии [2, 5, 7, 23]. Связывание микобактерий с поверхностной мембраной макрофага приводит к активации промоторной области гена IL-12 и вызывает усиление его продукции. Синтезируемый IL-12 способен усиливать секрецию  $IFN\gamma$  [12]. Согласно данным Мезенцовой М.В. и соавт., в отличие от здоровых лиц, у больных с впервые выявленным ТБ легких были определены достоверные активация транскрипции генов  $IFN\alpha$ , IL-2, IL-18 и угнетение транскрипции генов TNF $\alpha$  и IL-12. В ходе исследования более чем у половины больных (65%) была выявлена экспрессия генов одновременно двух противовоспалительных цитокинов, IL-4 и IL-10, что показало выраженную достоверную активацию иммунного ответа Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Th2) по сравнению со здоровыми. Также было продемонстрировано, что активная экспрессия гена IL-6 коррелирует с замедленной динамикой

рассасывания инфильтратов в легочной ткани и длительным сохранением респираторных жалоб у больных в процессе лечения. Экспрессия гена IL-12 коррелирует с малым объемом инфильтратов в легочной ткани до лечения, экспрессия гена IL-1 $\beta$  – с уменьшением сроков ликвидации интоксикации и респираторных жалоб у больных в процессе лечения [8].

В 2016 г. китайскими учеными был использован мультиплексный иммуноанализ для скрининга образцов плазмы в отношении 20 различных цитокинов и хемокинов. Медианные уровни цитокинов/хемокинов TNF $\alpha$ , IL-6, интерферон- $\gamma$ -индуцируемого белка (IP-10),  $IFN\gamma$  и макрофагального воспалительного протеина-1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) были значительно повышены у пациентов с ТБ. TNF $\alpha$  был предложен как идеальный биомаркер для диагностики ТБ среди всех исследованных хемокинов/цитокинов, в то время как другие факторы (IL-6, IP-10, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и  $IFN\gamma$ ), по мнению авторов, могут лишь потенциально облегчать дифференциальную диагностику ТБ [47].

В 2017 г. были опубликованы результаты большого многоэтапного исследования для выявления и количественного определения маркеров сывороточного белка в качестве биомаркеров активного ТБ легких. Одним из маркеров активного ТБ был указан каллистратин (протеин – ингибитор сериновой протеиназы и белок, связывающий гепарин, локализованный в клетках гладкой мускулатуры сосудов и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов), доказан его более низкий уровень в сыворотке крови больных ТБ по сравнению с сывороткой крови больных с заболеваниями нетуберкулезной этиологии, что вместе с данными от 2013 г. об увеличении уровня каллистратина после 8-недельной интенсивной фазы противотуберкулезной терапии вызвало еще больший интерес к этому белку. Разработанный диагностический набор биомаркеров включал в себя индуцируемую гамма-интерфероном цитоплазматическую форму триптофанил-тРНК-синтетазы (SYWC), каллистратин, комплемент C9, гельсолин, тестикан-2 и альдолазу C. Для диагностики активного ТБ показатели чувствительности и специфичности данного набора биомаркеров были определены как 90% и 80% соответственно [22].

При изучении уровня 70 биомаркеров воспаления у человека IL-6 и IL-1 $\beta$  были заявлены как единственные провоспалительные цитокины, отражающие ответ на лечение ТБ [40].

В исследовании Stek C., Allwood B., Walker N.F. et al. (2018) для TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  была доказана положительная корреляционная связь

с наличием или размером деструкции при легочном туберкулезном процессе, а также снижение уровней  $TNF\alpha$  и  $IL-1\beta$  в плазме крови больных после этиотропного лечения [41].

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования связи уровня провоспалительных цитокинов с тяжестью ТБ легких, а также сравнительного анализа уровней  $IFN\gamma$  и  $TNF\alpha$ ,  $IL-17A$  и  $IL-17F$  и других провоспалительных ( $IL-6$ ,  $IL-12$  и  $IL-1\beta$ ) цитокинов у лиц с ТБ легких, латентным ТБ и здоровых лиц. У больных ТБ легких отмечались значительно более высокие уровни большинства вышеуказанных цитокинов в плазме крови по сравнению с таковыми у лиц с латентным ТБ или здоровыми. У больных ТБ легких с двусторонним поражением или с наличием полостей распада были обнаружены значительно более высокие уровни  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL-17A$ ,  $IL-1\beta$  по сравнению с пациентами с односторонним поражением или без полостей распада. У больных ТБ легких также наблюдалась значительная положительная корреляция между уровнями  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  и  $IL-17A$ , с одной стороны, и бактериальной нагрузкой, сроком прекращения бактериовыделения – с другой. Уровни всех исследованных цитокинов в плазме крови больных ТБ легких значительно снижались после успешной химиотерапии [33].

Таким образом, исследования состояния иммунной системы у больных ТБ легких проводятся довольно длительный период времени, а исследуемый цитокиновый профиль больных ТБ включает в себя количественное определение цитокинов врожденного иммунитета ( $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IFN\alpha$ ,  $IL-8$ ,  $IL-6$ ,  $IL-10$ ) и адаптивного иммунитета ( $IL-2$ ,  $IL-4$ ,  $IFN\gamma$ ) методом ИФА, а также определение экспрессии генов цитокинов с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени [8, 17, 34].

Известно, что при уремии, наряду с нарушением практически всех видов обмена, страдает и иммунологический статус больного. Проведение программного гемодиализа не корригирует такие нарушения клеточного и гуморального иммунитета, как снижение уровня Т- и В-лимфоцитов с уменьшением их функциональной активности, изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности, снижение способности лейкоцитов к хемотаксису, падение бактерицидной активности крови, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов, увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня комплемента, которые ответственны за резистентность к инфекциям [1].

Еще в 1991–1994 гг. были опубликованы результаты исследований, показавшие значимое

увеличение сывороточных концентраций  $IL-6$ ,  $IL-1$  и  $TNF\alpha$  у пациентов с почечной недостаточностью, причем не было выявлено различий между пациентами на диализе и пациентами с претерминальными стадиями почечной недостаточности [29, 37]. В работах 1995–1998 гг. также было показано, что концентрация цитокинов увеличена у больных с уремическим синдромом вне зависимости от того, находятся ли больные на преддиализной стадии, на гемодиализе или на перитонеальном диализе [21, 32]. В других исследованиях увеличение маркеров воспаления было обнаружено в основном у пациентов на диализе [19, 38].

По данным Полякова Д.С. и соавт. (2011), содержание всех исследованных цитокинов в плазме крови больных, находившихся на хроническом гемодиализе, было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $IL-10$ ,  $IL-2$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF),  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ ). При оценке корреляции между уровнем  $IL-2$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ ,  $IL-10$ , GM-CSF,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  и длительностью хронического гемодиализа была обнаружена статистически значимая обратная корреляция между уровнем  $IL-10$  и продолжительностью диализа. Содержание  $IL-10$  снижалось после трех лет диализа до уровня, статистически не различающегося с нормой. С увеличением срока, в течение которого больные подвергались процедуре хронического диализа, уровень  $IL-2$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ , GM-CSF,  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  увеличивался или, по крайней мере, не уменьшался. При этом для остальных цитокинов (кроме  $IL-10$ ) статистически значимой зависимости выявлено не было [11].

В 2021 г. были опубликованы сводные данные о системном воспалительном ответе при ХБП. Выделены несколько маркеров, концентрация которых в крови тесно связана с хронической почечной недостаточностью. Эти маркеры включают в себя накопление в крови следующих провоспалительных цитокинов:  $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$  и  $IL-18$ ; хемокинов:  $IL-8$  (CXCL8),  $IL-34$ ,  $SDF1\alpha$  (CXCL12) (хемокин подсемейства CXC, который у человека закодирован геном CXCL12), MCP-1 (CCL2) (цитокин, относится к группе CC-хемокинов ( $\beta$ -хемокинов, моноцитарный хемотаксический белок-1) и MIP-1 $\beta$  (CCL4) (макрофагальный воспалительный белок-1 $\beta$ ); факторов роста: GM-CSF, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) и фактор роста гепатоцитов (HGF); растворимые формы рецепторов: sTNFR1 и sTNFR2, sCD40L и sCD163 (SR-I3); циклофилин А, как индуктор провоспалительных цитокинов, ангиопоэтиноподобный белок 2 (ANGPTL2), эндокан, тромбо-

модулин и растворимые версии рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1 и 2 (sVEGFR1/2), маркеры эндотелиальной дисфункции [25, 28, 30].

Сложность диагностики ТБ у больных ХБП в терминальной стадии давно известна. Она обусловлена скудным бактериовыделением, нетипичностью рентгенологических симптомов, низкой чувствительностью классических скрининговых иммунологических тестов. В большинстве случаев требуются инвазивные диагностические процедуры. В связи с этим ученые всего мира начали поиск новых биомаркеров туберкулезной инфекции для данного контингента больных. В 2021 г. учеными из Кореи (Park J.Y. et al.) были представлены результаты исследования экспрессии мРНК 9-ти цитокинов и хемокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2R, CXCL9 (хемокиновый мотив CXCL9 лиганд 9, также известный как монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG)), CXCL10 (C-X-C-хемокин 10, IP-10), CXCL11 (индуцированный интерфероном Т-клеточный  $\alpha$ -хемоаттрактант), CCL1 (эотаксин-1, фактор миграции эозинофильных гранулоцитов), GM-CSF и TNF у 113 больных ХБП 5-й стадии с латентной туберкулезной инфекцией, получавших заместительную терапию гемодиализом, с целью выявления диагностического критерия туберкулезной инфекции. Высказано предположение, что ложноотрицательные результаты квантиферонового теста у больных на гемодиализе могут быть обусловлены выявленным снижением экспрессии мРНК IFN $\gamma$ , однако статистически достоверных различий не было получено. При анализе уровня экспрессии CXCL10 среди обследованных больных также не было выявлено достоверных различий, и этот биомаркер был не рекомендован для диагностики ТБ у больных с ХБП 5-й стадии [36]. Это же исследование (Park J.Y. et al.) показало, что уровень CCL11 был значительно выше в группе больных на гемодиализе с латентной туберкулезной инфекцией, чем в контрольной группе лиц на гемодиализе без туберкулезной инфекции. Исследование уровня экспрессии CCL11 было предложено в качестве дополнительного диагностического биомаркера туберкулезной инфекции, особенно у пациентов с ХБП 5-й стадии [36].

В 2014 г. Yang Q. et al. сообщили, что уровень экспрессии мРНК CCL11 увеличивается у больных активным туберкулезом легких в условиях противотуберкулезного лечения [48].

С другой стороны, по данным Won E.-J. et al. (2017), уровень CCL11 не имел значительных различий между группами пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, активным ТБ и здоровыми лицами [46].

Такая противоречивость данных обуславливает необходимость дальнейшего изучения кинетики уровня экспрессии CCL11 при ТБ различной степени активности, в том числе на фоне ХБП 5-й стадии.

Несмотря на имеющиеся сообщения о том, что уровень GM-CSF значительно различается у лиц, инфицированных и неинфицированных микобактериями туберкулеза [46], в исследовании Park J.Y. et al. (2021) значимой разницы уровней экспрессии GM-CSF и TNF- $\alpha$  среди лиц с ХБП 5-й стадии с ТБ и без него, а также по сравнению с группой здоровых лиц без ХБП, выявлено не было [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных показал, что исследования продукции цитокинов у больных ТБ проводятся более 30 лет, среди больных ХБП – более 20 лет. В то же время работ, посвященных изучению особенностей цитокинового профиля у больных ХБП 5-й стадии с туберкулезной инфекцией, на данный момент крайне мало, и полученные в них данные противоречивы. Ранее были получены противоречивые сведения о роли определения уровня экспрессии CCL11 и GM-CSF в качестве биомаркера ТБ у больных ХБП 5-й стадии [36, 46].

По нашему мнению, исследование уровня экспрессии CCL 11 и GM-CSF, уровня IL-1 $\beta$ , IL-5, TNF- $\alpha$ , IL-17A у больных ХБП 5-й стадии с ТБ помогут разработать новые диагностические и/или прогностические критерии риска развития ТБ у данной категории иммунокомпрометированных больных. Исследования продукции цитокинов у больных ХБП 5-й стадии с туберкулезной инфекцией нужны для разработки новых методов диагностики ТБ у данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова С.Г., Прокопенко Е.И. Туберкулез у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2004;6(2):108-116.
2. Бажора Ю.И., Кресюн В.И., Феценко Ю.И. и др. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции. Одесса: 2005; 296 с.
3. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;3:42-50. DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-42-50

4. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Космиади Г.А. и др. Цитокины при туберкулезе. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 1995;(7):33-38.
5. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза. Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М., 2000; с. 18-21.
6. Гордеева О.М., Телепнев М.В., Никитина И.Ю. Применение иммунологических методов в комплексной диагностике туберкулеза у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии. *Вестник ЦНИИТ*. 2019;(S1):55-56. DOI: 10.7868/S2587667819050273
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарства). М.: 2005; 368 с.
8. Мезенцева М.В., Стаханов В.А., Захарова М.В. и др. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1(4):367-372.
9. Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А. Индукция интерферона-гамма антителами микобактерий туберкулеза в образцах цельной крови при туберкулезе легких у подростков. Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всерос. науч.-практ. конф. СПб. 2011:361-362.
10. Мордык А.В., Плеханова М.А. Иммунопатогенез, иммунологическая диагностика, подходы к иммунокоррекции при туберкулезе. Учебно-методическое пособие. Омск: 2011; 140 с.
11. Поляков Д.С., Домашенко О.М., Белобородов П.В. и др. Содержание цитокинов в плазме крови больных, находящихся на хроническом гемодиализе. *Медицинская иммунология*. 2011;13(2-3):211-218.
12. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: 2000; 582 с. ISBN 5-03-003305-X. – ISBN 0-7234-2918-9.
13. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Особенности продукции цитокинов у больных туберкулезом легких. *Клин лабораторная диагностика*. 2013;(3):18-20.
14. Фтизиатрия. Национальное руководство. М.: 2010; 504 с.
15. Яковлева А.А., Мордык А.В. Специфические иммунологические тесты в диагностике туберкулеза гениталий. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(3):207-212. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-3-207-212
16. Barnes P.F., Fong S.J., Brennan P.J. et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol*, 1990;145(1):149-154. DOI: 10.4049/jimmunol.145.1.149
17. Bothamley G.H. New tests for tuberculosis: local immune responses have greater specificity. *Thorax*. 2008;63(1):4-5. DOI: 10.1136/thx.2007.084202
18. Brown A.E., Rieder K.T., Webster H.K. Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1989;139(4):1036-1038. DOI: 10.1164/ajrccm/139.4.1036
19. Cavillon J.M., Poinet J.L., Fitting C., Delons S. Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron*, 1992;60:307-313. DOI: 10.1159/000186770
20. Chou K.J., Fang H.C., Bai K.J. et al. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron*, 2001; 88(2):138-143. DOI: 10.1159/000045974
21. Descamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A.T. et al. Balance between IL-1- beta, TNF- $\alpha$ , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol.*, 1995; 154:882-892.
22. De Groote M.A., Sterling D.G., Hraha T. et al. Discovery and validation of a six-marker serum protein signature for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2017;55:3057-3071. DOI: 10.1128/JCM.00467-17
23. Djoba Siawaya J.F., Bapela N.B., Ronacher K. et al. Differential expression of interleukin-4 (IL-4) and IL-4{delta}2 mRNA, but not transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), TGF- $\beta$ RII, Foxp3, gamma interferon, T-bet, or GATA-3 mRNA, in patients with fast and slow responses to antituberculosis treatment. *Clin Vaccine Immunol*, 2008;15(8):1165-1170. DOI: 10.1128/0014-8171.00084-08
24. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Liakopoulos V. et al. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial*, 2007;20:440-451. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00283.x
25. Erturk I., Yesildal F., Acar R. et al. Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in patients with end-stage renal disease. Associations with laboratory findings, comorbidities, and medications. *Saudi Med J*, 2018;39:586-591, DOI: 10.15537/smj.2018.6.22024
26. Flesch I.E., Kaufmann S.H. Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor. *Infect Immun*, 1990;58(8):2675-7. DOI: 10.1128/iai.58.8.2675-2677.1990
27. Gilardini Montani M.S., Del Gallo F., Lombardi G. et al. Limiting dilution analysis of T cell unresponsiveness to mycobacteria in advanced disseminated tuberculosis. *Med Microbiol Immunol*, 1989;178:235-244. DOI: 10.1007/BF00191058
28. Gusev E., Solomatina L., Zhuravleva Y., Sarapultsev A. The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation. *Int J Mol Sci*, 2021;22:11453. DOI: 10.3390/ijms222111453
29. Herbelin A., Urena P., Nguyen A.T. et al. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 1991;39:954-960. DOI: 10.1038/ki.1991.120
30. Jin K., Vaziri N.D. Elevated plasma cyclophilin A in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: A novel link to systemic inflammation. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11:44-49.
31. Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T. et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998;31:93-100. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9428458
32. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1998;54:236-244. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00981.x
33. Kumar Nathella Pavan, Moideen Kadar, Banurekha Vaithilingam V. et al. Plasma proinflammatory cytokines are markers of disease severity and bacterial burden in pulmonary tuberculosis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019; 6ofz267. DOI: 10.1093/ofid/ofz257
34. Lesnic E. Level of cytokines in patients with pulmonary drug susceptible and resistant tuberculosis. *Moldovan Medical Journal*. 2019;62(1):3-8. DOI: 10.5281/zenodo.2589990

35. Mossman T.R., Coffman R.L. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Advanc Immunol.* 1989;46:111-147. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60652-5
36. Park J.Y., Park S.-B., Park H. et al. Cytokine and chemokine mRNA expressions after Mycobacterium tuberculosis-specific antigen stimulation in whole blood from hemodialysis patients with latent tuberculosis infection. *Diagnostics*, 2021;11:595. DOI: 10.3390/diagnostics11040595
37. Pereira B.J., Shapiro L., King A.J. et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF- $\alpha$  and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994;45:890-896. DOI: 10.1038/ki.1994.117
38. Pereira B.J., Snodgrass B.R., Hogan P.J., King A.J. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 1995;47:603-610. DOI: 10.1038/ki.1995.76
39. Sarandakou A., Poulakis N., Rizos D., Phogas I. Pleural fluid and serum soluble interleukin-2 receptors in pleural effusions. *Anticancer Research.* 1991;11:1365-1368.
40. Sigal G.B., Segal M.R., Mathew A. et al. Biomarkers of tuberculosis severity and treatment effect: a directed screen of 70 host markers in a randomized clinical trial. *eBioMedicine*, 2017;25:112-21.
41. Stek C., Allwood B., Walker N.F. et al. The immune mechanisms of lung parenchymal damage in tuberculosis and the role of host-directed therapy. *Front Microbiol*, 2018;9:2603.
42. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J. et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005; 67(4):1216-1233. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x
43. Turcotte R., Legault D. Mechanisms underlying the depressed production of interleukin-2 in spleen and lymph node cell cultures of mice infected with Mycobacterium bovis BCG. *Infection and Immunity*, 1986;51(3):826-831. DOI: 10.1128/iai.51.3.826-831.1986
44. Valone S.E., Rich E.A., Wallis R.S., Ellner J.J. Expression of tumor necrosis factor *in vitro* by human mononuclear phagocytes stimulated with whole Mycobacterium bovis BCG and mycobacterial antigens. *Infect Immun*, 1988;56(12):3313-3315. DOI: 10.1128/iai.56.12.3313-3315.1988
45. Verkade M.A., van Druningen C.J., Vaessen L.M. et al. Functional impairment of monocyte-derived dendritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007;22(1):128-138. DOI: 10.1093/ndt/gfl519
46. Won E.-J., Choi J.-H., Cho Y.-N. et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *J Infect*, 2017;74:281-293. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.11.010
47. Xiong Wenjing, Dong Haiping, Wang Juanjuan et al. Analysis of plasma cytokine and chemokine profiles in patients with and without tuberculosis by liquid array-based multiplexed immunoassays. *PLOS ONE*, 2016;2(11):1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0148885
48. Yang Q., Cai Y., Zhao W. et al. IP-10 and MIG are compartmentalized at the site of disease during pleural and meningeal tuberculosis and are decreased after antituberculosis treatment. *Clin Vaccine Immunol*, 2014;21:1635-1644. DOI: 10.1128/CVI.00499-14

## REFERENCES

1. Agafonova S.G., Prokopenko E.I. TB in patients with end-stage chronic renal disease. *Nefrologiya i Dializ*, 2004;6(2):108-116. (In Russ.)
2. Bazhora Yu.I., Kresyun V.I., Fetsenko Yu.I. et al. Molecular genetic mechanisms of TB infection. Odessa, 2005, 296 p. (In Russ.)
3. Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitsky V.V. et al. The features of immune imbalance in different clinical pathogenetic variants of acute progressive pulmonary TB. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2010;3:42-50. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-42-50
4. Gergert V.Ya., Averbakh M.M., Kosmiadi G.A. et al. Cytokines in tuberculosis. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 1995;(7):33-38. (In Russ.)
5. Gergert V.Ya. TB immunology. TB today: challenges and prospects. Moscow, 2000, pp. 18-21. (In Russ.)
6. Gordeeva O.M., Telepnev M.V., Nikitina I.Yu. Immunological methods in the complex diagnostics of TB in patients with end-stage chronic renal disease. *CTRI Bulletin*, 2019;(S1):55-56. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667819050273
7. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from a molecule to a drug). Moscow, 2005, 368 p. (In Russ.)
8. Mezentseva M.V., Stakhanov V.A., Zakharova M.V. et al. Cytokines as markers of the development of infiltrative pulmonary TB. *Infektsiya i Immunitet*, 2011;1(4):367-372. (In Russ.)
9. Mordovskaya L.I., Vladimirovsky M.A., Aksenova V.A. The induction of interferon-gamma by *M. tuberculosis* antibodies in whole blood samples from adolescents with pulmonary TB. Improvement of health care to TB patients. Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. St. Petersburg, 2011:361-362. (In Russ.)
10. Mordyk A.V., Plekhanova M.A. Immunopathogenesis, immunological diagnostics, approaches to immunocorrection in TB. Educational and methodical manual. Omsk, 2011, 140 p. (In Russ.)
11. Polyakov D.S., Domashenko O.M., Beloborodov P.V. et al. The levels of cytokines in the blood plasma from chronic hemodialysis patients. *Meditinskaya Immunologiya*, 2011;13(2-3):211-218. (In Russ.)
12. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. Moscow, 2000, 582 p. (In Russ.) ISBN 5-03-003305-X. – ISBN 0-7234-2918-9.
13. Salina T.Yu., Morozova T.I. The traits of cytokine production in pulmonary TB patients. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2013;(3):18-20. (In Russ.)
14. Phthiisology. National guidelines. Moscow, 2010, 504 p. (In Russ.)
15. Yakovleva A.A., Mordyk A.V. Specific immunological tests in the diagnostics of genital TB. *Infektsiya i Immunitet*, 2014;4(3):207-212. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2014-3-207-212
16. Barnes P.F., Fong S.J., Brennan P.J. et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol.* 1990;145(1):149-154. DOI:10.4049/jimmunol.145.1.149
17. Bothamley G.H. New tests for tuberculosis: local immune responses have greater specificity. *Thorax*, 2008;63(1):4-5. DOI: 10.1136/thx.2007.084202

18. Brown A.E., Rieder K.T., Webster H.K. Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1989;139(4):1036-1038. DOI: 10.1164/ajrccm/139.4.1036
19. Cavaillon J.M., Poignet J.L., Fitting C., Delons S. Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron*, 1992;60:307-313. DOI:10.1159/000186770
20. Chou K.J., Fang H.C., Bai K.J. et al. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron*. 2001;88(2):138-143. DOI: 10.1159/000045974
21. Descamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A.T. et al. Balance between IL-1- beta, TNF- $\alpha$ , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol*. 1995;154:882-892.
22. De Groote M.A., Sterling D.G., Hraha T. et al. Discovery and validation of a six-marker serum protein signature for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2017;55:3057-3071. DOI: 10.1128/JCM.00467-17
23. Djoba Siawaya J.F., Bapela N.B., Ronacher K. et al. Differential expression of interleukin-4 (IL-4) and IL-4{delta}2 mRNA, but not transforming growth factor beta (TGF-{beta}), TGF-{beta}RII, Foxp3, gamma interferon, T-bet, or GATA-3 mRNA, in patients with fast and slow responses to antituberculosis treatment. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(8):1165-1170. DOI: 10.1128/CVI.00084-08
24. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Liakopoulos V. et al. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial.*, 2007;20:440-451. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00283.x
25. Erturk I., Yesildal F., Acar R. et al. Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in patients with end-stage renal disease. Associations with laboratory findings, comorbidities, and medications. *Saudi Med J*. 2018;39,586-591, DOI:10.15537/smj.2018.6.22024
26. Flesch I.E., Kaufmann S.H. Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor. *Infect Immun*, 1990;58(8):2675-7. DOI: 10.1128/iai.58.8.2675-2677.1990
27. Gilardini Montani M.S., Del Gallo F., Lombardi G. et al. Limiting dilution analysis of T cell unresponsiveness to mycobacteria in advanced disseminated tuberculosis. *Med Microbiol Immunol*, 1989;178:235-244. DOI: 10.1007/BF00191058
28. Gusev E., Solomatina L., Zhuravleva Y., Sarapultsev A. The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation. *Int J Mol Sci*, 2021;22:11453. DOI: 10.3390/ijms222111453
29. Herbelin A., Urena P., Nguyen A.T. et al. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 1991;39:954-960. DOI: 10.1038/ki.1991.120
30. Jin K., Vaziri N.D. Elevated plasma cyclophilin A in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: A novel link to Systemic inflammation. *Iran J Kidney Dis*, 2017;11:44-49.
31. Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T. et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998;31:93-100. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9428458
32. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1998;54:236-244. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00981.x
33. Kumar Nathella Pavan, Moideen Kadar, Banurekha Vaithilingam V. et al. Plasma proinflammatory cytokines are markers of disease severity and bacterial burden in pulmonary tuberculosis. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019; 6ofz267. DOI: 10.1093/ofid/ofz257
34. Lesnic E. Level of cytokines in patients with pulmonary drug susceptible and resistant tuberculosis. *Moldovan Medical Journal*, 2019;62(1):3-8. DOI: 10.5281/zenodo.2589990
35. Mossman T.R., Coffman R.L. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Advanc Immunol*, 1989;46:111-147. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60652-5
36. Park J.Y., Park S.-B., Park H. et al. Cytokine and chemokine mRNA expressions after Mycobacterium tuberculosis-specific antigen stimulation in whole blood from hemodialysis patients with latent tuberculosis infection. *Diagnostics*, 2021;11:595. DOI: 10.3390/diagnostics11040595
37. Pereira B.J., Shapiro L., King A.J. et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF- $\alpha$  and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1994;45:890-896. DOI: 10.1038/ki.1994.117
38. Pereira B.J., Snodgrass B.R., Hogan P.J., King A.J. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int*, 1995;47:603-610. DOI:10.1038/ki.1995.76
39. Sarandakou A., Poulakis N., Rizos D., Phogas I. Pleural fluid and serum soluble interleukin-2 receptors in pleural effusions. *Anticancer Research*, 1991;11:1365-1368.
40. Sigal G.B., Segal M.R., Mathew A. et al. Biomarkers of tuberculosis severity and treatment effect: a directed screen of 70 host markers in a randomized clinical trial. *eBioMedicine*, 2017;25:112-21.
41. Stek C., Allwood B., Walker N.F. et al. The immune mechanisms of lung parenchymal damage in tuberculosis and the role of host-directed therapy. *Front Microbiol*, 2018;9:2603.
42. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J. et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*, 2005; 67(4):1216-1233. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x
43. Turcotte R., Legault D. Mechanisms underlying the depressed production of interleukin-2 in spleen and lymph node cell cultures of mice infected with Mycobacterium bovis BCG. *Infection and Immunity*, 1986;51(3):826-831. DOI: 10.1128/iai.51.3.826-831.1986
44. Valone S.E., Rich E.A., Wallis R.S., Ellner J.J. Expression of tumor necrosis factor *in vitro* by human mononuclear phagocytes stimulated with whole Mycobacterium bovis BCG and mycobacterial antigens. *Infect Immun*, 1988;56(12):3313-3315. DOI: 10.1128/iai.56.12.3313-3315.1988
45. Verkade M.A., van Druningen C.J., Vaessen L.M. et al. Functional impairment of monocyte-derived dend-

- ritic cells in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007;22(1):128-138. DOI: 10.1093/ndt/gfl519
46. Won E.-J., Choi J.-H., Cho Y.-N. et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease *J Infect*, 2017;74:281-293. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.11.010
47. Xiong Wenjing, Dong Haiping, Wang Juanjuan et al. Analysis of plasma cytokine and chemokine profiles in patients with and without tuberculosis by liquid array-based multiplexed immunoassays. *PLOS ONE*, 2016;2(11):1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0148885
48. Yang Q., Cai Y., Zhao W. et al. IP-10 and MIG are compartmentalized at the site of disease during pleural and meningeal tuberculosis and are decreased after antituberculosis treatment. *Clin Vaccine Immunol*, 2014;21:1635-1644. DOI: 10.1128/CVI.00499-14

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Гордеева Ольга Михайловна – к.м.н., научный сотрудник, зав. консультативным отделением, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 785-90-26  
E-mail: o.gordeeva@ctri.ru

Гергерт Владислав Яковлевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел иммунологии  
Тел.: +7 (499) 785-90-72  
E-mail: hergertv@mail.ru

Карпина Наталья Леонидовна – д.м.н., зам. директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 785-90-26  
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

### FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Olga M. Gordeeva, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Head, Consultation Department, Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Pulmonary Diseases  
Tel.: +7 (499) 785-90-26  
E-mail: o.gordeeva@ctri.ru

Vladislav Ya. Gergert, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Immunology Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-72  
E-mail: hergertv@mail.ru

Natalia L. Karpina, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Head of Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Pulmonary Diseases  
Tel.: +7 (499) 785-90-26  
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

## Оригинальные статьи

# БОРЬБА С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

© 2023 г. Кононец А.С.<sup>1</sup>, Янченко О.В.<sup>2</sup>, Сафонова С.Г.<sup>3</sup>, Бурыхин В.С.<sup>4</sup>, Стерликов С.А.<sup>4</sup>, Ильинцев Е.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Управление организации медико-санитарного обеспечения Федеральной службы исполнения наказаний, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом», г. Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>5</sup> ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», г. Москва, Россия

Поступила 01.02.2023

Исследование посвящено вопросу первичной и вторичной профилактики туберкулеза (ТБ) в уголовно-исполнительной системе. Констатирована сложная эпидемиологическая ситуация в 90-е годы XX века, подробно описаны мероприятия после передачи системы исполнения наказаний из юрисдикции МВД России. Изложен статистический анализ заболеваемости ТБ в XXI веке, в том числе отражены аспекты взаимодействия с противотуберкулезными учреждениями субъектов Российской Федерации. Несмотря на значительные успехи в организации противотуберкулезной помощи подозреваемым, обвиняемым и осужденным, акцентируется внимание на проблеме ко-инфекции ВИЧ/ТБ. Улучшение эпидемической ситуации по ТБ в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации по своим темпам опережает аналогичный процесс среди взрослого населения России, регистрируемый в государственной и муниципальной системах здравоохранения.

*Ключевые слова:* уголовно-исполнительная система, туберкулез, инфекция ВИЧ/туберкулез, антиретровирусная терапия, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-31-43

## Original Articles

# TB CONTROL IN PRISONS: THE HISTORICAL ASPECTS AND THE CURRENT STATE

Kononets A.S.<sup>1</sup>, Yanchenko O.V.<sup>2</sup>, Safonova S.G.<sup>3</sup>, Burykhin V.S.<sup>4</sup>, Sterlikov S.A.<sup>4</sup>, Ilyintsev E.V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>2</sup> The Department of Medical and Sanitary Support of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Centre of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russia

Submitted as of 01.02.2023

The research is dedicated to primary and secondary prevention of TB in the penal enforcement system. The difficult epidemiological situation in the 1990s is stated. The activities implemented after the penitentiary service transfer from the Interior Ministry to the Ministry of Justice are meticulously described. The statistical analysis of TB incidence in the 21st century is provided including the aspects of interactions with TB services of the Russian Federation Subjects. Despite significant progress in the organization of TB care to suspects, defendants, and prisoners, we have focused on HIV/TB co-infection. The improvement of TB situation in prisons occurs more rapidly than among the adult population of the Russian Federation, according to the state and municipal health registration systems.

*Keywords:* the penal enforcement system, TB, HIV/TB co-infection, antiretroviral therapy, multidrug resistance of *M. tuberculosis*.

## ВВЕДЕНИЕ

В рамках борьбы с распространением социально значимых заболеваний среди населения Российской Федерации в целом и его отдельных контингентов традиционно много внимания уделяется профилактике, диагностике и лечению ТБ. Повышенный научный интерес и пристальное внимание общественности посвящены также вопросу организации первичной и вторичной профилактики ТБ в местах лишения свободы. В следственных изоляторах и исправительных учреждениях по объективным причинам наблюдается концентрация лиц с минимальным уровнем санитарно-гигиенических знаний, для которых характерно несвоевременное обращение за медицинской помощью [10, 23]. Вышесказанное и определило цель данного исследования.

Несмотря на успешную борьбу советской медицины с распространением социально значимых заболеваний, для пенитенциарной системы вопрос профилактики ТБ из-за концентрации в местах лишения свободы социально дезадаптированных элементов и лиц, отрицательно настроенных в отношении администрации исправительного учреждения и принципиально отказывавшихся от лечения в связи с устоявшимся асоциальным поведением, всегда носил особую актуальность. Установлено, что без заинтересованности человека в сохранении и укреплении здоровья невозможно совершенствование системы охраны здоровья на любом иерархическом уровне [19, 29].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовался исторический метод, метод изучения экспертных оценок, контент-анализ, аналитический и статистический методы. Нами изучались данные официальных форм статистического наблюдения: № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (ф. 8), № 33 Росстата «Сведения о больных туберкулезом» (ф. 33), № 61 Росстата «Сведения о ВИЧ-инфекции» (ф. 61), форма ФСИН-6 «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» (ф. ФСИН-6), туб-4 «Отчет о больных туберкулезом» (ф. туб-4), ВР-5 МЛУ «Сведения об исходах случаев лечения туберкулеза по IV, V режимам химиотерапии». Показатель «Доля лиц с диагнозом активного туберкулеза, установленным впер-

вые в жизни, находящихся в учреждениях исполнения наказаний, в общем числе больных с диагнозом активного туберкулеза, установленным впервые в жизни в 2010–2021 гг.» рассчитывали по данным ф. № 8 как процентное отношение числа впервые выявленных больных ТБ, зарегистрированных в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС), к общему числу впервые выявленных больных ТБ.

Показатель заболеваемости ТБ в следственных изоляторах рассчитывали как умноженное на 100 000 отношение числа больных ТБ, впервые выявленных в следственных изоляторах, к числу вновь арестованных (ф. ФСИН-6).

Показатель заболеваемости ТБ в исправительных учреждениях рассчитывали как умноженное на 100 000 отношение числа больных ТБ, впервые выявленных в исправительных учреждениях, к среднесписочной численности осужденных, находящихся в исправительных учреждениях.

Долю случаев ТБ, выявленных в следственных изоляторах, рассчитывали как процентное отношение числа впервые выявленных в следственных изоляторах больных ТБ к общему числу впервые выявленных больных ТБ (ф. ФСИН-6).

Долю больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией рассчитывали как процентное отношение числа больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией к общему числу больных ТБ (ф. ФСИН-6).

Заболеваемость ТБ лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ)/ТБ в учреждениях УИС, рассчитывали как процентное отношение числа больных с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ТБ, впервые выявленных в отчетном периоде, к численности больных ВИЧ-инфекцией (ф. ФСИН-6). Аналогичный показатель для «гражданского» здравоохранения рассчитывали как процентное отношение числа впервые выявленных больных ТБ в сочетании с ВИЧ (ф. 33) к числу больных, состоявших на диспансерном наблюдении по поводу ВИЧ-инфекции (ф. 61).

Охват ЛЖВ антиретровирусной терапией в пенитенциарных учреждениях рассчитывали как процентное отношение численности больных ВИЧ-инфекцией, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, к общему числу больных ВИЧ-инфекцией (ф. ФСИН-6). Аналогичный показатель для «гражданского» здравоохранения рассчитывали на основании данных ф. 61 как процентное отношение числа пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, к числу пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ, состоящих на диспансерном наблюдении.

Охват ЛЖВ химиопрофилактикой ТБ рассчитывали по данным ф. 61 как процентное отношение числа обследованных пациентов с болезнью,

вызванной ВИЧ, получивших курс химиопрофилактики в отчетном году от ТБ, к числу пациентов, обследованных в отчетном году.

Долю исходов курса лечения больных ТБ по IV, V режимам химиотерапии (РХТ) рассчитывали как процентное отношение каждого из исходов к общему числу случаев, зарегистрированных для лечения (кроме случаев с исключенным диагнозом ТБ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ввиду системных проблем, присущих деятельности УИС в 90-е годы XX века (скученность и переполненность мест лишения свободы, неадекватная система вентиляции жилых помещений, долгое нахождение подозреваемых в замкнутом пространстве), осуществление первичной профилактики ТБ у подозреваемых, обвиняемых и осужденных в полной мере не представлялось возможным. Передача в 1998 г. уголовно-исполнительной системы из МВД России под юрисдикцию Минюста России не решила одновременно всех имеющихся проблем. Справедливо указывалось на влияние уровня заболеваемости ТБ в местах лишения свободы на эпидемическую ситуацию в субъекте Российской Федерации. Достаточно напомнить, что в 1999 г. первичная заболеваемость ТБ в пенитенциарных учреждениях составляла 4347 на 100 000 человек (официальные данные по Российской Федерации – 89,5 на 100 000 человек), а в 1989 г. заболеваемость ТБ в РСФСР фиксировалась на уровне 37,6 на 100 000 человек. Постулат о социальной детерминанте заболеваемости ТБ, чаще поражающем маргинальные слои населения, не потерял своей актуальности в XXI веке. Следует помнить о наличии обратной корреляционной зависимости между благоустройством жилья, полноценностью питания, уровнем доходов и заболеваемостью ТБ. Исследователями обращалось внимание на наличие вредных привычек и сопутствующей патологии у больных ТБ, находящихся в местах лишения свободы [4, 12, 26, 27, 28].

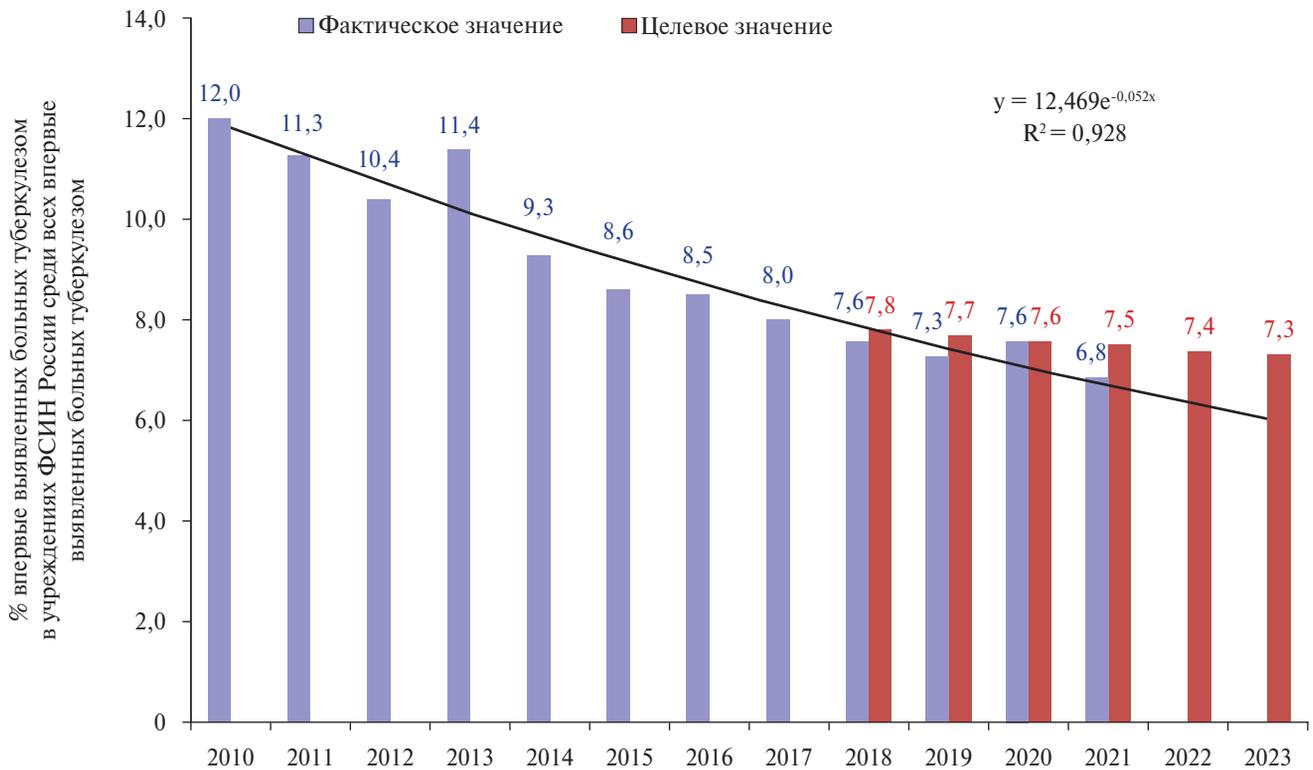
Следует говорить о существовавшей нехватке лекарственных препаратов, в том числе противотуберкулезных, недостаточном финансировании проводимых противоэпидемиологических мероприятий. Одновременно внимание медицинского общества впервые было акцентировано на проблеме недостаточной преемственности лечения больных ТБ пациентов между медицинскими организациями УИС и «гражданскими» лечебно-профилактическими учрежде-

ниями: освобождаемый до окончания курса противотуберкулезной терапии осужденный, по разным оценкам, обращался за получением необходимой помощи в медицинские организации государственной и муниципальной систем здравоохранения по месту жительства только в 60–70% случаев. Не стоит забывать, что связанный с распадом СССР, фактический коллапс государственной системы здравоохранения обусловил катастрофическую ситуацию в плане борьбы с ТБ. Показатели как заболеваемости, так и смертности от этой болезни являлись одними из самых высоких за всю историю России. Для рассматриваемого периода времени характерен рост заболеваемости формами ТБ с бактериовыделением, а уровень смертности превосходил почти в 2 раза аналогичные показатели ряда стран ближнего зарубежья [9, 20].

В обществе успело сформироваться мнение о местах лишения свободы как о своеобразном резервуаре форм ТБ с тяжелым течением. Имеются публикации о многократном превышении показателей заболеваемости ТБ у подозреваемых и обвиняемых в отдельных регионах по сравнению со взрослым населением. Например, к 2000 г. ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) выявлялся в пенитенциарной системе Томской области у каждого четвертого впервые выявленного бактериовыделителя [3, 8, 22]. Руководством УИС, медицинской службой УИС были предприняты срочные меры по улучшению сложившейся ситуации, совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи в местах лишения свободы. В частности, удалось добиться значительного увеличения бюджета пенитенциарного здравоохранения в 2001 г., что позволило создать благоприятную почву для улучшения эпидемиологической обстановки по ТБ в местах лишения свободы [16].

Дополнительную сложность эффективной межведомственной борьбы с ТБ накладывало то обстоятельство, что социально дезадаптированные лица вне мест лишения свободы, зная о своем заболевании, после освобождения, как правило, не обращались за медицинской помощью. Незавершенные курсы лечения, прерывание терапии при освобождении из исправительного учреждения приводят к развитию ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Большинство лиц, скончавшихся от ТБ в местах лишения свободы, имели повторную судимость. Для обсуждаемой категории пациентов также характерен низкий образовательный уровень [7, 11].

Традиционно наиболее проблемным аспектом мероприятий по профилактике ТБ в уч-



**Рисунок 1.** Доля лиц с диагнозом активного ТБ, установленным впервые в жизни, находящихся в учреждениях исполнения наказаний, в общем числе больных с диагнозом активного ТБ, установленным впервые в жизни в 2010–2021 гг.: фактические (ф. 8) и целевые значения, а также прогноз выполнения целевых значений до 2023 г.

**Figure 1.** The proportion of individuals with newly-diagnosed active TB in prisons in the total amount of patients with newly diagnosed active TB in 2010–2021: actual (form # 8) and target values, and the prognosis of the target values achievement before 2023.

реждениях УИС оставался высокий относительный риск заболевания ТБ, особенно в рамках его сопоставления со странами европейского региона ВОЗ [25].

В связи с этим одним из отслеживаемых показателей выполнения ведомственной целевой программы (ВЦП) по борьбе с ТБ «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» (раздел «Совершенствование методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза, в том числе за счет внедрения эффективных программ по профилактике туберкулеза») был индикатор «Доля лиц с диагнозом активного туберкулеза, установленным впервые в жизни, находящихся в учреждениях исполнения наказаний, в общем числе больных с диагнозом активного туберкулеза, установленным впервые в жизни». Динамика данного показателя, его целевых значений и прогноз его выполнения в последующие годы представлена на рис. 1.

Снижение указанного показателя (и прогнозируемое перевыполнение целевых значе-

ний ВЦП) отражает более быстрый темп снижения относительного риска заболевания ТБ в пенитенциарных учреждениях по сравнению с гражданским здравоохранением. Более того, снижение числа больных ТБ в исправительных учреждениях происходит быстрее, чем в следственных изоляторах. За последние 10 лет заболеваемость ТБ в исправительных учреждениях (ИУ) снизилась с 1180 до 350 на 100 000 среднесписочных осужденных (в 3,4 раза). В то же время заболеваемость подозреваемых, обвиняемых и осужденных в следственных изоляторах снизилась с 1588 до 1040 на 100 000 вновь арестованных (в 1,5 раза). Если в 2011 г. в следственных изоляторах выявлялось 35,7% больных ТБ (а еще ранее, в 2000 г. – 25,7%), то в 2021 г. их доля составила 59,2%. При этом практически все новые случаи ТБ в следственных изоляторах (91,2%) выявляются в ходе первичного скрининга арестованных и подследственных [1]. Из этого логично следует, что заболеваемость ТБ в следственных изоляторах отражает неблагоприятное эпиде-

мической ситуации среди социально уязвимых слоев населения, и преобладание заболеваемости в следственных изоляторах среди вновь арестованных отражает роль пенитенциарной системы как фильтра, способствующего выявлению ТБ среди лиц с пониженной социальной адаптацией, редко проходящих профилактические обследования с целью выявления ТБ [24]. Сравнительно высокий риск заболевания ТБ в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации также обусловлен практикой активного выявления больных ТБ как во время входного обследования, так и периодически, дважды в год (рентгенофлюорография, лабораторные исследования). Таким образом, более высокий риск заболевания ТБ подозреваемых, обвиняемых и осужденных отражает не столько неблагоприятную эпидемическую ситуацию по ТБ, но проводимую работу по активному выявлению случаев ТБ, а также полноту формирования эпидемиологических показателей по ТБ и другим социально значимым заболеваниям. Успех борьбы с ТБ связан с улучшением питания подозреваемых, обвиняемых и осужденных, ликвидацией скученности, дефицита жилого пространства, улучшением лечения у них хронических заболеваний, внедрением инфекционного контроля.

С учетом концентрации в местах лишения свободы больных ВИЧ-инфекцией особое значение для пенитенциарного здравоохранения приобретает лечение сочетанной патологии ВИЧ/ТБ. Известно, что риск развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией многократно превышает риск таковой в популяции и составляет 50–70% [2, 17, 21].

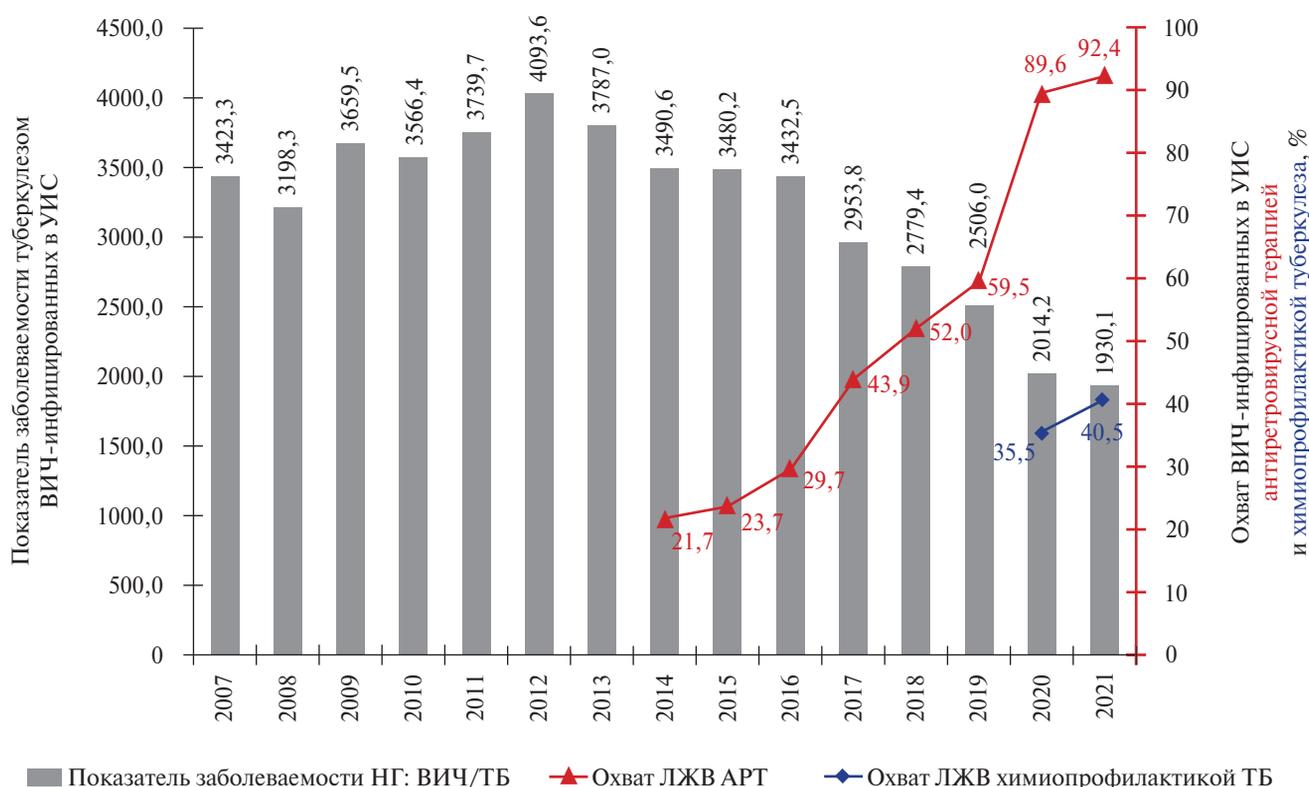
ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией остается важной проблемой в структуре заболеваемости ТБ как в Российской Федерации, так и во всем мире. ТБ – наиболее часто встречаемая из всех возможных вторичных инфекций у таких больных. Это связано со специфическим иммунопатологическим воздействием ВИЧ на CD4-клетки и активацией как эндогенной, так и экзогенной реинфекции микобактериями туберкулеза (МБТ). В то же время ТБ ведет к прогрессированию ВИЧ-инфекции за счет усиления репликации вируса в ответ на иммунопатологические изменения, связанные с течением микобактериальной инфекции. Ко-инфекция ВИЧ/ТБ, особенно в случаях диссеминированных и внелегочных форм ТБ, значительно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания. Известно, что во всем мире прослеживается тенденция роста показателя выявления штаммов МБТ с признаками МЛУ и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ), что в свою очередь осложняет течение и исход

заболевания у этой группы больных. В целом благоприятный прогноз для больных сочетанной инфекцией зависит от стадии ВИЧ-инфекции, на которой произошло присоединение ТБ, его ускоренной диагностики и определения лекарственной чувствительности МБТ с целью назначения адекватной химиотерапии. Наиболее сложная верификация ТБ у больных ВИЧ-инфекцией характерна для 4Б, 4В и 5-й стадий, когда усугубляется иммуносупрессия и исчезают формы ТБ с продуктивными процессами. Значительно реже встречаются полости распада, патологический процесс на рентгенологической картине может захватывать все легочные поля. В некоторых случаях диссеминация рентгенологически не определяется, а выявляется внутригрудная лимфоаденопатия, вследствие чего (отсутствие легочной деструкции и продуктивного воспаления) бактериологическое подтверждение туберкулезной этиологии процесса (при наличии мокроты) можно получить приблизительно в одной трети случаев.

Все вышеизложенное существенно затрудняет как клиническую, так и лабораторную диагностику ТБ и микобактериозов и создает проблему своевременного назначения лечения, что особенно важно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда в условиях иммунодефицита возрастает риск развития генерализованного ТБ.

В Российской Федерации на фоне стабилизации ситуации по заболеваемости ТБ показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией неуклонно растет год от года, что увеличивает показатель смертности таких больных. Во фтизиатрической службе также отмечены ежегодный прирост новых случаев ко-инфекции ВИЧ/ТБ и увеличение заболеваемости ТБ среди осужденных лиц, инфицированных ВИЧ-инфекцией. Анализ эпидемических показателей приводит к неутешительному выводу, что через пять лет больные с ВИЧ-инфекцией могут быть представлены преимущественно больными ТБ.

В пенитенциарной системе России сохраняется высокая доля лиц с ВИЧ-инфекцией, впервые поступающих в следственный изолятор (СИЗО), из числа подозреваемых и обвиняемых (в условиях обязательного входного контроля). За последние 10 лет (с 2011 по 2021 г.) распространенность ВИЧ-инфекции среди подозреваемых, обвиняемых и осужденных выросла в 1,5 раза – с 7220,1 до 10 545,3 на 100 000 человек, а с начала статистического наблюдения за данным явлением (2006 г.) – в 2,3 раза. Доля больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией выросла с 6,0% в 2006 г. и 15,8% в 2011 г. до 33,1% в 2021 г., т.е. в 5,5 и 2,1 раза соответственно. Однако при этом в последние



**Рисунок 2.** Заболеваемость ТБ лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в учреждениях УИС и их охват антиретровирусной терапией (АРТ) (ф. ФСИН-6) и химиопрофилактикой ТБ (ф. 61).

**Figure 2.** TB incidence among people living with HIV (PLHIV) in prisons and their coverage by antiretroviral therapy (form # FSIN-6) and TB preventive treatment (form # 61).

годы удалось достичь стабилизации данного явления: в последние 4 года доля больных ВИЧ/ТБ изменялась в пределах 32,3–31,1% (рис. 2).

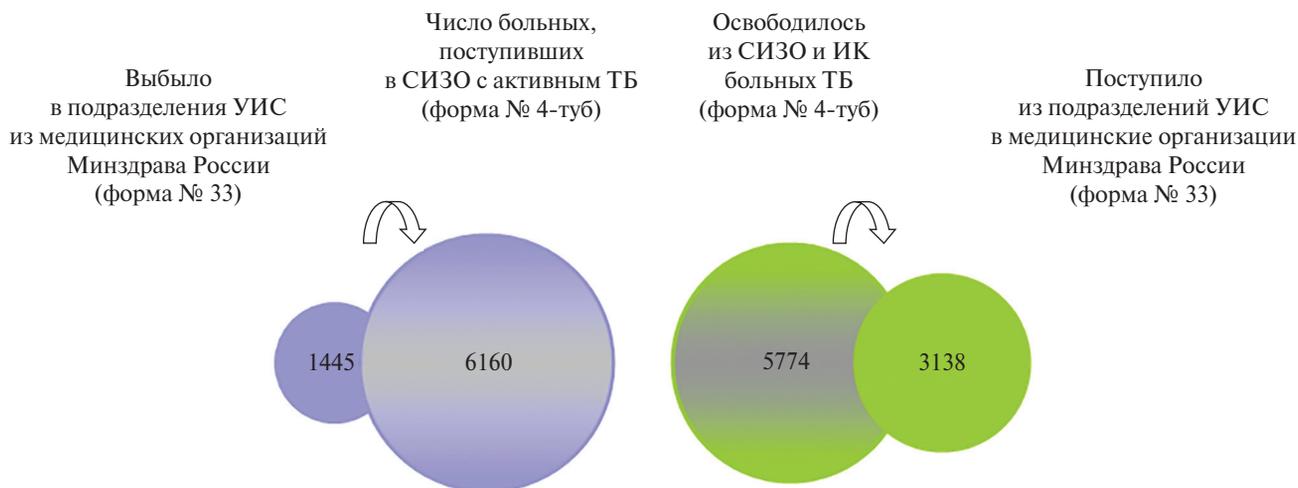
Во многом этого удалось достичь благодаря снижению заболеваемости ТБ подозреваемых, обвиняемых и осужденных ЛЖВ путем расширения их охвата высокоактивной антиретровирусной терапией.

Охват ЛЖВ антиретровирусной терапией до 92,4% способствовал снижению их заболеваемости ТБ. Данное достижение привело к снижению заболеваемости ЛЖВ в пенитенциарных учреждениях до уровня, близкого к таковому для гражданского здравоохранения (1930,1 и 1273,6 соответственно). Вместе с тем по данным формы № 61, неопределяемая вирусная нагрузка была достигнута лишь у 50,0% из них (в «гражданском» здравоохранении данный показатель составил 80,0%). Таким образом, актуальной задачей является формирование приверженности к лечению у ЛЖВ, находящихся в учреждениях ФСИН России. Также важной задачей является расширение об-

следования с целью выявления резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) с целью подбора оптимальной антиретровирусной терапии. Несмотря на то, что охват ЛЖВ химиопрофилактикой ТБ в УИС в несколько раз выше, чем в «гражданском» здравоохранении (40,5% и 16,8% соответственно), его увеличение также является ресурсом для дальнейшего улучшения эпидемической ситуации по ТБ в учреждениях УИС.

Другой проблемой, затрагивающей как «гражданское», так и пенитенциарное здравоохранение является незавершенное лечение больных ТБ, начавших лечение в пенитенциарных учреждениях (рис. 3).

Как видно из рис. 3, существенная доля больных активным ТБ освобождается и вновь поступает в пенитенциарные учреждения, не попадая в поле зрения медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения, оказывающих помощь по профилю «фтизиатрия», что способствует распространению возбудителя ТБ, в том числе с лекарствен-



**Рисунок 3.** Сопоставление числа больных ТБ, перемещающихся между «гражданскими» и пенитенциарными учреждениями в 2021 г., Российская Федерация, формы №№ 33 и туб-4.

**Figure 3.** The comparison of numbers of TB patients moving between “civil” and penitentiary institutions in the Russian Federation in 2021, form # 33 and form # tub-4.

ной устойчивостью к антибактериальным препаратам и появлению новых очагов туберкулезной инфекции среди населения России.

Необходимо тесное взаимодействие «гражданской» и пенитенциарной систем здравоохранения. Решению данной проблемы способствовала реализация совместных проектов на средства займа Всемирного банка и гранта Глобального фонда как в противотуберкулезных муниципальных учреждениях государственного здравоохранения, так и в туберкулезных учреждениях УИС. В рамках данных проектов совместно были обучены врачи-фтизиатры двух систем: единому алгоритму обследования больных ТБ, их лечения и ведения единой учетно-отчетной документации. Был разработан ряд совместных приказов Минюста и Минздрава России по передаче сведений о больных ТБ, освобождающихся из мест лишения свободы, и обратной связи между учреждениями.

Кроме того, распространение ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП) является в последние десятилетия одним из ведущих факторов как в УИС, так и во всем мире, определяющих возрастание заболеваемости ТБ, вызванным возбудителем, обладающим МЛУ, прогрессирующее снижение эффективности лечения, рост смертности, ухудшение эпидемической ситуации.

В то же время следует отметить, что начальная или интенсивная фаза лечения больного, направленная на подавление размножения и активного метаболизма микобактериальной популяции, проводится четырьмя – пятью наибо-

лее эффективными препаратами I ряда в течение первых 2–3 месяцев и отстающий по времени лабораторный анализ не позволяет своевременно корректировать лечебную тактику.

Эффективность лечения больных ТБ зависит от скорости обнаружения возбудителя, его своевременной идентификации и определения лекарственной чувствительности (ЛЧ). Однако на протяжении многих десятилетий одной из важнейших проблем микобактериологической диагностики ТБ, сохраняющихся практически с момента открытия Робертом Кохом в 1882 г. возбудителя этого заболевания, является его чрезвычайно медленное размножение на питательных средах. Только для выделения *M. tuberculosis* классическими методами, до настоящего времени широко применяемыми в России, требуется не менее 4–6, а иногда и 8–12 недель. К этому сроку необходимо прибавить 3–4 недели для определения ЛЧ возбудителя к препаратам I ряда, а при выявлении МЛУ – еще столько же – для определения ЛЧ к резервным препаратам II ряда, что до последнего времени было возможным практически только в централизованных лабораториях.

Успешная борьба с лекарственно-устойчивым ТБ возможна лишь при наличии быстрой и точной верификации диагноза и четко налаженного эпидемиологического надзора, при проведении которого используется широкий спектр лабораторных (прежде всего микробиологических и молекулярно-генетических) исследований и осуществляется тесное сотрудничество фтизиатров разного профиля.

Хорошо известно, что достоверный диагноз туберкулезной этиологии заболевания может быть установлен только с помощью лабораторного исследования при выделении из диагностического материала микобактерий комплекса *M. tuberculosis* [6].

В зависимости от состава обследуемого контингента пациентов и экономических возможностей лабораторий (производственной мощности аппаратуры) необходимо применение диагностических микробиологических и молекулярно-генетических исследований для каждого пациента с целью выявления возбудителя ТБ, а также определение индивидуальной ЛЧ к ПТП, что позволяет лечащему врачу обоснованно подобрать и/или скорректировать адекватную схему химиотерапии на каждом этапе лечения. Таким образом, проблема ускоренной диагностики возбудителя выходила на первый план и требовала неотложного решения.

В начале 2000-х гг. Минздрав России и ФСИН России совместно приняли участие в реализации проектов по диагностике и лечению больных ТБ с лекарственной устойчивостью в противотуберкулезных учреждениях УИС на средства займа Всемирного банка и гранта Глобального фонда. Была создана координационная группа для выработки плана по борьбе с распространением ТБ в местах лишения свободы. В эту группу вошли известные отечественные ученые НИИ фтизиопульмонологии (г. Москва) и Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (г. Москва).

Данные проекты также проводились в специализированных лечебных учреждениях ФСИН России. Решением руководства ФСИН России основные выделенные средства займа Всемирного банка были направлены на создание лабораторной службы по диагностике ТБ. В специализированных больницах и исправительных лечебных учреждениях регионов России было организовано 90 бактериологических лабораторий по диагностике ТБ, которые были оснащены необходимым современным оборудованием. Средства гранта Глобального фонда были направлены на закупку расходных материалов для лабораторий и оборудования для проведения инфекционного контроля в лечебных противотуберкулезных учреждениях.

Также был подобран лабораторный персонал и обучен проведению микробиологической диагностики ТБ и определению ЛЧ микобактерий к антибактериальным препаратам различными методами. Все сотрудники лабораторий получили сертификаты специалистов.

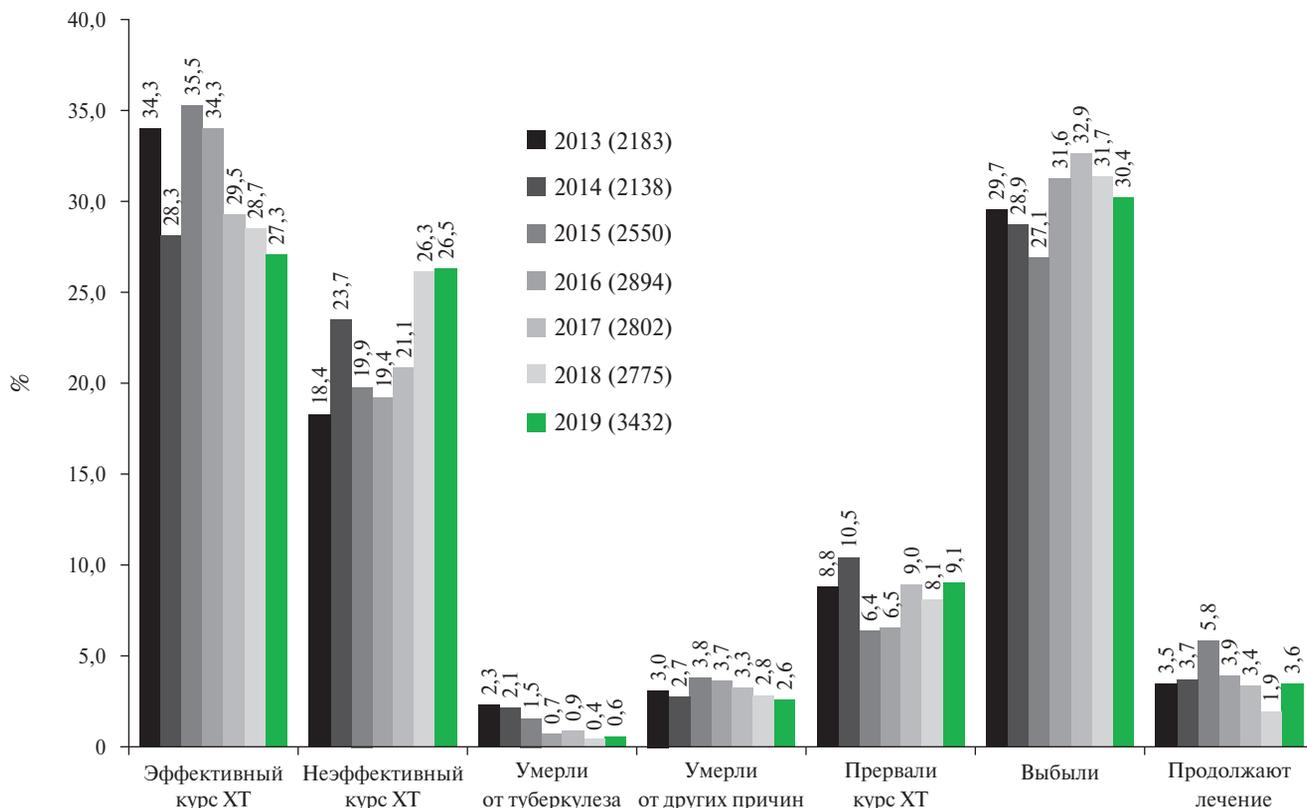
Были разработаны и внедрены единые методические рекомендации по диагностике ТБ во всех лабораториях ФСИН России, а также единая лабораторная учетная и отчетная документация. Ведение единой документации позволило получить достоверные данные о распространении ТБ в УИС, в том числе с лекарственной устойчивостью. Полученные данные о лекарственной устойчивости МБТ к антибактериальным препаратам способствовали правильному и рациональному использованию денежных средств при закупке ПТП как основного, так и резервного ряда, необходимых для лечения больных ТБ, в том числе с лекарственно-устойчивым ТБ.

В дальнейшем в семи лабораториях были внедрены ускоренные молекулярно-генетические методы определения МЛУ МБТ (к изониазиду и рифампицину и фторхинолонам) с использованием биочиповой технологии.

Благодаря деятельности Координационной группы удалось перекрыть «эпидемиологический насос» ТБ. Как следствие, первичная заболеваемость ТБ в исправительных учреждениях снизилась до значений, меньших, чем аналогичные показатели взрослого населения Российской Федерации [13].

Результатом становления информационно-межведомственного взаимодействия в части, касающейся медицинского обеспечения освобождающихся из мест лишения свободы лиц, больных ТБ, явилась инициация подготовки постановления Правительства Российской Федерации от 26.11.2020 г. № 1934 «Об организации информационного взаимодействия администрации учреждения, исполняющего наказание, с органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья в отношении освобождаемого от отбывания наказания осужденного, страдающего заболеванием, представляющим опасность для окружающих».

Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с ТБ, эволюция *M. tuberculosis* поставила перед медицинской службой УИС новые задачи. Особую тревогу стали вызывать пациенты, получающие схемы лечения, с МЛУ ТБ или устойчивостью к рифампицину (РУ ТБ). Для пациентов, находящихся в местах лишения свободы, характерна большая доля лиц с РУ/МЛУ ТБ, чем среди пациентов «гражданских» учреждений здравоохранения [18]. С целью ускоренной диагностики МЛУ ТБ 20 лабораторий были оснащены молекулярно-генетическими анализаторами для ускоренного выявления ДНК МБТ и определения лекарственной чувствительности к рифампицину. Получение ускоренных ответов о наличии



**Рисунок 4.** Исходы курса химиотерапии больных ТБ по IV, V режимам химиотерапии, зарегистрированных в пенитенциарных учреждениях в 2013–2019 гг., ф. ВР-5МЛУ.

**Figure 4.** TB treatment outcomes after chemotherapy regimens 4 or 5 registered in penitentiary institutions in 2013–2019, form # VR-5MLU.

устойчивости к основным ПТП позволили фтизиатрам своевременно назначать адекватную химиотерапию больным ТБ.

Еще одной проблемой среди больных с РУМЛУ ТБ является доля пациентов, выбывших без установленного исхода курса химиотерапии (т.е. зарегистрированных после освобождения в медицинских организациях, оказывающих помощь по профилю «фтизиатрия», и продолживших там лечение), которая превышает долю пациентов с эффективным курсом химиотерапии (рис. 4).

Исходя из этого, актуальной задачей является повышение приверженности больных ТБ, находящихся в пенитенциарных учреждениях к лечению, в том числе с учетом их последующего освобождения, проведение комплекса мероприятий по их социальной адаптации на пенитенциарном этапе, создание условий для постпенитенциарной их реабилитации, включая единовременные выплаты больным, освободившимся из пенитенциарных учреждений и вставших на диспансерный учет в медицинских организациях гражданского здравоохранения. Необходимо также совершенствование мониторинга движения

больных ТБ, в том числе с использованием Федерального регистра лиц, больных ТБ. Данный раздел работы ведется с 2017 г.; в 2021 г. было разработано, а с 2022 г. внедрено пособие для врачей, описывающее алгоритмы действия врачей-фтизиатров УИС в различных ситуациях, касающихся выявления, прибытия и выбывания из пенитенциарных учреждений больных активным ТБ [15]. В результате проведенной работы удалось добиться снижения доли больных ТБ легких (впервые выявленных и с рецидивом заболевания), выбывших без установленного исхода курса химиотерапии с 28,6% до 25,8%. В настоящее время мы ожидаем продолжение позитивного эффекта от данного мероприятия.

Можно констатировать дальнейшее улучшение эпидемической ситуации по ТБ в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации, которое по своим темпам опережает аналогичный процесс для «гражданского» здравоохранения. Это способствует тому, что пенитенциарные учреждения превратились в своеобразный «фильтр», обеспечивающий выявление больных ТБ в социально дезадаптированных слоях населения.

Вместе с тем перед системой стоят задачи улучшения приверженности высокоактивной антиретровирусной терапии, повышения мотивации больных ТБ к лечению, совершенствования пенитенциарного этапа реабилитации больных ТБ. Перед «гражданским» здравоохранением стоит задача организации постпенитенциарного этапа социальной адаптации больных ТБ, мероприятий по мотивации продолжения лечения после освобождения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Закономерным итогом адекватной организации противотуберкулезной помощи лицам, содержащимся в пенитенциарных учреждениях, стало уменьшение смертности от ТБ за период 2012–2022 гг. в 13 раз, а заболеваемости туберкулезом среди осужденных – в 3 раза. Следует отметить, что улучшение эпидемиологической ситуации в местах лишения свободы по ТБ способствовало повышению комплаенса среди осужденных в целом (а не только у фтизиатрических больных) за счет повышения доверия к фигуре медицинского работника. Например, по итогам 2022 г. высокоактивную антиретровирусную терапию получают 94,5% подозреваемых, обвиняемых и осужденных, а по итогам 2017 г. – 43,9% больных ВИЧ-инфекцией.

Одной из важных среднесрочных задач, направленных на дальнейшее улучшение эпидемиологической ситуации по ТБ в Российской Федерации, с нашей точки зрения, является совершенствование организации лечения осужденных, освободившихся из мест лишения свободы, в противотуберкулезных учреждениях государственной системы здравоохранения.

Безусловно, реализованные мероприятия по борьбе с ТБ в местах лишения свободы также способствовали формированию положительного имиджа УИС, которая в настоящее время не ассоциируется с «рассадником» инфекционных болезней.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова Е.Л. Роль учреждений Федеральной службы исполнения наказаний в противодействии распространению туберкулеза среди населения Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(4):316-333.
2. Аверьянова Е.Л., Горохов М.М., Пономарев С.Б. и др. Проблемы информационного мониторинга социально значимых заболеваний (на примере ВИЧ-инфекции в уголовно-исполнительной системе). Псков: ООО Печатный двор «Стерх», 2016, 115 с.
3. Андреев Е.Г. Томский опыт межведомственного взаимодействия при лечении туберкулеза. *Ведомости уголовно-исполнительной системы*. 2015;(11(162)):18-23.
4. Габбасова Л.А., Касаева Т.Ч., Кормачева Е.А. и др. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2013, 280 с.
5. Динамика здоровья и здравоохранения Удмуртской Республики за годы реформ. Информационно-аналитический сборник. Выпуск 6. Ижевск, 2006, с. 74.
6. Дорожкова И.Р., Фрейман Г.Е., Макарова М.В. Микробиологические исследования во фтизиатрии и централизованная микобактериологическая служба. Лабораторные исследования при туберкулезе. Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. М.: МНПЦБТ, 2013, с. 45-79.
7. Егорова Н.А. Особенности выявления, диагностики и лечения туберкулеза легких в специализированном учреждении на современном этапе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;(5):43-47.
8. Зарбуев А.Н. Ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях Республики Бурятия в 1994–1998 гг. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;(2):129-133.
9. Золотарева Л.В., Золотарев Ю.В., Золотых С.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях Орловской области. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;XV(3):47-48.
10. Казьмин А.С., Мацнева А.И., Дерижанова И.С. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных заключенных. *Молодой ученый*. 2016;(15.2(119.2)):11-13.
11. Какорина Е.П., Михайлова Ю.А., Михайлова Ю.В. и др. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2006, 126 с.
12. Коломиец В.М., Гусева В.А., Рублева Н.В., Какорина Е.А. Совместная деятельность учреждений Федеральной службы исполнения наказаний (УФСИН) и кафедры фтизиатрии по реализации национальной программы предупреждения пенитенциарного туберкулеза. *Человек и его здоровье*. 2012;(2):123-126.
13. Кононец А.С., Сафонова С.Г., Сидорова С.В. и др. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России. *Пульмонология*. 2008;(3):67-72.
14. Ларионова И.И., Чебагина Т.Ю., Стерликов С.А. и др. Контроль над туберкулезом в уголовно-исполнительной системе. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015, с. 166-176.
15. Лисовский С.Н., Пономарев С.Б., Михайлова Ю.В. и др. Особенности мониторинга регистрации и

движения больных туберкулезом в условиях пенитенциарных учреждений. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021, 20 с.

16. Нежный А. Врата милосердия. Книга о докторе Гаазе. М.: Древо Добра, 2002, 544 с.
17. Нечаева О.Б., Одинцов В.Е. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС России. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(3):36-41.
18. Одинцов В.Е., Скачкова Е.И., Стерликов С.А. и др. Выявление, диагностика и лечение туберкулеза в учреждениях пенитенциарной системы в 2008–2009 гг. (по данным отраслевой статистики). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;(16(4)):8.
19. Политика здравоохранения: теория и практика. Под ред. О.П. Щепина. М.: ННИИОЗ РАМН, 2007, 280 с.
20. Радочина Т.Н., Ким В.В. История развития системы профилактики туберкулеза: пенитенциарный аспект. *Человек: преступление и наказание*. 2012;(3):113-117.
21. Ревякина О.В., Филиппова О.П., Алексева Т.В. и др. Анализ мероприятий, влияющий на формирование показателя смертности от туберкулеза в субъектах Сибирского федерального округа. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(10):25-29.
22. Сажин В.Л., Таматорин И.В. Основные проблемы фтизиатрической службы ГУИН Минюста России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области. *Большой целевой журнал о туберкулезе*. 2000;(10):22-24.
23. Смирнов А.М., Кузнецова А.С., Ильинцев Е.В. и др. Профилактика заболеваний – основа эффективности пенитенциарного здравоохранения. *Ведомости уголовно-исполнительной системы*. 2006;(3):2-5.
24. Сон И.М., Одинцов В.Е., Стерликов С.А. Туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной системы России в 2012 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(7):21-24.
25. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Пономарев С.Б. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации по сравнению со странами европейского региона ВОЗ и мира на рубеже третьего тысячелетия XXI века. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(4):515-532.
26. Шаманова Л.В., Маслаускене Т.П. Влияние различных факторов риска на заболеваемость туберкулезом. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;105(6):28-30.
27. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2000 году. СПб: Дыхание и здоровье, 2001, 63 с.
28. Эпштейн А.М. Уровень ацетилирования изониазида у больных туберкулезом легких, находящихся в пенитенциарных учреждениях. *Вятский медицинский вестник*. 2007;(4):78-79.
29. Ющенко Д.Ю. Особенности развития медико-бытового обеспечения советских осужденных в местах лишения свободы в 1956–1991 годах. *Гуманитарные и юридические исследования*. 2018;(4):132-138.

## REFERENCES

1. Averyanova E.L. The role of the Federal Penitentiary Service in TB control among the population of the Russian Federation. *Current problems of health care and medical statistics*, 2022;(4):316-333. (In Russ.)
2. Averyanova E.L., Gorokhov M.M., Ponomarev S.B. et al. The issues of information monitoring of socially significant diseases (on the example of HIV infection in the penal enforcement system). Pskov, Sterkh, 2016, 115 p. (In Russ.)
3. Andreev E.G. The experience of interdepartmental interaction in TB treatment in Tomsk. *Vedomosti ugolovno-ispolnitelnoi sistemy*, 2015;(11(162)):18-23. (In Russ.)
4. Gabbasova L.A., Kasaeva T.Ch., Kormacheva E.A. et al. TB in the Russian Federation in 2001. An analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and worldwide. Moscow, 2013, 280 p. (In Russ.)
5. The dynamics of health and health care in the Udmurt Republic during the reformation years. Information analysis collection. Issue 6. Izhevsk, 2006, p. 74. (In Russ.)
6. Dorozhkova I.R., Freiman G.E., Makarova M.V. Microbiological studies in phthisiology and a centralized mycobacteriology service. In: Laboratory studies for TB. Ed. by V.I. Litvinov, A.M. Morozov. Moscow, 2013, pp. 45-79. (In Russ.)
7. Egorova N.A. The peculiarities of detection, diagnosis, and management of pulmonary TB in specialized institutions at present stage. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2011;(5):43-47. (In Russ.)
8. Zarbuev A.N. The situation of TB in the penitentiary institutions of the Buryatia Republic in 1994–1998. *Acta Biomedica Scientifica*, 2011;(2):129-133. (In Russ.)
9. Zolotareva L.V., Zolotarev Yu.V., Zolotykh S.V. et al. The epidemiological situation of TB in the penitentiary institutions of Orel region. *Journal of New Medical Technologies*, 2008;XV(3):47-48. (In Russ.)
10. Kazmin A.S., Matsneva A.I., Derizhanova I.S. The features of TB in HIV-positive prisoners. *Molodoy ucheniy*, 2016;(15.2 (119.2)):11-13. (In Russ.)
11. Kakorina E.P., Mikhailova Yu.A., Mikhailova Yu.V. et al. TB in the Russian Federation. The analytics review of major statistical indicators for TB used in the Russian Federation. Moscow, 2006, 126 p. (In Russ.)
12. Kolomiets V.M., Guseva V.A., Rubleva N.V., Kokorina E.A. The cooperative activities of the Federal Penitentiary Service institutions and the Physiology Department in the implementation of the national programme for prevention of TB in prisons. *Humans and their health*, 2012;(2):123-126. (In Russ.)
13. Kononets A.S., Safonova S.G., Sidorova S.V. et al. Clinical manifestations and treatment effectiveness in patients with destructive multidrug-resistant TB in TB institutions of the Federal Penitentiary Service of Russia. *Pulmonologiya*, 2008;(3):67-72. (In Russ.)
14. Larionova I.I., Chebagina T.Yu., Sterlikov S.A. et al. TB control in the penal enforcement system. TB in the Russian Federation, 2012/2013/2014. The analytical review of the statistical indicators used in the Russian

- Federation and worldwide. Moscow, 2015, с. 166-176. (In Russ.)
15. Lisovsky S.N., Ponomarev S.B., Mikhailova Yu.V. et al. The features of the monitoring of TB patients registration and movement in penitentiary institutions. Moscow, 2021, 20 p. (In Russ.)
  16. Nezhny A. The gate of mercy. A book about Dr. Haase. Moscow, Drevo Dobra, 2002, 544 p. (In Russ.)
  17. Nechaeva O.B., Odintsov V.E. The epidemiological situation of TB and HIV infection in the penitentiary institutions of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015;(3):36-41. (In Russ.)
  18. Odintsov V.E., Skachkova E.I., Sterlikov S.A. et al. Detection, diagnosis, and management of TB in the penitentiary institutions in 2008-2009 (according to sectoral statistics). *Social aspects of population health*, 2010;(16(4)):8. (In Russ.)
  19. Health policy: theory and practice. Ed. by O.P. Shchepkin. Moscow, 2007, 280 p. (In Russ.)
  20. Radochina T.N., Kim V.V. The history of TB prevention development: the penitentiary aspect. *Man: crime and punishment*, 2012;(3):113-117. (In Russ.)
  21. Revyakina O.V., Filippova O.P., Alekseeva T.V. et al. The activity analysis affecting the development of TB mortality rates in the Siberian Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016;(10):25-29. (In Russ.)
  22. Sazhin V.L., Tamatoring I.V. The main issues of TB services of the Chief Department of the Federal Penitentiary Service for St. Petersburg and Leningrad region. *Bolshoi tselevoi zhurnal o tuberkuleze*, 2000;(10):22-24. (In Russ.)
  23. Smirnov A.M., Kuznetsova A.S., Ilyintsev E.V. et al. Disease prevention is the basis for effectiveness of penitentiary health care. *Vedomosti ugovolno-ispolnitelnoi sistemy*, 2006;(3):2-5. (In Russ.)
  24. Son I.M., Odintsov V.E., Sterlikov S.A. TB in the penal enforcement system institutions of Russia in 2012. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;(7):21-24. (In Russ.)
  25. Sterlikov S.A., Mikhailova Yu.V., Ponomarev S.B. TB in the penitentiary institutions of the Russian Federation as compared to the WHO European Region countries and the world at the turn of the third millennium of the 21st century. *Current problems of health care and medical statistics*, 2021;(4):515-532. (In Russ.)
  26. Shamanova L.V., Maslauskene T.P. The influence of different risk factors on TB incidence. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*, 2011;105(6):28-30.
  27. Shilova M.V. TB in Russia in 2000. St. Petersburg, Dykhaniye i Zdoroviye, 2001, 63 p. (In Russ.)
  28. Epshtein A.M. The level of isoniazid acetylation in pulmonary TB patients in prisons. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2007;(4):78-79. (In Russ.)
  29. Yushchenko D.Yu. The features of the development of health and social security of Soviet prisoners in institutions of confinement in 1956–1991. *Humanities and law research*, 2018;(4):132-138. (In Russ.)

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Кононец Александр Семенович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пенитенциарной медицины  
Тел.: +7 (499) 694-05-63  
E-mail: U03@msmsu.ru

Управление организации медико-санитарного обеспечения Федеральной службы исполнения наказаний  
199991, г. Москва, ул. Житная, д. 14

Янченко Ольга Васильевна – к.м.н., начальник управления  
Тел.: +7 (495) 983-94-58  
E-mail: 22@fsin.gov.ru

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом»  
107076, г. Москва, ул. Стромьинка, д. 10

Сафонова Светлана Григорьевна – д.б.н., зав. отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии  
Тел.: +7 (499) 268-00-05  
E-mail: cbt@zdrav.mos.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»  
Минздрава России  
127403, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2

Бурьихин Валерий Сергеевич – руководитель центра специализированных медицинских информационных систем  
Тел.: +7 (495) 681-11-66  
E-mail: science@nmrc.ru

*Стерликов Сергей Александрович* – д.м.н., зав. отделом эпидемиологии и статистики туберкулеза и ВИЧ-инфекции  
Тел.: +7 (495) 631-15-15  
E-mail: science@nmrc.ru

ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»  
199991, г. Москва, ул. Житная, д. 14

*Ильинцев Евгений Васильевич* – к.м.н., старший научный сотрудник  
Тел.: +7 (3412) 63-19-38  
E-mail: filialnii@mail.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
20, Build. 1, 127473, Moscow, Russia

*Alexander S. Kononets*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Penitentiary Medicine  
Tel.: +7 (499) 694-05-63  
E-mail: U03@msmsu.ru

The Department of Medical and Sanitary Support of the Federal Penitentiary Service  
14, Zhitnaya St., 199991, Moscow, Russia

*Olga V. Yanchenko*, Candidate of Medical Sciences, Head  
Tel.: +7 (495) 983-94-58  
E-mail: 22@fsin.gov.ru

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control  
10, Stromynka St., 107076, Moscow, Russia

*Svetlana G. Safonova*, Doctor of Biological Sciences, Head, Department of Laboratory Diagnosis of TB and Pathomorphology  
Tel.: +7 (499) 268-00-05  
E-mail: cbt@zdrav.mos.ru

National Medical Research Centre of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases  
4, Block 2, Dostoevsky St., 127403, Moscow, Russia

*Valery V. Burykhin*, Head, Centre for Specialized Medical Information Systems  
Tel.: +7 (495) 681-11-66  
E-mail: science@nmrc.ru

*Sergey A. Sterlikov*, Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Epidemiology and Statistics of TB and HIV infection  
Tel.: +7 (495) 631-15-15  
E-mail: science@nmrc.ru

Research Institute of the Federal Penitentiary Service  
14, Zhitnaya St., 199991, Moscow, Russia

*Evgeny V. Ilyintsev*, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher  
Tel.: +7 (3412) 63-19-38  
E-mail: filialnii@mail.ru

# ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© 2023 г. Осинцева И.Ю.<sup>1</sup>, Лузина Н.В.<sup>1</sup>, Пьянзова Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой», г. Кемерово, Россия

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

Поступила 20.07.2022

Целью данного исследования явилась оценка эпидситуации по туберкулезу (ТБ) в годы пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) в сравнении с допандемическим периодом в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Объектом исследования служили данные официальной статистики основных показателей противотуберкулезной работы по оказанию помощи населению Кемеровской области, проведено исследование динамики основных эпидемиологических показателей по ТБ и ВИЧ-инфекции на территории Кемеровской области – Кузбасса за период с 2007 по 2021 г. Установлено, что при значительном снижении заболеваемости ТБ в период с 2019 по 2021 г. на 24,8% зафиксирована тенденция к росту удельного веса впервые выявленных больных ТБ с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением, увеличению доли случаев фиброзно-кавернозного ТБ легких среди впервые выявленных пациентов, а также снижение на 60% показателя выявляемости случаев ТБ на флюорографических осмотрах в динамике за 2 года (2019–2020 гг.) В период с 2019 по 2020 г. отмечалось существенное (на 28,5%) снижение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией, в 2021 г. снижение продолжилось (32,2 %). Заболеваемость ТБ/ВИЧ за период с 2019 по 2020 г. снизилась на 22%, в 2021 г. – еще на 2,3%. С учетом значительного снижения показателей заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией при увеличении в структуре вновь выявленных пациентов тяжелых форм ТБ/ВИЧ есть основание полагать, что необходима реализация комплексных мер по интенсификации обследования населения, относящегося к группам риска по возникновению и развитию этих заболеваний для предотвращения негативных последствий влияния антиковидных ограничений, приведших к снижению охвата населения профилактическими осмотрами в регионе, эпидемиологически «напряженному» по ТБ и ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, туберкулез в период пандемии COVID-19, эпидемиологические показатели, профилактические осмотры населения.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-44-51

## THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS IN A REGION WITH HIGH PREVALENCE OF HIV INFECTION

Osintseva I.Yu.<sup>1</sup>, Luzina N.V.<sup>1</sup>, Pyanzova T.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Clinical Phthysiopulmonology Medical Centre named after I.F. Kopylova, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

Submitted as of 20.07.2022

The aim of this study was to assess the epidemiological situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic (2020-2021) in comparison with the pre-pandemic period in a region with high prevalence of HIV infection. We studied the official statistical data on the major TB control indicators in Kemerovo region; we also studied the dynamics of the major epidemiological rates of TB and HIV infection in Kemerovo region (Kuzbass) in 2007–2021. We established a decrease in TB incidence by 24.8% in 2019–2021 along with a growing share of new TB cases with lung tissue destruction and sputum positivity, an increasing share of fibrocavernous pulmonary TB among new TB cases, and a decrease in TB detection by fluorography screening by 60% within 2 years (2019–2020). From 2019 through 2020 we observed a significant decrease (by 28.5%) in HIV infection incidence; in 2021 this tendency persisted (32.2%). TB/HIV incidence decreased by 22% in 2019–2020, and by additional 2.3% in 2021. Considering the significant decrease in TB and HIV infection incidence along with an increasing share of severe forms of TB/HIV among new cases, we believe that it is necessary to take complex measures to intensify screening of risk groups for TB/HIV in order to prevent negative consequences of restrictions related to COVID-19, which have resulted in lower coverage of the population by preventive screening in the region with tense epidemiological situation of TB/HIV infection.

**Keywords:** coronavirus infection, tuberculosis during the COVID-19 pandemic, epidemiological indicators, preventive population screening.

## ВВЕДЕНИЕ

В период распространения новой коронавирусной инфекции, перестройки мировой системы здравоохранения для борьбы с COVID-19 высокую актуальность приобретает вопрос организации противотуберкулезной помощи, предотвращения распространения туберкулезной инфекции [5]. Режим повышенной готовности внес изменения на всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам с активным ТБ [1, 7]. Работа самой противотуберкулезной службы требовала экстренного принятия организационных решений, возникла необходимость перестройки системы маршрутизации и организации выявления коронавирусной инфекции [1, 2, 6]. С другой стороны, пандемия COVID-19 существенно увеличила нагрузку на первичное звено здравоохранения [10], следовательно, появились предпосылки снижения интенсивности мероприятий по выявлению ТБ, что в перспективе могло повлечь за собой увеличение смертности и снижение эффективности лечения больных [3]. Это особенно актуально в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Кемеровская область – Кузбасс на протяжении ряда лет является территорией с одними из самых высоких показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, что влияет на долю остро прогрессирующего, генерализованного ТБ [7, 9], летальность среди контингентов противотуберкулезных учреждений [4, 8], а также распространенность множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя [11].

**Цель исследования:** оценка эпидситуации по ТБ в годы пандемии COVID-19 (2020–2021) в сравнении с допандемическим периодом в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили данные официальной статистики основных показателей противотуберкулезной службы по оказанию помощи населению Кемеровской области, проведено исследование многолетней динамики (с 2007 по 2021 г.) основных эпидемиологических показателей по ТБ и ВИЧ-инфекции на территории Кемеровской области – Кузбасса. Анализировали данные официального статистического наблюдения за 2007–2021 гг.: форма Федерального статистического наблюдения (ФСН № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (далее ф. № 8), фор-

ма ФСН № 33 Росстата «Сведения о больных туберкулезом» (далее ф. № 33), форма ФСН № 61 Роскомстата «Сведения о ВИЧ-инфекции» (далее ф. № 61). При расчете интенсивных показателей использовали численность населения по данным Росстата.

При анализе межгодовой динамики показателей рассчитывали: темп прироста (снижения), проводили регрессионный анализ с расчетом коэффициента детерминации ( $R^2$ ) с использованием Microsoft Excel. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

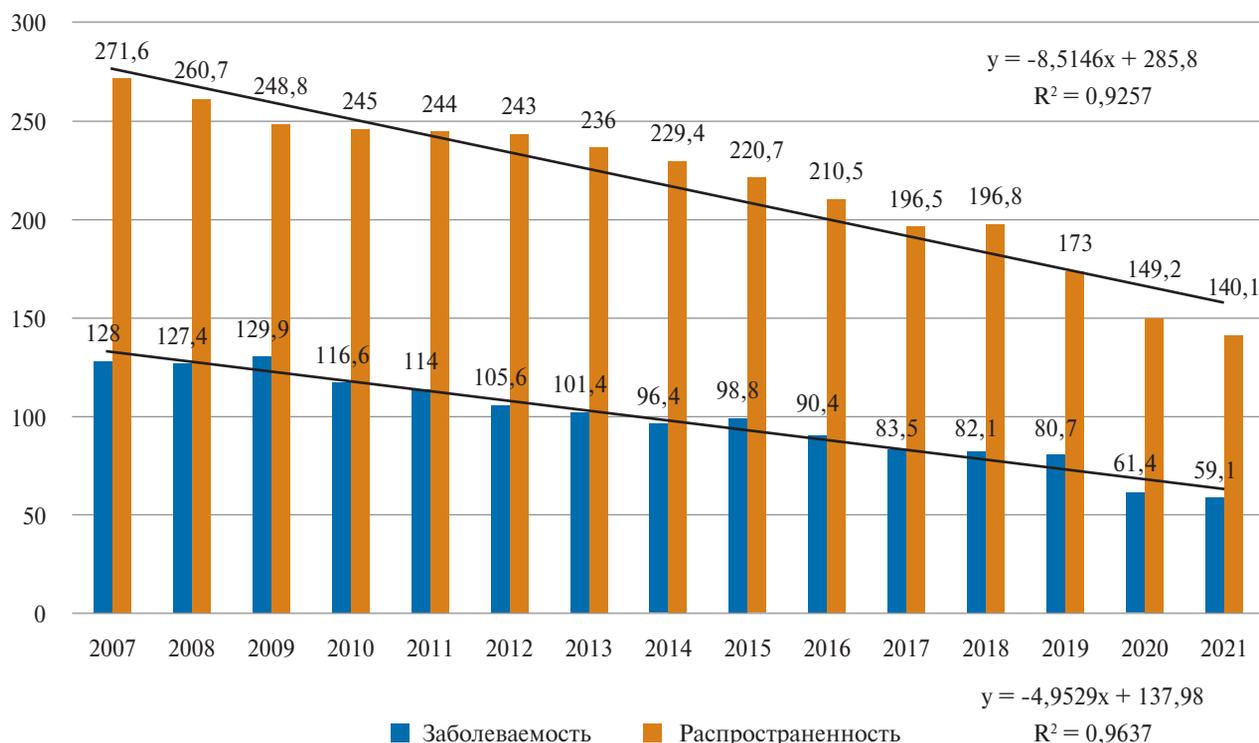
На рис. 1 представлены показатели заболеваемости и распространенности ТБ в расчете на 100 000 населения по ведомству здравоохранения.

Заболеваемость ТБ снизилась на 46,1% (со 128 на 100 000 населения в 2007 г. до 59,1 в 2021 г.), при этом в период с 2007 по 2019 г. динамика показателя заболеваемости характеризовалась равномерным снижением и до максимального ускорения в 2010 г. (10,2%) и в 2017 г. (8,5%). В период пандемии COVID-19 заболеваемость ТБ населения региона продемонстрировала значительное снижение среднегогодового значения на 23,9% в 2020 г., а в следующем (2021 г.) зафиксировано снижение на 3,7%, что на 26,8% ниже, чем в период до пандемии.

Распространенность ТБ в Кемеровской области в динамике за 15 лет уменьшилась на 48,4%, но в отличие от заболеваемости не продемонстрировала резких перепадов в период 2020–2021 гг. Максимальный спад этого показателя зафиксирован в 2019 и 2020 гг. (–12,2 и –13,9% соответственно).

Смертность от ТБ за изученный период продемонстрировала еще больший спад, снизившись на 73,8% (с 34,7 в 2007 до 9,1 на 100 000 населения в 2021 г.). При этом в период пандемии не было обнаружено роста смертности от ТБ, а снижение продолжено в период с 2019 по 2021 г., что наглядно демонстрирует рис. 2.

На территории Кемеровской области охват профилактическими осмотрами на протяжении длительного периода имел неуклонную тенденцию к росту. Несмотря на снижение в период пандемии охвата профилактическими осмотрами, в Кемеровской области (КО) он традиционно превышает средние показатели по России, в период пандемии COVID-19 он оставался выше общероссийского (2019 г. по России – 73,7%,



**Рисунок 1.** Показатели заболеваемости и распространенности ТБ на 100 000 населения в Кузбассе в динамике с 2007 по 2021 г. (данные ф. № 33).

**Figure 1.** TB incidence and prevalence rates per 100,000 population in Kuzbass in 2007–2021 (according to form # 33).

КО – 89,2%; 2020 г. по России – 66,7%, КО – 77,5%; 2021 г. по России – 71%, КО – 84%). Среди общего числа обследованных на ТБ взрослого населения Кузбасса охват населения флюорографическими осмотрами так же снижался в 2019 (76,8%) и 2020 гг. (63,5%) с небольшим увеличением в 2021 г. (66,0%). При этом выявление больных активным ТБ, по данным флюороосмотров, показывает неуклонно отрицательную динамику в период пандемии (2019 г. – 0,5, 2020 г. – 0,4, 2021 г. – 0,3 на 1000 осмотренных), что может свидетельствовать о недостаточных мероприятиях по обследованию в медицинских и социальных группах риска по ТБ и, как следствие, сохранения «недовыявленного» резервуара туберкулезной инфекции среди населения при стабильно высоком показателе охвата профилактическими осмотрами. Таким образом, необходимо не только продолжать положительный опыт организации работы по раннему выявлению на уровне первичной медико-санитарной помощи, но и рассмотреть возможность усиления действий с разработкой конкретных мероприятий с использованием междисциплинарного подхода в выше указанных категориях.

На рис. 3 представлена характеристика состояния выявления больных ТБ в динамике за период 2007–2021 гг. (ф. № 33), которая демонстрирует уменьшение доли фиброзно-кавернозного ТБ легких (ФКТЛ) в структуре впервые выявленных форм в 2 раза и уменьшения заболеваемости ТБ с бактериовыделением в 1,4 раза.

Доля ФКТЛ в структуре впервые выявленных клинических форм ТБ динамично уменьшалась с 2007 по 2020 г. с 2,5 до 0,5%. Кузбасс демонстрирует меньшую долю ФКТЛ в сравнении с общероссийскими показателями (41,2% против 46,6%). Однако в 2021 г. отмечен рост данного показателя до 1,1%. Фиксируется рост доли посмертной диагностики с 2,4% до пандемии в 2019 г. до 3,5% в 2021 г. (+1,1%). В период с 2019 по 2021 г. также прослеживалась негативная тенденция роста в структуре впервые выявленных пациентов удельного веса ТБ с бактериовыделением и в фазе распада (на 2,1% и 1,3% соответственно). Таким образом, ФКТЛ, составляя 1,5% от всех впервые выявленных больных, не свидетельствовал о массовом увеличении деструктивных процессов в период пандемии, но в сочетании с уменьшением показателя

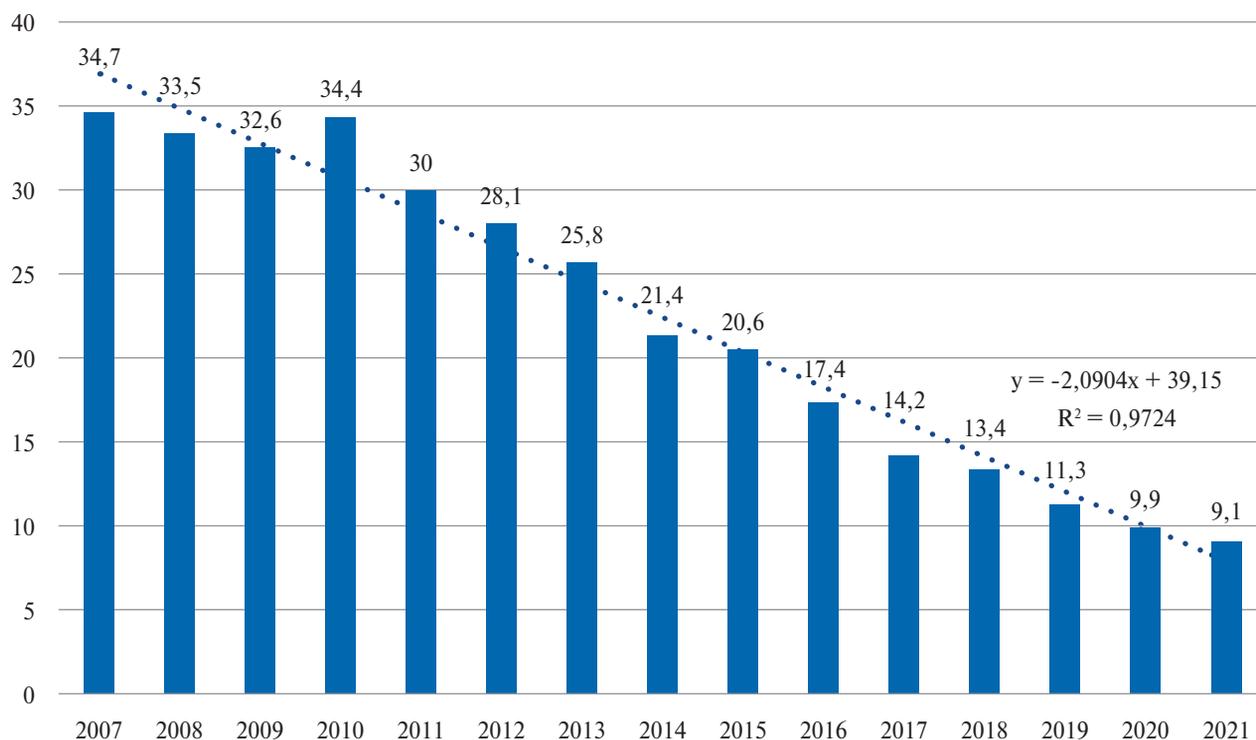


Рисунок 2. Динамика показателя смертности от ТБ, по данным Росстата, на 100 000 населения.

Figure 2. The dynamics of TB mortality per 100,000 population according to the Federal State Statistics Service (Rosstat).

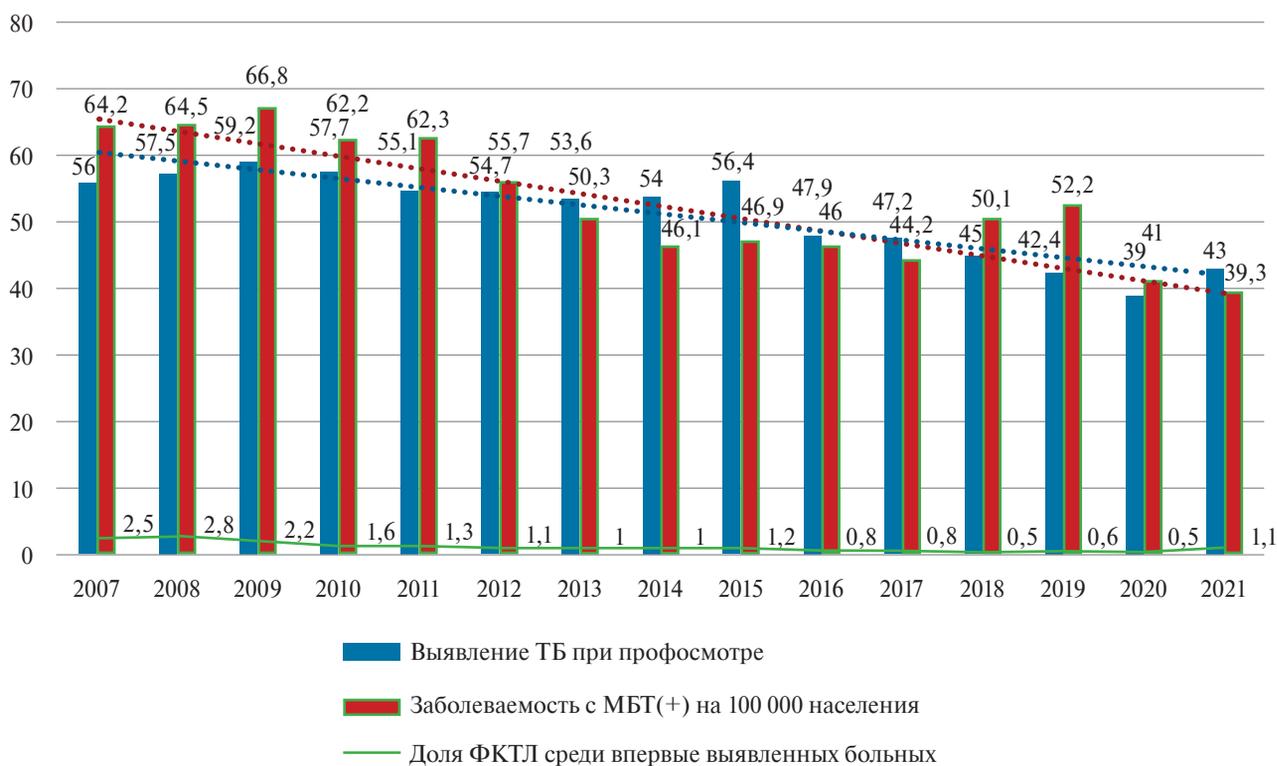
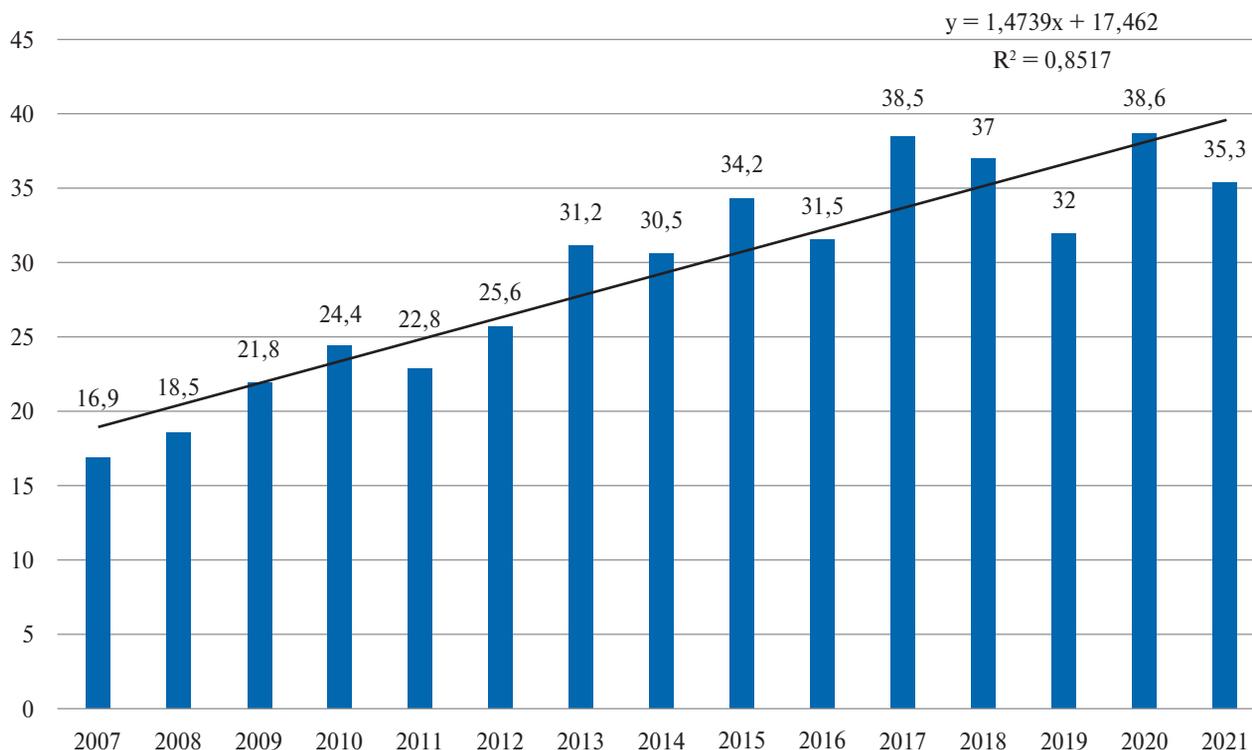


Рисунок 3. Характеристика выявления больных ТБ в динамике за период 2007–2021 гг. (ф. № 33).

Figure 3. The dynamic characteristics of TB detection in 2007–2021 (according to form # 33).



**Рисунок 4.** МЛУ возбудителя ТБ среди впервые выявленных больных, % (ф. № 33).

**Figure 4.** Multidrug resistance rates among new TB cases, % (according to form # 33).

выявляемости, по данным флюороосмотров в 2020 и 2021 гг. (на 0,4; 0,3 на 1000 соответственно), характеризовал отрицательную динамику раннего выявления и эпидемиологической ситуации в регионе вследствие ограничительных мероприятий в период пандемии.

В настоящее время в Российской Федерации неблагоприятным трендом, характеризующим эпидемиологическую обстановку, является распространенность ТБ с МЛУ возбудителя. В Кемеровской области за 15-летний период произошло значительное изменение доли больных МЛУ ТБ среди случаев впервые выявленного ТБ (из числа обследованных на ЛУ), которая в 2007 г. составила 16,9%, а в 2021 – 35,3% (+18,4%). В 2020 г. этот показатель демонстрировал рост, а затем некоторое снижение по итогам 2021 г. Снижение этого показателя было недостоверным и, вероятно, связано с высокой долей пациентов, досрочно прерывавших лечение (27,4%), и высокой летальностью (в 2019 г. – 2,5%, в 2021 г. – 2,9%), что иллюстрирует рис. 4.

Кемеровская область относится к регионам с высокой заболеваемостью и распространенностью ВИЧ-инфекции. Показатель заболеваемости ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ),

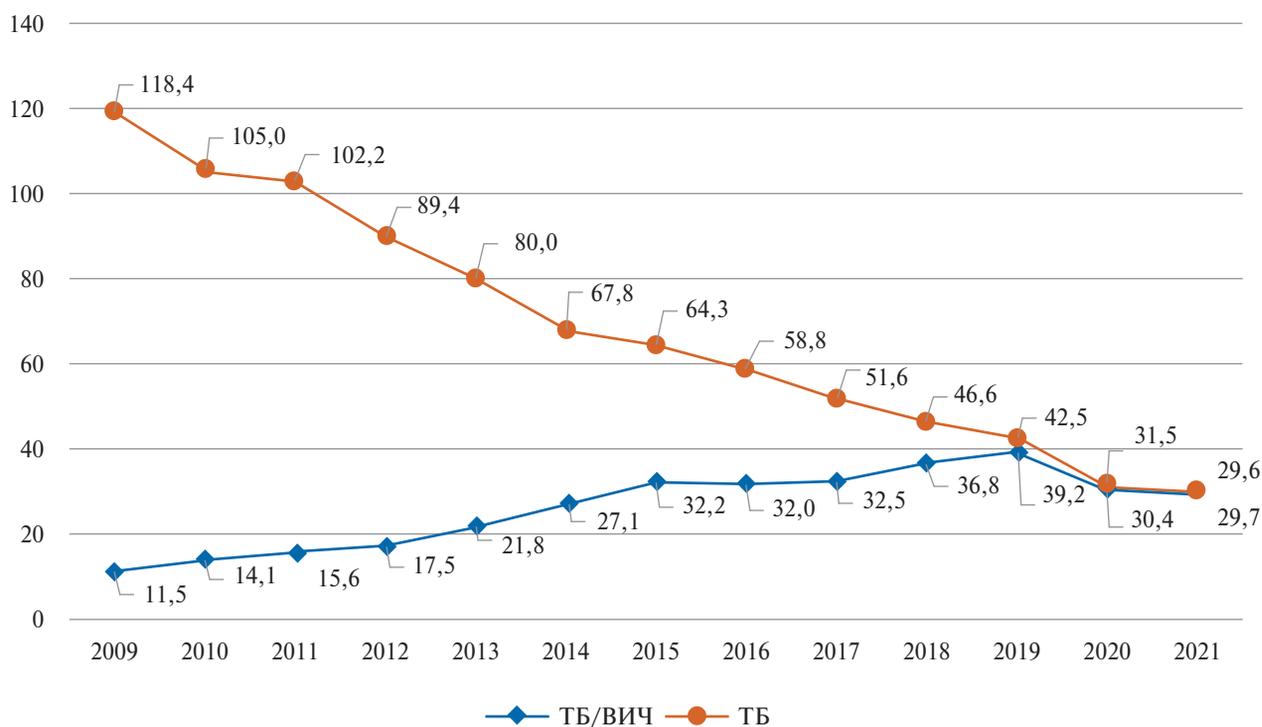
в Кемеровской области – Кузбассе в 2021 г. составил 3038,6 в расчете на 100 000 ВИЧ-инфицированных лиц.

На рис. 5 представлена динамика заболеваемости ТБ пациентов с различным ВИЧ-статусом в регионе. Четко прослеживается тенденция замещения в структуре заболеваемости ТБ пациентов без ВИЧ-инфекции больными с положительным тестом на ВИЧ.

Весь изучаемый период имело место сближение показателей, а в 2020–2021 гг. произошло их выравнивание и переход к преобладанию в структуре заболевших лиц с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией (50,2% – в 2021 г.).

С трудными эпидемиологическими, диагностическими и лечебными задачами во время пандемии COVID-19 столкнулись разные сферы здравоохранения. Из-за пандемии наблюдалась сложность в преодолении запретов массовых мероприятий с целью выявления, диагностики и лечения больных ТБ.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 зафиксировано резкое снижение заболеваемости ТБ – на 23,9% в 2020 г., и на 3,7% в следующем 2021 г., что было на 26,8% ниже, чем в период до пандемии. С учетом снижения охвата населения профилактическими осмо-



**Рисунок 5.** Динамика заболеваемости ТБ пациентов с различным ВИЧ-статусом в Кузбассе (ф. № 33).  
**Figure 5.** The dynamics of TB incidence among HIV-positive and HIV-negative cases in Kuzbass (according to form # 33).

трами и рост доли ФКТЛ в структуре клинических форм среди лиц с впервые выявленным ТБ можно ожидать увеличение заболеваемости ТБ в последующие годы. Данные тенденции отражают общероссийские показатели [2], что относят к последствиям несвоевременного выявления больных ТБ в 2020 г. во время ввода ограничений, связанных с новой коронавирусной инфекцией.

По основным эпидемиологическим показателям средних данных по заболеваемости и смертности от ТБ КО достоверно не отличается от Сибирского федерального округа (СФО), и эти показатели традиционно выше, чем в среднем по России. Анализ причин снижения заболеваемости ТБ в Кемеровской области показывает, что заметное снижение показателя заболеваемости ТБ в регионе произошло в период пандемии COVID-19 за счет снижения выявления ТБ в период локдаунов.

За 15-летний период наблюдения определена устойчивая тенденция к нарастанию в структуре заболевших ТБ пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию. Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией в структуре впервые заболевших ТБ в 2009 г. составляла 8,8%, а в 2021 – 50,2% (+31,0%). В период с 2019 по 2020 г. отмечалось существенное

(на 28,5%) снижение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что обусловлено влиянием пандемии COVID-19, в 2021 г. продолжилось существенное снижение этого показателя (–32,2%). Заболеваемость ТБ/ВИЧ за период 2019 по 2020 г. снизилась на 22%, а в 2021 г. – еще на 2,3%. При этом в структуре заболевших ТБ в 2021 г. отмечено преобладание лиц с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией, что может быть обусловлено снижением активности мероприятий по выявлению ТБ в 2020 г. в период жестких антиковидных ограничений, тогда как ТБ у ЛЖВ чаще характеризуется остропрогрессирующим течением и выявляется преимущественно при обращении за медицинской помощью.

Благодаря эффективным мерам по маршрутизации пациентов в период пандемии COVID-19, внедрению интенсивных методов лечения удалось продолжить позитивные тенденции по снижению смертности от ТБ в Кузбассе. Несмотря на это, необходимым мероприятием является усиление координации работы фтизиатров и инфекционистов, медицинских работников первичной медико-санитарной помощи для снижения бремени ВИЧ, ВИЧ/ТБ МЛУ, МЛУ ТБ в регионе, что возможно только при мультидисциплинарном подходе к проблеме ВИЧ/ТБ.

## ВЫВОДЫ

1. При снижении заболеваемости ТБ в период с 2019 по 2021 г. на 24,8% зафиксирована неблагоприятная тенденция в утяжелении клинической структуры ТБ: роста доли впервые выявленных больных ТБ с деструкцией в легких (на 1,3%) и бактериовыделением (на 2,1%), а также роста числа пациентов с фиброзно-кавернозным ТБ легких при сохранении впервые выявленного ТБ более чем в половине случаев (51%).

2. В период с 2019 по 2020 г. отмечалось существенное (на 28,5%) снижение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что обусловлено влиянием пандемии COVID-19, в 2021 г. продолжилось существенное снижение (32,2%). Заболеваемость ТБ/ВИЧ за период с 2019 по 2020 г. снизилась на 22%, а в 2021 г. – еще на 2,3%.

3. ФКТЛ, занимая 1,5% от всех впервые выявленных больных, не свидетельствует о массовом увеличении деструктивных процессов в период пандемии, но характеризует отрицательную динамику раннего выявления и ухудшение эпидемиологической ситуации в регионе вследствие ограничительных мероприятий в период новой коронавирусной инфекции.

4. Существенное снижение показателей заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией при увеличении в структуре впервые выявленных пациентов тяжелого ТБ/ВИЧ дает основания полагать, что необходима реализация комплексных мер по интенсификации обследования населения, относящегося к группам риска по развитию этих заболеваний, для предотвращения негативных последствий влияния ковидных ограничений 2020 г., приведших к снижению и приостановке профилактических осмотров населения в регионе «эпидемиологически напряженном» по ТБ и ВИЧ-инфекции.

5. Необходимым мероприятием является усиление координации работы фтизиатров, инфекционистов и медицинских работников первичной медико-санитарной помощи для снижения бремени ВИЧ, ВИЧ/ТБ МЛУ, МЛУ ТБ в регионе, что возможно только при мультидисциплинарном подходе к проблеме ВИЧ/ТБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова Л.А., Кабаева М.Н., Вокова Н.А. и др. Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(3):12-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17

2. Богородская Е.М., Ноздревых И.В., Борисов С.Е., Котова Е.А. Маршрутизация больных туберкулезом при оказании стационарной медицинской помощи в условиях режима повышенной готовности по COVID-19. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(3):10-18.
3. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
4. Викторова И.Б., Ханин А.Л., Зимина В.Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области. *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):25-31. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-25-31
5. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д. и др. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
6. Елькин А.В., Савина Т.А., Левина Л.Р. и др. Многопрофильный туберкулезный стационар города Санкт-Петербурга в период пандемии COVID-19. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2020;(4):10-15.
7. Конончук О.Н., Саранчина С.В., Пьянзова Т.В. Межведомственное взаимодействие по контролю над туберкулезом в Кемеровской области – Кузбассе. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2021;(1):69-70.
8. Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Пьянзова Т.В., Байбородова Т.И. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(7):25-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-25-29
9. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021;13(1):80-87. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87
10. Старшинова А.А., Малкова А.М., Старшинова А.Я. и др. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):153-157. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-153-157
11. Пьянзова Т.В., Конончук О.Н., Примкулова М.В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;91(9):58-59.

## REFERENCES

1. Baryshnikova L.A., Kabaeva M.N., Voekova N.A. et al. Organization of TB medical services in the context of COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(3):12-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17
2. Bogorodskaya E.M., Nozdrevatykh I.V., Borisov S.E., Kotova E.A. Routing of TB patients in hospital in the context of increased alertness due to COVID-19. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolovaniya*, 2020;(3):10-18. (In Russ.)

3. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemic situation of TB in the years of COVID-10 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(3):6-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
4. Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N. Lethal outcomes in HIV patients in a large TB institution in Kemerovo region. *Zhurnal infektologii*, 2017;9(3):25-31. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-3-25-31
5. Veselova E.I., Russskikh A.E., Kaminsky G.D. et al. The novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020;98(4):6-14. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
6. Elkin A.V., Savina T.A., Levina L.R. et al. The multi-profile TB hospital in St. Petersburg during COVID-19 pandemic. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolovaniya*, 2020;(4):10-15. (In Russ.)
7. Kononchuk O.N., Saranchina S.V., Pyanzova T.V. Interdepartmental interactions on TB control in Kemerovo region – Kuzbass. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolovaniya*, 2021;(1):69-70. (In Russ.)
8. Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Pyanzova T.V., Baiborodova T.I. The dynamics of lethal outcomes among TB patients in Kemerovo region for 17 years. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016;94(7):25-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-25-29
9. Mishina A.V., Mishin V.Yu., Ergeshov A.E. et al. The novel coronavirus infection (COVID-19) with TB co-infection in patients with late-stage HIV infection and immunodeficiency. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021;13(1):80-87. (In Russ.) DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87
10. Starshinova A.A., Malkova A.M., Starshinova A.Ya. et al. TB in the context of the novel coronavirus infection. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*, 2021;100(2):153-157. (In Russ.) DOI: 0.24110/0031-403X-2021-100-2-153-157
11. Pyanzova T.V., Kononchuk O.N., Primkulova M.V. TB with multiple drug resistance in patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;91(9):58-59. (In Russ.)

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

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой»  
650029, г. Кемерово, пр-кт Химиков, д. 5

Осинцева Ирина Юрьевна – врач-фтизиатр  
Тел.: + 7 (384) 254-56-51  
E-mail: osintseva-dok@mail.ru

Лузина Наталья Викторовна – зам. главного врача по медицинской части  
Тел.: + 7 (384) 254-56-51  
E-mail: luzina78-13@mail.ru

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России  
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А

Пьянзова Татьяна Владимировна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии  
Тел.: + 7 (384) 254-56-51  
E-mail: tatyana\_vezhnina@mail.ru

#### FOR CORRESPONDENCE:

Kuzbass Clinical Phthiisopulmonology Medical Centre named after I.F. Kopylova  
5, Prospekt Khimikov, 650029, Kemerovo, Russia

Irina Yu. Osintseva, Phthiisologist  
Tel.: + 7 (384) 254-56-51  
E-mail: osintseva-dok@mail.ru

Natalya V. Luzina, Deputy Chief Physician for Medical Care  
Tel.: + 7 (384) 254-56-51  
E-mail: luzina78-13@mail.ru

Kemerovo State Medical University  
22A, Voroshilov St., 650029, Kemerovo, Russia

Tatyana V. Pyanzova, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head, Phthiisology Department  
Tel.: + 7 (384) 254-56-51  
E-mail: tatyana\_vezhnina@mail.ru

# ЗНАЧЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ НАВИГАЦИОННЫХ БРОНХОБИОПСИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

© 2023 г. Шабалина И.Ю.<sup>1</sup>, Чесалина Я.О.<sup>1</sup>, Тарасов Р.В.<sup>1, 2</sup>,  
Борисова А.Ю.<sup>1</sup>, Зайцева А.С.<sup>1</sup>, Амансахедов Р.Б.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Московский медицинский университет «Реавиз», г. Москва, Россия

Поступила 28.03.2023

**Цель исследования:** изучить радиологическую семиотику периферических образований легких (ПОЛ) при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), установить характеристики, значимо повышающие эффективность навигационных бронхобиопсий. **Материалы и методы.** В когортное ретроспективное исследование включено 278 пациентов с ПОЛ с верифицированными диагнозами при инвазивных методах (бронхоскопия с навигацией и комплексом биопсий, диагностические торакальные операции). В исследование включено 162 (58,3%) женщины в возрасте от 13 до 80 лет (ср. возраст – 46,21 ± 5,23), 116 (41,7%) мужчин в возрасте от 14 до 85 лет (ср. возраст – 46,05 ± 3,49). Участники когорты, в зависимости от этиологии заболевания легких, были разделены на 4 нозологические группы: группа пациентов с туберкулезом (ТБ) легких – 158 (56,8%), группа пациентов с неопластическими процессами в легких (Нео) – 79 (28,4%), группа пациентов с микобактериозом легких (НТМ) – 21 (7,6%) и группа пациентов с ПОЛ, являющимися проявлением внебольничной пневмонии затяжного течения (ВПЗТ) – 20 (7,2%). **Результаты.** Оцениваемые ПОЛ, по данным КТ ОГК, были представлены тремя основными рентгенологическими синдромами, условно названными «инфильтрат», «округлая тень», «очаг». Выявлено преобладание «округлых теней» в группах НТМ и Нео. Установлено, что между группами сравнения имеются статистически значимые различия по следующим показателям: среднемаксимальный размер и контур ПОЛ («очага» / «округлой тени» / «инфильтрата»), наличие бронхоэктазий и характер очагов в ткани легкого, окружающей ПОЛ, наличие внутри ПОЛ кальцинации, деструкции, симптома «воздушной бронхограммы». В исследуемой когорте суммарная эффективность бронхоскопической верификации ПОЛ при наличии симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК составила 79,4%, что значимо превышало таковую при его отсутствии – 17,8% ( $p < 0,001$ ). При ПОЛ размерами (по данным КТ ОГК) менее 20 мм эффективность бронхобиопсий в верификации диагноза достигала 50% вне зависимости от этиологии процесса. При размере ПОЛ  $\geq 20$  мм бронхоскопическая диагностика наиболее эффективна в группах ТБ и НТМ – 83,3% и 100,0% соответственно, при размере ПОЛ  $\geq 30$  мм в группе Нео – 93,0%. Долевая локализация не влияла на диагностическую эффективность бронхобиопсий. **Заключение.** Наиболее высокие результаты эффективности бронхобиопсий в этиологической верификации ПОЛ достигнуты у пациентов с наличием симптома «дренирующего бронха», при размере образований  $\geq 20$  мм или  $\geq 30$  мм по данным КТ ОГК. Выбор рационального объема комплекса диагностических биопсий при навигационной бронхоскопии или хирургической резекции определяется рентген-морфологией ПОЛ с оценкой признаков малигнизации или доброкачественности по данным КТ ОГК.

**Ключевые слова:** компьютерная томография грудной клетки, периферические образования легких, дифференциальная диагностика, бронхоскопия, КТ симптом дренирующего бронха, средний размер образования, туберкулез легких, микобактериоз легких, злокачественные образования легких.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 122041200022–2 «Туберкулез и заболевания органов дыхания – современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-52-66

## THE ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY STUDIES IN NAVIGATION BRONCHOSCOPY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERIPHERAL PULMONARY LESIONS

Shabalina I.Yu.<sup>1</sup>, Chesalina Ya.O.<sup>1</sup>, Tarasov R.V.<sup>1, 2</sup>, Borisova A.Yu.<sup>1</sup>, Zaytseva A.S.<sup>1</sup>,  
Amansakhedov R.B.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

Submitted as of 28.03.2023

**Aim:** to study radiological semiotics of peripheral pulmonary lesions (PPLs) detected by CT of the chest, and establish radiological patterns, which significantly increase effectiveness of navigation bronchobiopsies. **Materials and methods.** A cohort retrospective study included 278 patients with PPLs with verified diagnoses established by invasive diagnostic procedures (navigation bronchoscopy with a complex of biopsies and/or diagnostic thoracic surgery). The study included 162 (58.3%) women aged 13 to 80 yrs. (average age –  $46.21 \pm 5.23$ ) and 116 (41.7%) men aged 14 to 85 yrs. (average age –  $46.05 \pm 3.49$ ). The patients were divided into 4 nosological groups: pulmonary TB patients – 158 (56.8%), neoplastic patients – 79 (28.4%), nontuberculous pulmonary mycobacteriosis (NTPM) patients – 21 (7.6%), and protracted course community-acquired pneumonia (CAP) patients (presentations of PPLs) – 20 (7.2%). **Results.** According to chest CT data, PPLs had three major radiological signs, defined as “infiltrate”, “rounded shadow”, and “focus”. Rounded shadows prevailed in NTPM patients and neoplastic patients. Statistically significant differences between the groups were as follows: the medium maximum size and contour of PPLs (focus / rounded shadow / infiltrate), the presence of bronchiectasis and the type of foci (lobular/sublobular/acinar) in the lung parenchyma surrounding PPLs, the presence of calcification, cavitation, or air bronchograms inside PPLs. The total effectiveness of bronchoscopic verification of PPLs in patients with “CT bronchus sign” was 79.4%, which significantly exceeded diagnosis verification in patients without it (17.9%) ( $p < 0.001$ ). The effectiveness of diagnosis verification by bronchobiopsy in patients with PPLs less than 20 mm (CT data) achieved 50% irrespective of etiology. The most effective bronchoscopic verification of diagnoses was observed in TB and NTPM patients with PPLs  $\geq 20$  mm – 83.3% and 100.0% respectively, and in neoplastic patients with PPLs  $\geq 30$  mm it reached 93.0%. The lobar localization of the process did not affect the diagnostic effectiveness of bronchobiopsies. **Conclusion.** The highest effectiveness of bronchobiopsies was observed in patients with the CT bronchus sign and with PPLs  $\geq 20$  mm or  $\geq 30$  mm (CT data). The volume of diagnostic biopsies obtained by navigation bronchoscopy or surgical resection should be determined by radiological morphology of PPLs with estimation of malignancy or benign signs revealed by CT of the chest.

**Keywords:** chest CT, peripheral pulmonary lesions, differential diagnosis, bronchoscopy, CT bronchus sign, medium size of the lesion, pulmonary TB, nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, lung cancer.

The article was prepared under research topic no. 122041200022-2: “TB and pulmonary diseases – contemporary multimodal diagnosis and rehabilitation in comorbidities”.

## ВВЕДЕНИЕ

Периферическими образованиями легких (ПОЛ) называют фокусные затемнения легочной паренхимы различного размера, как правило, округлой или овальной формы, четко или нечетко очерченные, локализующиеся в центральной/ядерной или периферической/плащевой зонах легкого. В это понятие входят солитарные периферические узелки легких (Solitary Pulmonary Nodules – SPN) размером до 3 см, преимущественно округлой формы, которые четко дифференцируются и должны быть окружены, хотя бы частично, легочной тканью, по данным рентгенографии или КТ ОГК [23, 24], без сочетания с ателектазом и лимфаденопатией средостения. Специалисты лучевой диагностики разделяют их на солитарные солидные узелки, частично солидные узелки и узелки по типу «матового стекла». Рекомендации профессионального сообщества рентгенологов (Флейшнеровское общество) регламентируют неинвазивные и инвазивные подходы при установлении этиологии ПОЛ и сроки динамического наблюдения за ними в зависимости от множества характеристик: рентген-морфологии ПОЛ, сроков удвоения его размера в динамике, накопления контраста (метаболической активности), возраста пациента, анамнеза заболевания и т.д. [15]. Общепринятая номенклатурная классификация по зонам легкого (прикорневая/центральная/периферическая) среди специалистов по лучевой диагностике часто вызывает разночтения

в радиологической интерпретации локализации ПОЛ [18, 24]. Помимо истинных солитарных узлов легкого, к ПОЛ [6] относятся уплотнения (повышение плотности легкого на КТ) в результате замещения воздуха альвеол или заполнения воздушных пространств жидкостью, клетками или другим материалом, затемнения – повышение плотности легкого в виде «матового стекла» или консолидации, конгломератные образования – большие затемнения, часто включающие в себя бронхи и сосуды [11, 23, 24], узловое образования (masses), которые по определению имеют те же характеристики, что и периферически расположенный солитарный легочный узел, однако их размер превышает 3 см. В реальной клинической практике ПОЛ в первую очередь имеют первичную и вторичную неопластическую природу, во вторую очередь – инфекционную, в том числе туберкулез, микозы, внебольничные пневмонии, что и определяет необходимость дифференциальной диагностики и выбора методов верификации [1, 2, 4–6]. Установление этиологии ПОЛ является задачей для специалистов малоинвазивной и инвазивной диагностики торакального профиля (эндоскопистов и хирургов), в первую очередь – для установления злокачественной их природы [1, 4, 6, 18]. Выбор оптимального метода верификации проводится междисциплинарным консилиумом с участием клинициста, онколога, пульмонолога, фтизиатра.

Согласно литературным данным, у более чем 20% участников различных национальных про-

грамм низкодозного КТ-скрининга при первом сканировании обнаруживается один или больше ПОЛ, которые требуют дальнейшего обследования [25]. Результаты National Lung Screening Trial (NLST), проведенного в США (2011) в когорте 53 454 пациентов с высокой вероятностью рака легкого (РЛ) – курильщиков старше 55 лет, индекс курения (ИК) которых превышал 20 пачка/лет, при использовании низкодозной КТ ОГК показали, что SPN были выявлены у 6466 (12%) пациентов, при этом злокачественными оказались только 1920 (3,6%) [19]. По данным различных публикаций, существуют статистически значимые предиктивные радиологические характеристики легочных узлов, позволяющие определить вероятность их злокачественности [13, 19], к которым относятся локализация, размеры, количество, структура и контуры ПОЛ [3, 4]. Доля инвазивных диагностических вмешательств среди когорты пациентов с подозрением на ПОЛ типа LUNG-RADS4A и 4B (злокачественных) колеблется от 1 до 4% [16]. Выполнение бронхоскопии с биопсиями удовлетворяет современным требованиям по безопасности и малой инвазивности диагностических исследований [7, 8, 21, 22]. В последнее десятилетие для повышения эффективности диагностических бронхоскопий начали применяться вспомогательные навигационные методики: радиальная эндобронхиальная ультрасонография (рЭБУС) и виртуальная бронхоскопия [1, 13, 17], при выполнении которых интерпретация радиологических данных ПОЛ играет значение в выборе объема биопсий при мультидисциплинарных подходах к их этапной дифференциальной диагностике.

**Цель исследования:** изучить радиологическую семиотику периферических образований легких на КТ ОГК и установить характеристики, значимо повышающие эффективность навигационных бронхобиопсий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

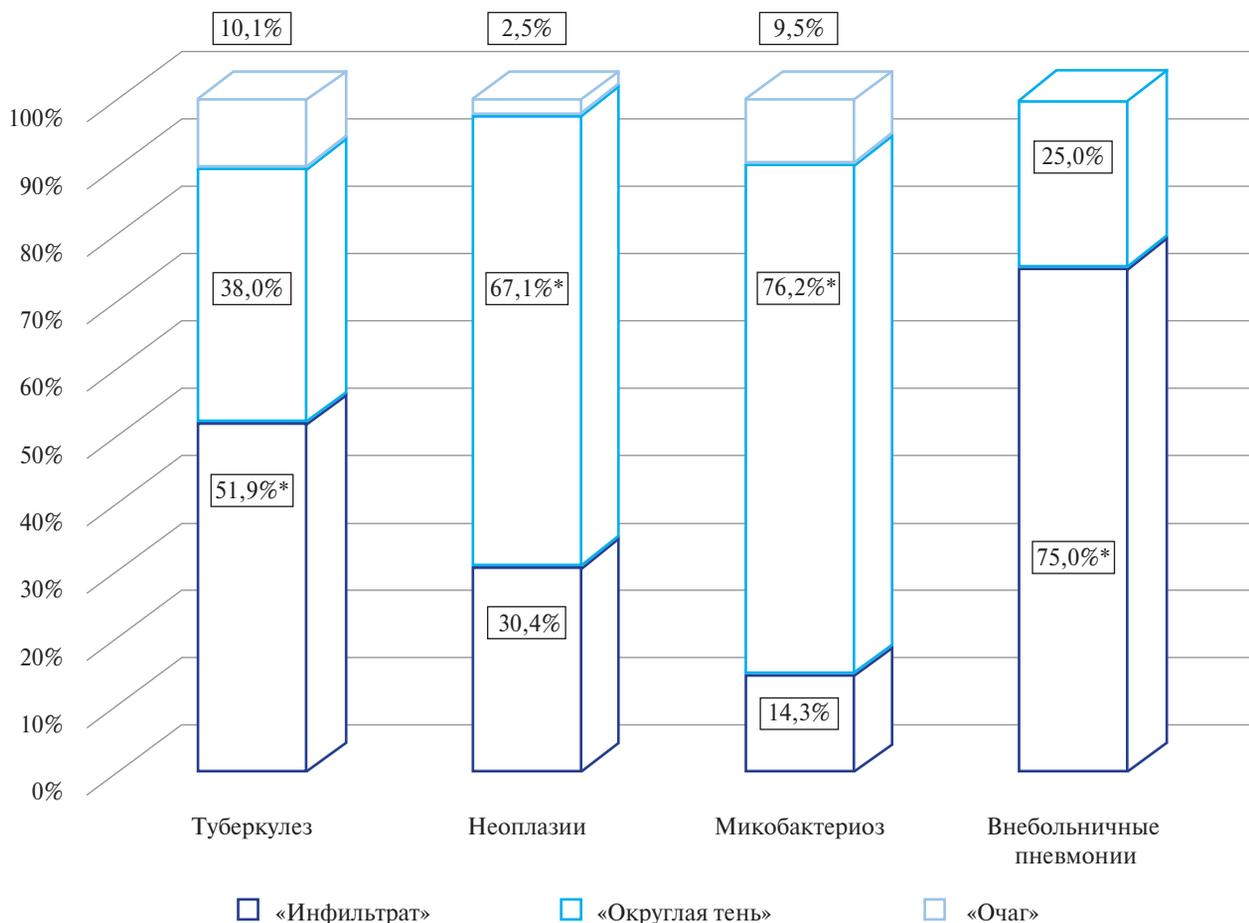
За период с 1 января 2014 по 31 декабря 2019 г. у пациентов с наличием ПОЛ на КТ ОГК было выполнено 278 бронхоскопий с биопсиями: из них 107 – с классической методикой и 171 – с рЭБУС навигацией. В рамках подготовки к эндоскопическому исследованию пациентам проводилось физикальное обследование, оценка клинико-лабораторных и функциональных показателей (клинический анализ крови, коагулограмма, маркеры гемотрансмиссивных инфекций, спирометрия) согласно правилам GCP. Все пациенты подписали форму информиро-

ванного согласия. Исследование когортное проспективное ретроспективное продольное. У пациентов с неинформативными результатами бронхобиопсий выполнялась хирургическая диагностика. Таким образом, во всех случаях диагноз был верифицирован. Среди включенных в исследование женщин было 162 (58,3%) в возрасте от 13 до 80 лет (средний возраст –  $46,21 \pm 5,23$ ), мужчин 116 (41,7%) в возрасте от 14 до 85 лет (средний возраст –  $46,05 \pm 3,49$ ). Участники когорты, прошедшие этапы малоинвазивной (бронхоскопия с комплексом биопсий) и инвазивной диагностики (диагностические торакальные операции), в зависимости от этиологии заболевания легких были разделены на 4 нозологические группы: группа пациентов с туберкулезом (ТБ) легких – 158 (56,8%), группа пациентов с неопластическими процессами в легких (Нео) – 79 (28,4%), группа пациентов с микобактериозом легких (НТМ) – 21 (7,6%) и группа пациентов с ПОЛ, являющимися проявлением внебольничной пневмонии затяжного течения (ВПЗТ) – 20 (7,2%). В ФГБНУ «ЦНИИТ» была выполнена КТ высокого разрешения ОГК на мультисрезовом компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion в положении лежа на спине, на высоте глубокого задержанного вдоха, без контрастного усиления 238/278 пациентам. Толщина слоя составляла 0,75–1,25 мм, шаг стола 1 см, сканирование выполнялось от уровня верхушек легких до диафрагмы с захватом верхних полюсов почек. Максимальный размер ПОЛ в группах сравнения, по данным КТ ОГК, определяли с использованием функции «линейка» в режиме просмотра файлов DICOM. Данные по исследованию включались в таблицу программы Microsoft Office Excel, для статистической обработки использовали  $\chi^2$ . Уровнем статистической значимости различий считали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Рентгенологические проявления у пациентов с ПОЛ по данным КТ ОГК были представлены тремя основными рентгенологическими синдромами (рис. 1).

Образования, условно названные «инфильтраты» (полигональные, овальные, неоднородные, «сливные» участки уплотнения или консолидации легких с альвеолярно-интерстициальной инфильтрацией размером в пределах от 3 до 6 см), выявлены в 44,6% (124/278) наблюдений. ПОЛ, условно названные «округлые тени», к которым относили округлые фокусные уплотнения размером менее 3 см (солитарные легочные узлы)



\*Статистически значимые различия

**Рисунок 1.** Частота выявления основных рентгенологических синдромов («инфильтратов» / «округлых теней» / «очагов») у пациентов групп сравнения.

**Figure 1.** The frequency of detection of major radiological syndromes (infiltrates / rounded shadows / foci) in patients of the comparison groups.

и округлые или овальные узловые образования (размером более 3 см) выявлены в 48,2% (134/278) случаев. ПОЛ, условно названные «очаги» (узелки и фокусы размером менее 12 мм, ацинозные, внутривертебральные, субвертебральные), отмечены у 20/278 (7,2%) пациентов.

Как видно на рис. 1, между группами Нео и НТМ статистически значимых различий по частоте выявления синдромов: «инфильтрат», «округлые тени» не было ( $p > 0,05$ ). В группе ВПЗТ и ТБ отмечено значимое преобладание «инфильтратов» в 75,0% (15/20) и 51,9% (82/158) наблюдений по сравнению с группой Нео – 30,4% (24/79,  $p < 0,001$ ) и НТМ – 14,3% (3/21,  $p < 0,01$ ). Соответственно в группах Нео и НТМ выявление «округлых теней» отмечено значимо чаще: в 67,1% (53/79) и 76,2% (16/21) наблюдений по сравнению с группами ТБ в 38,0% (60/158,  $p < 0,001$ ) и ВПЗТ в 25,0% (5/20,  $p < 0,05$ ). Выяв-

ление «очагов» отмечено чаще в группах ТБ в 10,1% (16/158) и НТМ в 9,5% (2/21) наблюдений по сравнению с группой Нео 2,5% (2/79) без значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Одной из важнейших радиологических характеристик является размер образования, особенно при дифференциальной диагностике злокачественного периферического образования от доброкачественного, что представлено в табл. 1.

По данным литературы [2–4, 6, 18], считается: чем меньше размер образования, тем меньше риск его злокачественности. Учитывая малую встречаемость «очагов» – всего 20 наблюдений в когорте – и подходящий их размер под критерий «округлых теней» – менее 3 см, среднемаксимальный размер «очагов» и «округлых теней» рассчитывали совместно.

Как видно из данных табл. 1, при сравнительном анализе среднего максимального раз-

**Таблица 1.** Средний максимальный размер ПОЛ в группах сравнения по данным КТ ОГК**Table 1.** The medium maximum size of PPLs in the comparison groups according to chest CT data

Рентген синдром	Средний максимальный размер образования (М ± m мм) в сравниваемых группах				
	ТБ 1	Нео 2	НТМ 3	ВПЗТ 4	p
«инфильтрат»	0,85 ± 0,1	5,96 ± 0,08	6,1 ± 0,02	9,14 ± 0,04	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{1-3,2-3,2-4,3-4} > 0,05$
«округлая тень» / «очаги»	23,94 ± 0,16	29,38 ± 0,08	18,33 ± 0,06	25,6 ± 0,01	$p_{1-2,2-3} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
суммарно	25,97 ± 0,71	34,53 ± 0,13	20,86 ± 0,06	34,35 ± 0,01	$p_{1-2,2-3,1-4} < 0,01$ $p_{2-4,1-3} > 0,05$

ТБ – туберкулез, Нео – новообразования, НТМ – нетуберкулезный микобактериоз, ВПЗТ – внебольничная пневмония затяжного течения

TB – tuberculosis, Neo – neoplastic process, NTPM – nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, PC CAP – protracted course community-acquired pneumonia

мера образований в группе Нео размер «инфильтрата» ( $45,96 \pm 0,08$  мм) превышал размеры таковых в группе ВПЗТ ( $39,14 \pm 0,04$  мм,  $p < 0,05$ ) и в группах НТМ ( $36,1 \pm 0,02$  мм,  $p < 0,01$ ) и ТБ ( $30,85 \pm 0,1$  мм,  $p < 0,01$ ). Размер образований по типу «округлой тени» / «очага (фокуса)» в группе Нео ( $29,38 \pm 0,08$  мм) также значимо превышал размеры образований в группе НТМ ( $18,33 \pm 0,06$  мм) и ТБ ( $23,94 \pm 0,16$  мм,  $p < 0,01$ ) и с незначимой разницей в группе ВПЗТ ( $25,6 \pm 0,01$  мм), ( $p > 0,05$ ). Отмечено, что в группе ТБ образования в виде «инфильтрата» имели средний размер ( $30,85 \pm 0,1$  мм), ПОЛ в виде «округлой тени» или «очага» имели средний размер ( $23,94 \pm 0,16$  мм), ( $p < 0,01$ ).

Практический интерес для дифференциальной диагностики имеет определение рентгенологических паттернов (КТ-морфологии) для каждой нозологии заболеваний органов дыхания, проявляющихся ПОЛ (рис. 2).

Одной из характеристик ПОЛ, которая обращает на себя внимание, является контур образования. Гладкий/ровный, четко определяемый контур ПОЛ в группе ТБ отмечен в 46,2% (73/158) наблюдений, что значимо чаще, чем в группе Нео – 7,6% (6/79) ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 35,326$ , сила связи средняя). В группе НТМ ровный контур отмечен в 71,6% (15/21) наблюдений, что несколько выше, чем в группе ТБ – 73/158 (46,2%,  $p = 0,03$ ,  $\chi^2 = 4,720$ ), в группе ВПЗТ выявление такого контура отмечено в 35,0% (7/20) случаев без значимой разницы с группой ТБ и значимо реже, чем в группе НТМ ( $p = 0,020$ ,  $\chi^2 = 5,467$ ).

Спикулообразный контур («лучистый венец», или «*corona radiata*») ПОЛ в группе Нео отмечался в 65,8% (52/79) наблюдений, что значимо

чаще, чем в группе ТБ – 1,9% (3/158,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 120,761$ , сила связи высокая), а также в группе НТМ – 14,3% (3/21,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 15,782$ , сила связи относительно высокая) и ВПЗТ – 5,0% (1/20,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 21,353$ , сила связи относительно высокая).

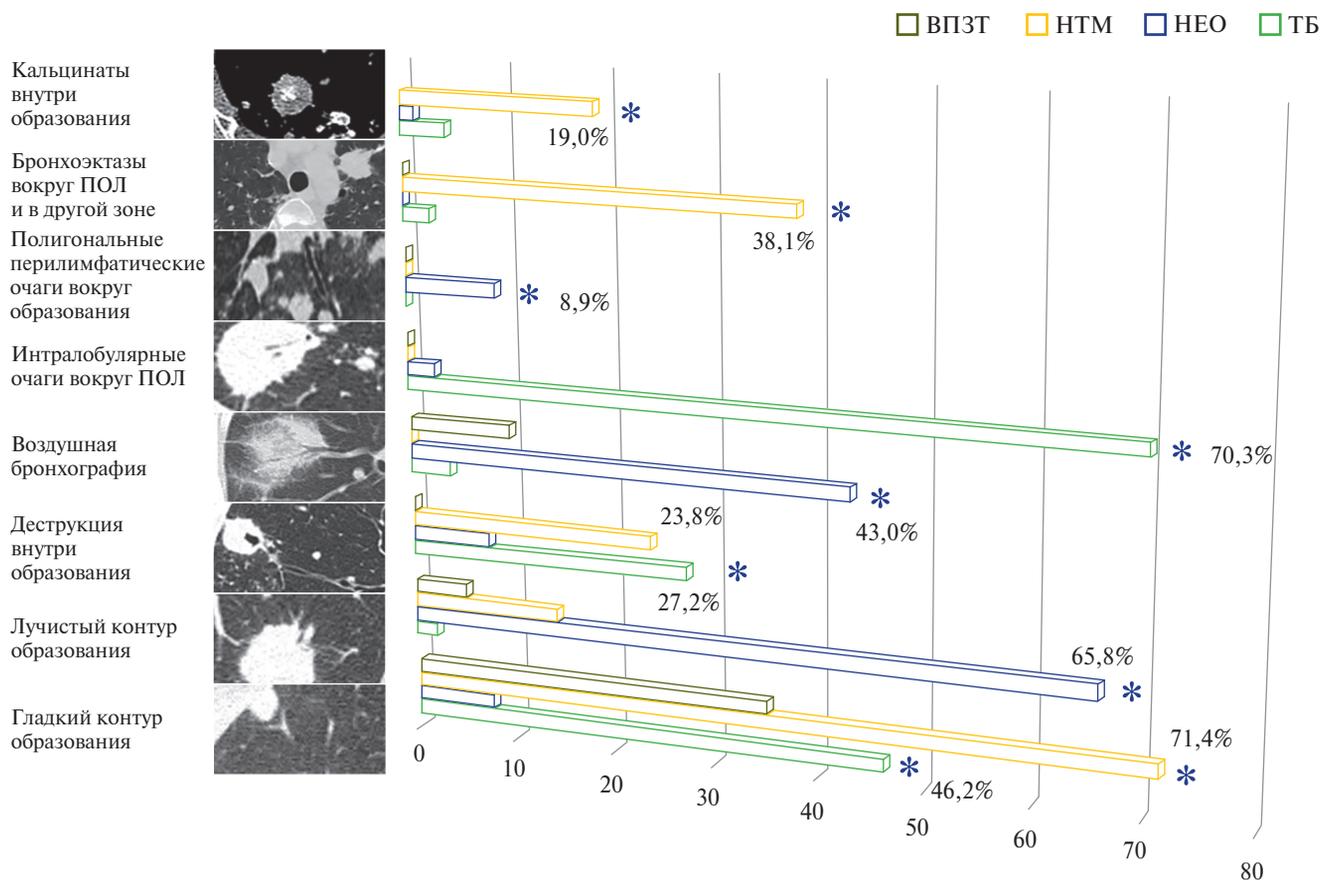
Нечеткий размытый контур в группе ТБ отмечался в 24,7% (39/158) наблюдений, в группе Нео – в 17,7% (14/79) без значимой разницы ( $p > 0,05$ ). В группе ВПЗТ эта характеристика отмечена в 50,0% (10/20) наблюдений, что значимо чаще, чем в группе ТБ (39/158,  $p = 0,017$ ,  $\chi^2 = 5,703$ ), группе Нео (14/79,  $p = 0,003$ ,  $\chi^2 = 9,054$ , сила связи средняя) и НТМ – 9,6% (2/21,  $p = 0,005$ ,  $\chi^2 = 8,107$ , сила связи относительно высокая).

Кальцинаты выявлялись неожиданно чаще внутри образований при НТМ – в 19,0% (4/21) наблюдений, что значимо превышало их выявление в группе ТБ – 4,4% (7/158,  $p = 0,009$ ,  $\chi^2 = 6,867$ , сила связи слабая).

В группе ТБ выявление в паренхиме легкого, окружающей ПОЛ центрлобулярных/сублобулярных очагов («очагов отсева»), отмечено в 70,3% (111/158) наблюдений, что значимо чаще, чем в группе Нео – 2,5% (2/79,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 94,129$ , сила связи высокая).

Следует отметить, что в случаях выявления на КТ ОГК «инфильтратов» неопластического генеза, верифицированных как «аденокарцинома легкого со стелющимся характером роста» в окружающей легочной ткани отмечены периваскулярные и перилимфатические полигональные очаги в 8,9% (7/79) и в 8,9% (7/79) наблюдений соответственно.

Симптом «воздушной бронхографии» выявлялся в 43,0% (24/79) наблюдений группы



\*Статистически значимые различия

**Рисунок 2.** Особенности рентгенологических проявлений периферических образований (рентген-морфологии образования и окружающей легочной ткани) в группах сравнения.

**Figure 2.** Features of radiographic patterns of PPLs (the structure of PPLs and surrounding lung tissues) in the comparison groups.

Нео, что значимо чаще, чем в группе ТБ – 3,8% (6/158,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 33,661$ , сила связи средняя) и группе ВПЗТ – 10,0% (2/20) наблюдений ( $p > 0,05$ ). Между группами ТБ и ВПЗТ для этой характеристики разницы не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Для группы НТМ было характерно выявление бронхоэктазий как вокруг основного процесса в 14,3% (3/21) наблюдений, так и локализующихся в других отделах легкого – 38,1% (8/21), что чаще по сравнению с группой ТБ – 6,3% (10/158,  $p = 0,010$ ,  $\chi^2 = 6,815$ , сила связи слабая) и 2,5% (4/158,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 118,980$ , сила связи очень высокая) соответственно.

Наличие деструкции (распада) внутри образований определялось значимо чаще в группе ТБ – 27,2% (40/158), чем в группе Нео – 7,6% (6/79,  $p = 0,002$ ,  $\chi^2 = 10,574$ , сила связи средняя) и без значимой разницы с группой НТМ – 23,8% (6/21,  $p > 0,05$ ). Установлено, что в исследуемой когорте не отмечено статистически значимых различий между группами сравнения по следующим показателям: сторона поражения,

распространенность процесса, локализация по долям, количество ПОЛ (одиночное/единичное или множественное). Соответственно, в исследуемой когорте доказана их низкая значимость для использования в дифференциальной диагностике ПОЛ.

Далее были оценены радиологические характеристики ПОЛ, которые, по данным литературы, влияют на эффективность бронхоскопических биопсий.

Симптом «дренирующего бронха» на КТ ОГК – важная радиологическая характеристика ПОЛ, особенно в случае применения бронхоскопической диагностики с выполнением трансбронхиальных биопсий, т.к. позволяет проводить биопсийные инструменты через «дренирующий бронх» непосредственно в зону интереса в легком. Данный симптом показывает соотношение периферически локализованного ПОЛ в легочной ткани с дренирующим бронхом. Распределение частоты этого симптома в группах сравнения представлено в табл. 2.

**Таблица 2.** Частота наличия симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК в группах сравнения

**Table 2.** The incidence of the CT bronchus sign in the comparison groups

Симптом «дренирующего бронха» на КТ	Группы сравнения				p
	ТБ (n = 158) 1	Нео (n = 79) 2	НТМ (n = 21) 3	ВПЗТ (n = 20) 4	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
присутствует	129 (81,6)	71 (91,1)	16 (76,2)	17 (85,0)	$p_{1-2, 1-3, 2-3, 2-4, 3-4, 1-4} > 0,05$
отсутствует	29 (18,4)	8 (8,9)	5 (23,8)	3 (15,0)	

ТБ – туберкулез, Нео – новообразования, НТМ – нетуберкулезный микобактериоз, ВПЗТ – внебольничная пневмония затяжного течения

TB – tuberculosis, Neo – neoplastic process, NTPM – nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, PC CAP – protracted course community-acquired pneumonia

**Таблица 3.** Эффективность бронхобиопсий в этиологической верификации ПОЛ в зависимости от наличия симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК в группах сравнения

**Table 3.** The effectiveness of bronchobiopsies for etiological verification of PPLs depending on the presence of the CT bronchus sign in the comparison groups

Симптом «дренирующего бронха» на КТ	Группы сравнения				
	ТБ (n = 158) 1	Нео (n = 79) 2	НТМ (n = 21) 3	ВПЗТ (n = 20) 4	Итого
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
присутствует	101/129 (78,3)	60/71 (84,5)	11/16 (68,8)	13/17 (76,5)	185/233 (79,4)
отсутствует	5/29 (17,2)	1/8 (12,5)	2/5 (40,0)	0/3 (0,00)	8/45 (17,8)
$p\chi^2$	< 0,001	< 0,001	> 0,05	= 0,057	< 0,001

ТБ – туберкулез, Нео – новообразования, НТМ – нетуберкулезный микобактериоз, ВПЗТ – внебольничная пневмония затяжного течения

TB – tuberculosis, Neo – neoplastic process, NTPM – nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, PC CAP – protracted course community-acquired pneumonia

Как видно из данных табл. 2, в группах сравнения не было найдено значимой разницы в частоте наличия/отсутствия симптома «дренирующего бронха» на КТ ( $p > 0,05$ ). Преимущественно в исследование включались пациенты с наличием симптома «дренирующего бронха» (диапазон: от 76,2% в группе НТМ до 91,1% в группе Нео).

Далее была проанализирована диагностическая эффективность бронхобиопсий в зависимости от наличия симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК в группах сравнения (табл. 3).

Как демонстрируют данные табл. 3, в группе ТБ эффективность бронхобиопсий при наличии симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК значительно превышала верификацию диагноза при его отсутствии: 78,3% (101/129) против

18,5% (5/27,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 39,972$ , сила связи относительно высокая). Подобная значимая разница установлена в группе Нео – 84,5% (60/71) против 12,5% (1/8,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 17,294$ , сила связи относительно высокая), в группе ВПЗТ отмечена тенденция к повышению эффективности – 76,5% (13/17) против 0 (0/3,  $p = 0,057$ ,  $\chi^2 = 3,624$ ), как и в группе НТМ: 68,8% (11/16) против 40,0% (2/5,  $p = 0,531$ ,  $\chi^2 = 0,394$ ). В исследуемой когорте суммарно (группы ТБ + Нео + НТМ + ВПЗТ) эффективность бронхоскопической верификации ПОЛ при наличии «дренирующего бронха» на КТ ОГК составила 79,4% (185/233), что значительно превышало таковую при отсутствии этого признака на КТ ОГК – 17,8% (8/45,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 67,468$ , сила связи относительно высокая).

Между группами сравнения диапазон эффективности бронхобиопсий при наличии симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК составил от 68,8%, в группе НТМ – до 84,5% в группе Нео – без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что отсутствие симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК не приводило к абсолютной неэффективности бронхоскопической диагностики, особенно в случае микобактериальной инфекции (в группе ТБ – 17,2%, и в группе НТМ – 40,0%).

**Размер образования.** Представляет интерес частота выявления различного размера образования и влияние этого фактора на эффективность бронхобиопсий в группах сравнения. Частота различных размеров ПОЛ в исследуемых группах представлена в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, ПОЛ размером до 20 мм в группе ТБ выявлялись значимо чаще, чем в группе Нео – 41,8% против 10,1% наблюдений соответственно ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 24,561$ , сила связи относительно высокая), также как и в группе НТМ: в 61,9% наблюдений против 10,1% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 26,810$ , сила связи относительно высокая). Определялись значимые различия в превышающей частоте выявления ПОЛ размером менее 20 мм между группой НТМ (61,9%) и группой ВПЗТ (20%,  $p = 0,007$ ,  $\chi^2 = 7,411$ ). Значимых различий между группами ТБ и НТМ, ТБ и ВПЗТ, Нео и ВПЗТ не установлено ( $p > 0,05$ ).

Выявление ПОЛ размером 20–30 мм отмечено значимо чаще в группе ТБ, чем в группе ВПЗТ (38,0% против 10,0% наблюдений ( $p = 0,027$ ,  $\chi^2 = 4,950$ , сила связи слабая)). С остальными группами разница не значима ( $p > 0,05$ ).

ПОЛ размером более 30 мм отмечены в группе Нео в 54,4% наблюдений, что значимо чаще чем в группе ТБ – 20,2% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 28,440$ ) и НТМ – 23,8% ( $p = 0,013$ ,  $\chi^2 = 6,232$ ). В группе ВПЗТ подобный размер образований определялся в 70,0% наблюдений, что чаще, чем в группе НТМ ( $p = 0,004$ ,  $\chi^2 = 8,789$ , сила связи средняя) и в группе ТБ ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 22,925$ , сила связи средняя).

Далее было проанализировано влияние размеров ПОЛ, по данным КТ ОГК, в пределах исследуемых диапазонов на диагностическую эффективность бронхобиопсий как между группами сравнения, так и внутри групп (табл. 5).

Как показано в табл. 5, при размере ПОЛ менее 20 мм эффективность бронхобиопсий в группах сравнения варьировала от 46,2% до 53,0% без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Эффективность этиологической верификации ТБ в материале бронхобиопсий при размере ПОЛ менее 20 мм на КТ ОГК значимо уступала эффективности бронхобиопсий при размере ПОЛ 20–30 мм: 53,0% (35/66) против 83,3% (50/60,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 13,147$ , сила связи средняя). Следует отметить снижение эффективности диагностики по материалу бронхобиопсий

**Таблица 4.** Распределение частоты ПОЛ в зависимости от максимального размера (по аксиальной оси) на КТ ОГК в группах сравнения

**Table 4.** The distribution of PPLs occurrence depending on the maximum size (by the axial axis) on chest CT in the comparison groups

Размер ПОЛ (мм)	Группы сравнения				p
	ТБ (n = 158) 1	Нео (n = 79) 2	НТМ (n = 21) 3	ВПЗТ (n = 20) 4	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
до 20	66 (41,8)	8 (10,1)	13 (61,9)	4 (20,0)	$p_{1-2, 2-3} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,07$ $p_{1-3, 1-4, 2-4} > 0,05$
20–30	60 (38,0)	28 (35,4)	3 (14,3)	2 (10,0)	$p_{1-4} = 0,027$ $p_{1-2, 1-3, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
более 30	32 (20,2)	43 (54,4)	5 (23,8)	14 (70,0)	$p_{1-2, 1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,013$ $p_{3-4} = 0,004$ $p_{2-4, 1-3} > 0,05$

ТБ – туберкулез, Нео – новообразования, НТМ – нетуберкулезный микобактериоз, ВПЗТ – внебольничная пневмония затяжного течения

TB – tuberculosis, Neo – neoplastic process, NTPM – nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, PC CAP – protracted course community-acquired pneumonia

**Таблица 5.** Эффективность бронхобиопсий в зависимости от размера ПОЛ в группах сравнения по этиологическому фактору

**Table 5.** The effectiveness of bronchobiopsies depending on the size of PPLs in the comparison groups by the etiology factor

Размер ПОЛ (мм)	Группы сравнения				p
	ТБ (n = 158) 1	Нео (n = 79) 2	НТМ (n = 21) 3	ВПЗТ (n = 20) 4	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
до 20	35/66 (53,0)	4/8 (50,0)	6/13 (46,2)	2/4 (50,0)	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
20–30	50/60 (83,3)	17/28 (60,7)	3/3 (100,0)	0/2 (0,0)	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-4} = 0,043$ $p_{1-3, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
более 30	21/32 (65,6)	40/43 (93,0)	4/5 (80,0)	11/14 (78,6)	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
p	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,054$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,008$	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$	

ТБ – туберкулез, Нео – новообразования, НТМ – нетуберкулезный микобактериоз, ВПЗТ – внебольничная пневмония затяжного течения

TB – tuberculosis, Neo – neoplastic process, NTPM – nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, PC CAP – protracted course community-acquired pneumonia

в верификации ТБ при превышении размера ПОЛ более 30 мм в сравнении с размером ПОЛ 20–30 мм (83,3% против 65,6%,  $p = 0,054$ ,  $\chi^2 = 3,715$ ).

При размере ПОЛ 20–30 мм между группами сравнения наивысшая эффективность бронхобиопсий отмечена в группах НТМ – 100% и ТБ – 83,3%, нулевая – в группе ВПЗТ, однако значимая разница получена при сравнении группы ТБ и Нео ( $p = 0,021$ ,  $\chi^2 = 5,376$ , сила связи средняя) и группы ТБ и ВПЗТ ( $p = 0,043$ ,  $\chi^2 = 4,100$ , сила связи средняя).

При размере ПОЛ более 30 мм между группами сравнения наивысшая эффективность бронхобиопсий отмечена в группах Нео – 93,0% и НТМ – 80,0%, значимая разница выявлена при сравнении групп Нео и ТБ – 93,0% против 65,6% ( $p = 0,07$ ,  $\chi^2 = 7,536$ , сила связи средняя). Внутри группы Нео наивысшая эффективность бронхобиопсий достигнута при наличии ПОЛ размером более 30 мм на КТ ОГК в сравнении с ПОЛ размером менее 20 мм – 93,0% против 50,0% ( $p = 0,008$ ,  $\chi^2 = 7,223$ , сила связи относительно высокая) и ПОЛ размером 20–30мм – 93,0% против 60,7% ( $p = 0,003$ ,  $\chi^2 = 9,234$ , сила связи средняя). Суммарная эффективность бронхобиопсий в исследуемой когорте (группы ТБ + Нео + НТМ + ВПЗТ) при размере ПОЛ до 20 мм составила 51,6% (47/91), что значимо ниже, чем при размере ПОЛ 20–30 мм – 75,3% (70/93,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 11,083$ ) и размере ПОЛ выше 30 мм – 80,8% (76/94,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 17,697$ ). Значимой разницы в оцениваемой эффективности

при размере ПОЛ 20–30 мм и более 30 мм не найдено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в случаях размера образования менее 20 мм на КТ ОГК при выполнении бронхобиопсий можно достичь 50%-ной верификации диагноза вне зависимости от этиологии процесса. При ПОЛ размером более 20 мм бронхоскопическая диагностика наиболее эффективна у пациентов с ТБ и НТМ, ПОЛ размером более 30 мм – в случаях неоплазий.

**Локализация по долям.** Было установлено, что значимой разницы между локализацией ПОЛ по долям в группах сравнения выявлено не было. Проведена оценка сравнительной эффективности бронхобиопсий в зависимости от локализации ПОЛ и выбора зоны интереса для проведения биопсийных инструментов (табл. 6.).

По данным табл. 6, в группах ТБ, Нео, НТМ преобладала верхнедолевая локализация ПОЛ, эффективность бронхобиопсии при данной локализации колебалась от 50,0% в группе ВПЗТ до 82,0% в группе Нео. Значимая разница получена при сравнении групп Нео и НТМ – 82,0% против 56,3% ( $p = 0,037$ ,  $\chi^2 = 4,376$ ). При нижнедолевой локализации значимой разницы в эффективности малоинвазивной диагностики между группами не выявлено: наибольшая отмечена в группе ВПЗТ – 80,0%, наименьшая в группе НТМ – 60,0%. Таким образом, фактор локализации ПОЛ не оказывает значимого влияния на эффективность бронхобиопсий.

**Таблица 6.** Эффективность бронхобиопсий в зависимости от долевого локализации ПОЛ и выбора зоны бронхобиопсий в группах сравнения

**Table 6.** The effectiveness of bronchobiopsies depending on the lobar localization of PPLs and the choice of bronchobiopsy areas in the comparison groups

Визуализация ПОЛ и зона биопсии	Группы сравнения				p
	ТБ (n = 158) 1	Нео (n = 79) 2	НТМ (n = 21) 3	ВПЗТ (n = 20) 4	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
верхнедолевая	81/118 (68,6)	41/50 (82,0)	9/16 (56,3)	3/6 (50,0)	$p_{1-2,1-3,1-4,2-4,3-4} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,037$
среднедолевая	–	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)	2/4 (50,0)	$p_{2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
нижнедолевая	25/40 (62,5)	18/26 (69,2)	3/5 (60,0)	8/10 (80,0)	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4} > 0,05$
p	$p_{1-3} > 0,05$	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$	$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$	

ТБ – туберкулез, Нео – новообразования, НТМ – нетуберкулезный микобактериоз, ВПЗТ – внебольничная пневмония затяжного течения

TB – tuberculosis, Neo – neoplastic process, NTPM – nontuberculous pulmonary mycobacteriosis, PC CAP – protracted course community-acquired pneumonia

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, размер ПОЛ является одним из наиболее патогномичных предиктивных признаков рака легкого. Исследователями Флейшнеровского общества было показано, что ПОЛ размером > 30 мм имеют высокую вероятность злокачественности, в то время как риск злокачественности ПОЛ размером > 10 мм составляет 15,2% в зависимости от характеристик узелков и факторов риска пациента [12, 15, 16]. Для легочных узелков размером 5–10 мм вероятность злокачественности составила лишь 1,3%, даже в группе высокого риска [15, 18]. В исследуемой нами когорте данные факты соответствовали реальной клинической практике. Наибольший среднемаксимальный размер ПОЛ, по данным КТ, был отмечен в группе Нео:  $34,53 \pm 0,13$  мм, что значимо превышало размеры ПОЛ при микобактериальной инфекции в группах ТБ и НТМ –  $25,97 \pm 0,71$  мм и  $20,86 \pm 0,06$  мм соответственно. Однако при ВПЗТ размеры ПОЛ не отличались от группы Нео, но была отмечена иная рентген-морфология ПОЛ при ВПЗТ в виде доминирования размытого контура и отсутствия очагов в окружающей легочной ткани и симптома «воздушной бронхограммы». При сравнении внутригрупповой вариабельности размеров ПОЛ (менее 20 мм, 20–30 мм и более 30 мм) в группах Нео и ВПЗТ частота ПОЛ размером более 30 мм по КТ ОГК являлась преобладающей в 54,4% и 70,0% наблюдений. В группах ТБ и НТМ частота ПОЛ размером менее 20 мм отмечена в 48,1% и 61,9% соответственно, что значимо чаще

по сравнению с группами Нео и ВПЗТ – 10,1% и 20,0%. Таким образом, размер ПОЛ имеет значение при проведении дифференциальной диагностики и выборе объема бронхобиопсий или методов инвазивной диагностики. Другим дискуссионным вопросом являются контуры образований. Принято считать, что ровные, четкие контуры присущи исключительно доброкачественным процессам, в то время как нечеткие, неровные, лучистые/бугристые контуры характерны только для ПОЛ злокачественного генеза. А. Choromanska et al. указывают на наличие статистически значимого совпадения между группами с неровными контурами, которые, по мнению авторов, могут встречаться и при воспалительных, инфекционных состояниях, а ровные с закругленными краями контуры в 20% случаев были отмечены при выявлении первичного рака легкого и у большинства метастатических узлов [9]. В исследовании Паниной А.С. и соавт. (2022) также не выявлено статистически значимой корреляции между вероятностью злокачественности легочного узла (LUNG RADS4) и его контурами, хотя чуть меньше половины узелков (43,2%) в исследуемых категориях имели бугристые контуры [3]. В исследуемой нами когорте лучистые контуры ПОЛ в группе Нео отмечены в 65,8% (52/79) наблюдений, что значимо превышает выявление таковых в группе ТБ и НТМ ( $p < 0,001$ ). Ровный контур отмечался в группе ТБ в 46,2% наблюдений, в группе НТМ – в 71,6% наблюдений, что чаще, чем в группе Нео – 7,6%, что соответствует литературным данным [2, 6].

Локализация легочных узелков может служить потенциальным предиктором прогноза их злокачественности. По данным A. McWilliams et al. (2013), обнаружение ПОЛ в верхних долях связано с повышенным риском малигнизации, с OR 1,9 [16]. В исследовании N. Horeweg et al. отмечено, что локализация в верхней доле правого легкого отмечена чаще всего – 45% среди всех злокачественных узлов [12]. В исследовании Паниной А.С. и соавт. [3] были получены аналогичные результаты. В исследуемой нами когорте локализация ПОЛ в верхних долях доминировала как в группах ТБ, НТМ, так и Нео без статистически значимых различий. Достижением КТ ОГК при диагностике ПОЛ явилось и введение понятия «bronchus sign». Наличие признака «дренирующего бронха», по данным многочисленных публикаций, оказывает значимое влияние на эффективность трансбронхиальных биопсий при бронхоскопической диагностике ПОЛ [8, 10, 13, 17, 21]. В одном из первых исследований после появления КТ ОГК Gaeta M. et al. (1992) сообщили, что среди 33 пациентов с ПОЛ, выявленных по данным КТ ОГК, при трансбронхиальной биопсии легких диагноз верифицирован у 59% (13/22) пациентов с симптомом «дренирующего бронха» и только у 18% (2/11) без такового [10]. Согласно Bılaçeroglu S. et al. (1998) при проведении проспективного исследования у 92 пациентов с ПОЛ, размер которых по данным КТ ОГК варьировал в пределах 2–5 см (коллимация шага КТ 2 мм) верификация диагноза в материале бронхобиопсий получена у 82% (40/49) пациентов с симптомом «дренирующего бронха» на КТ и у 44% (19/43) – при его отсутствии ( $p < 0,01$ ) [8]. По данным метаанализа Rivera P.M. et al. (2013) 34 исследований бронхоскопической диагностики ПОЛ отмечено, что в большинстве исследований использовалась флуороскопия для визуализации ПОЛ и контроля раскрытия щипцов внутри патологического очага, что, безусловно, повысило результат диагностики до 78% (16 исследований) и означало наличие симптома «дренирующего бронха» [21]. Размер образований значимо влиял на эффективность бронхобиопсий в диагностике ПОЛ: при размере образований более 20 мм она составила 63%, при размере менее 20 мм – 34% [21]. В исследовании Baaklini W.A. (2000) (151 пациент со злокачественным и 26 пациентов с доброкачественным генезом ПОЛ) диагностическая точность комплекса бронхобиопсий при злокачественных и доброкачественных ПОЛ составила 64% (97/151) и 35% (9/26) соответственно [7]. Как Baaklini W.A., так и Stringfield J.T. пришли к мнению, что размер ПОЛ менее 20 мм, локализованных в пери-

ферической трети/зоне легкого является самым значимым фактором, определяющим низкую эффективность бронхобиопсий [7, 22]. Метаанализ Jiang S. et al. (2020), посвященный сравнению бронхоскопической диагностики ПОЛ, на основании публикаций в базах хранения научной информации PubMed, Ovid, Embase, Web of Science, Scopus, Science Direct с 1990 по 2019 г. продемонстрировал, что диагностическая эффективность бронхоскопии с навигацией статистически значимо выше, чем при бронхоскопии без навигации (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,32–2,18;  $p < 0,001$ ), особенно для ПОЛ, локализованных в периферической зоне легкого (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,48–1,44;  $p < 0,001$ ) и при наличии на КТ ОГК симптома «дренирующего бронха» (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,21–4,26;  $p = 0,011$ ) [13]. Jiang S. et al. (2020) [13] отметили, что применение навигационной бронхоскопии показало лучшие результаты по сравнению с бронхоскопией без навигации, в случае размера ПОЛ  $\leq 20$  мм (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,44–3,03;  $p < 0,001$ ), как и в исследуемой нами когорте получена эффективность 50%, в то время как ранее сообщаемая эффективность классических бронхобиопсий при ПОЛ такого размера не превышала 34% [21]. Повышение эффективности диагностики отмечено при злокачественном генезе ПОЛ (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,26–2,22;  $p < 0,001$ ) и билатеральной локализации ПОЛ в верхних долях легких (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,09–2,08;  $p = 0,014$ ) [13], что согласуется с полученными нами данными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ КТ ОГК, проведенный в группах пациентов с ПОЛ различного генеза, показал, что имеются статистически значимые различия по следующим показателям: среднемаксимальный размер и контур ПОЛ, наличие бронхоэктазий и характер очагов в окружающей ПОЛ легочной ткани, наличие внутри ПОЛ кальцинации, деструкции, симптома «воздушной бронхограммы».

Среди компьютерно-томографических характеристик ПОЛ, оказывающих значимое влияние на эффективность трансбронхиальных биопсий, первоочередное значение имеет симптом «дренирующего бронха» на КТ ОГК, при наличии которого верификация как инфекционных, так и неопластических процессов достигается более чем в 75% наблюдений вне зависимости от их природы.

Вторым по значимости фактором диагностической эффективности бронхобиопсий является размер образования. Так, в случае размера

ПОЛ < 20 мм применение навигационных бронхоскопий позволяет получить верификацию диагноза в 51,6% (47/91) наблюдений, независимо от этиологии процесса. При размере ПОЛ более 20 мм диагностическая эффективность возрастает до 75,3% и наиболее высока в случаях микобактериальной этиологии ПОЛ (83,3% в группе ТБ и 100% в группе НТМ). При размере ПОЛ более 30 мм в общей когорте получена наивысшая эффективность бронхоскопической диагностики – 80,8% с наилучшим результатом в группе Нео – 93,0%. Отмечено, что локализация в зависимости от доли и зоны не оказывала значимого влияния в исследуемой когорте на эффективность бронхоскопической диагностики.

Для повышения эффективности бронхобиопсий при этиологической верификации ПОЛ предпочтителен выбор пациентов с наличием симптома «дренирующего бронха» на КТ ОГК и размером образования более 20 мм, а для выбора объема биопсийных модальностей необходимо учитывать данные рентген-морфологии по наличию признаков малигнизации образования, таких как лучистый контур, наличие симптома «воздушной бронхографии», большой размер и локализация в верхней доле.

Таким образом, интерпретация рентген-морфологии и рентгенанатомии ПОЛ, по данным КТ ОГК на экспертном уровне с участием специалистов по лучевой диагностике и малоинвазивной/инвазивной диагностике, а также клинициста, позволяет осуществить рациональный персонифицированный подход к дифференциальной диагностике ПОЛ и определить оптимальный объем биопсийных методик/методов лабораторной верификации при проведении бронхоскопии или хирургического вмешательства для оптимизации диагностического процесса и минимизации осложнений.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев И.В., Беляев Г.С., Весельский А.Б. и др. Современные эндобронхиальные технологии в диагностике округлых образований легких. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2022;25(2):142-147. DOI: 10.52581/1814-1471/81/16
2. Лепехин Н.М., Мудров В.В. Дифференциально-диагностические аспекты использования компьютерной томографии при раке и туберкулезе. *Туберкулез и болезни легких.* 2003;(3):16-22.
3. Николаев А.Е., Корнилова А.Е., Блохин И.А. и др. Тактика ведения легочного очага в зависимости

от клинической ситуации. Методические рекомендации. 2022; 36 с. <https://tele-med.ai/bibliotekadokumentov/taktika-vedeniya-legochnogo-ochaga-v-zavisimosti-ot-klinicheskoy-situacii>

4. Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Туркинбаев Е.К. и др. Характеристика узловых образований LUNG-RADS4A и 4B категорий, обнаруженных при скрининге рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии. *Онкология и радиология Казахстана.* 2022;(2(64)):19-23. DOI: 10.52532/2521-6414-2022-2-64-19-23
5. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Под ред. проф. А.Э. Эргешева. Москва: Галлея-Принт, 2017; 521 с.
6. Тюрин И.Е. Дифференциальная диагностика одиночных очагов в легких. *Лучевая диагностика.* 2014;(спецвыпуск 3):28-32.
7. Baaklini W.A., Reinoso M.A., Gorin A.B. et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2000;117(4):1049-54. DOI: 10.1378/chest.117.4.1049
8. Bilaçeroglu S., Kumcuoglu Z., Alper H. et al. CT bronchus sign guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary multiple nodules and masses. *Respiration.* 1998;65:49-55. DOI: 10.1159/000029237
9. Choromanska A., Macura K.J. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination. *Pol J Radiol.* 2012;77:22-34. DOI: org/10.12659/pjr.882967
10. Gaeta M., Russi E.G., La Spada F. et al. Small bronchogenic carcinomas presenting as solitary pulmonary nodules: bioptic approach guided by CT-positive bronchus sign. *Chest.* 1992;102:1167-1170. DOI: 10.1378/chest.102.4.1167
11. Gohagan J., Marcus P., Fagerstrom R. et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest.* 2004;126(1):114-21. DOI: 10.1378/chest.126.1.1142004
12. Horeweg N., van Rosmalen J., Heuvelmans M.A. Lung cancer probability in patients with CT detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1332-1341. DOI:10.1016/S1470-2045 (14) 70389-4
13. Jiang S., Xie F., Mao X. et al. The value of navigation bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2020;11:1191-1201. DOI: 10.1111/1759-7714.13373
14. Kinsinger L.S., Anderson C., Kim J. et al. Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med.* 2017;177(3):399406. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9022
15. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society. *Radiology.* 2017;284(1):228-243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659

16. McWilliams A., Tammemagi M.C., Mayo J.R. et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*, 2013;369:910-919. DOI: 10.1056/NEJMoa1214726
17. Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med Imaging*, 2015;15:21. DOI: 10.1186/s12880-015-0060-5
18. Naidich D.P., Sussman R., Kutcher W.L. et al. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest*, 1988;93(3):595-598. DOI: 10.1378/chest.93.3.595
19. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*, 2011;258(1):243-53. DOI: 10.1148/radiol.10091808
20. Pinsky P.F., Gierada D.S., Black W. et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*, 2015;162(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/m14-2086>
21. Rivera P.M., Mentha A., Wahidi M. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013;143(5 Suppl): e142S-e165S. DOI: 10.1378/chest.12-2353
22. Stringfield J.T., Markowitz D.J., Bentz R.R. et al. The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 1977;72(4):474-476. DOI: 10.1378/chest.72.4.474
23. Tuddenham W.I. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am J Roentgenol*, 1984;143(3):509-517.
24. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. Illustrated glossary of high-resolution computed tomography term. High-resolution CT of the lung. 3rd ed. Philadelphia, 2001; pp. 599-618.
25. Wood D.E., Eapen G.A., Ettinger D.S. et al. Lung cancer screening. *J Natl Cancer Compr Netw*. 2012;10(2):240-265. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0022
- 4B nodules detected by screening for lung cancer using low-dose computed tomography. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana*, 2022;(2(64)):19-23. (In Russ.) DOI: 10.52532/2521-6414-2022-2-64-19-23
5. Pulmonary TB: a manual for physicians. Central TB Research Institute. Ed. by Prof. A.E. Ergeshov. Moscow, Galleya-Print, 2017; 521 p. (In Russ.)
6. Tyurin I.E. Differential diagnosis of solitary foci in the lungs. *Luchevaya diagnostika*, 2014;(special issue # 3):28-32. (In Russ.)
7. Baaklini W.A., Reinoso M.A., Gorin A.B. et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*, 2000;117(4):1049-54. DOI: 10.1378/chest.117.4.1049
8. Bilaçeroglu S., Kumcuoglu Z., Alper H. et al. CT bronchus sign guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary multiple nodules and masses. *Respiration*, 1998;65:49-55. DOI: 10.1159/000029237
9. Choromanska A., Macura K.J. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination. *Pol J Radiol*, 2012;77:22-34. DOI: org/10.12659/pjr.882967
10. Gaeta M., Russi E.G., La Spada F. et al. Small bronchogenic carcinomas presenting as solitary pulmonary nodules: bioptic approach guided by CT-positive bronchus sign. *Chest*, 1992;102:1167-1170. DOI: 10.1378/chest.102.4.1167
11. Gohagan J., Marcus P., Fagerstrom R. et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*, 2004;126(1):114-21. DOI: 10.1378/chest.126.1.1142004
12. Horeweg N., van Rosmalen J., Heuvelmans M.A. Lung cancer probability in patients with CT detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*, 2014;15(12):1332-1341. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14) 70389-4
13. Jiang S., Xie F., Mao X. et al. The value of navigation bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis. *Thorac Cancer*, 2020;11:1191-1201. DOI: 10.1111/1759-7714.13373
14. Kinsinger L.S., Anderson C., Kim J. et al. Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med*, 2017;177(3):399406. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9022
15. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society. *Radiology*, 2017;284(1):228-243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659
16. McWilliams A., Tammemagi M.C., Mayo J.R. et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*, 2013;369:910-919. DOI: 10.1056/NEJMoa1214726
17. Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H. et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med Imaging*, 2015;15:21. DOI: 10.1186/s12880-015-0060-5

## REFERENCES

1. Vasilyev I.V., Belyaev G.S., Veselsky A.B. et al. Modern endobronchial technologies in the diagnosis of round pulmonary foci. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii*, 2022;25(2):142-147. (In Russ.) DOI: 10.52581/1814-1471/81/16
2. Lepekhin N.M., Mudrov V.V. Issues of differential diagnostics using computed tomography in cancer and tuberculosis of the lungs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2003;(3):16-22. (In Russ.)
3. Nikolaev A.E., Kornilova A.E., Blokhin I.A. et al. Treatment tactics for a pulmonary focus considering the clinical situation. Methodical recommendations. 2022; 36 p. (In Russ.) <https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/taktika-vedeniya-legochnogo-ochagav-zavisimosti-ot-klinicheskoy-situacii>
4. Panina A.S., Zholdybai Zh.Zh., Turkinbaev E.K. et al. The characteristics of LUNG-RADS category 4A and

18. *Naidich D.P., Sussman R., Kutcher W.L. et al.* Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest*, 1988;93(3):595-598. DOI: 10.1378/chest.93.3.595
19. *National Lung Screening Trial Research Team.* The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*, 2011;258(1):243-53. DOI: 10.1148/radiol.10091808
20. *Pinsky P.F., Gierada D.S., Black W. et al.* Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*, 2015;162(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/m14-2086>
21. *Rivera P.M., Mentha A., Wahidi M.* Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013;143(5 Suppl): e142S-e165S. DOI: 10.1378/chest.12-2353
22. *Stringfield J.T., Markowitz D.J., Bentz R.R. et al.* The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 1977;72(4):474-476. DOI: 10.1378/chest.72.4.474
23. *Tuddenham W.I.* Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am J Roentgenol*, 1984;143(3):509-517.
24. *Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P.* Illustrated glossary of high-resolution computed tomography term. High-resolution CT of the lung. 3rd ed. Philadelphia, 2001; pp. 599-618.
25. *Wood D.E., Eapen G.A., Ettinger D.S. et al.* Lung cancer screening. *J Natl Cancer Compr Netw*. 2012;10(2):240-265. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0022

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

*Шабалина Ирина Юрьевна* – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 785-91-76  
E-mail: bronholog@yandex.ru

*Чесалина Яна Олеговна* – врач-эндоскопист, отделение эндоскопии, младший научный сотрудник, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 785-91-76  
E-mail: chesalinaya@yandex.ru

*Борисова Анастасия Юрьевна* – врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 785-90-36  
E-mail: anastasiyadudko88@mail.ru

*Зайцева Анна Сергеевна* – к.м.н., старший научный сотрудник, Центр диагностики и лечения микобактериозов легких  
Тел.: +7 (499) 785-90-31  
E-mail: anyasyls@yandex.ru

*Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич* – д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделением лучевой диагностики, Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания  
Тел.: +7 (499) 785-90-36  
E-mail: rasul.amansahedov@mail.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Московский медицинский университет «Реавиз»  
107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2

*Тарасов Руслан Вячеславович* – врач-хирург, младший научный сотрудник, отдел хирургии, ФГБНУ «ЦНИИТ», ассистент, кафедра хирургических болезней, ММУ «Реавиз»  
Тел.: +7 (499) 785-91-76  
E-mail: etavnai@yandex.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

*Irina Yu. Shabalina*, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Pulmonary Diseases

Tel.: +7 (499) 785-91-76

E-mail: bronholog@yandex.ru

*Yana O. Chesalina*, Endoscopist, Endoscopy Department, Junior Researcher, Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Pulmonary Diseases

Tel.: +7 (499) 785-91-76

E-mail: chesalinaya@yandex.ru

*Anastasiya Yu. Borisova*, Radiologist, Radiology Department, Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Pulmonary Diseases

Tel.: +7 (499) 785-90-36

E-mail: anastasiyadudko88@mail.ru

*Anna S. Zaytseva*, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Center for Pulmonary Mycobacteriosis Diagnosis and Treatment

Tel.: +7 (499) 785-90-31

E-mail: anyasyls@yandex.ru

*Resulguly B. Amansakhedov*, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head, Radiology Department, Centre for Diagnosis and Rehabilitation of Pulmonary Diseases

Tel.: +7 (499) 785-90-36

E-mail: rasul.amansahedov@mail.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
Moscow Medical University "Reaviz"  
2, Bld. 2, Krasnobogatyrskaya St., 107564, Moscow, Russia

*Ruslan V. Tarasov*, Surgeon, Junior Researcher, Surgery Department, Central TB Research Institute; Assistant, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"

Tel.: +7 (499) 785-91-76

E-mail: etavnai@yandex.ru

## К ВОПРОСУ О СОКРАЩЕНИИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ТЕСТА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА ЭТАПЕ ХИМИОТЕРАПИИ

© 2023 г. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Крушинская Е.А., Пискунова О.А., Полуктова Ф.Г.

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

Поступила 27.01.2023

Проведено когортное ретроспективное исследование с целью обоснования возможности продолжения основного курса противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) у подростков при получении результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) на ее этапе (без возвращения к началу нового режима) для сокращения срока лечения в целом. Из 123 пациентов, завершивших курс лечения в 2019–2022 гг., в исследование включены больные числом 31, у которых результат ТЛЧ МБТ был получен только методом посева на аппарате BACTEC MGIT 960 через 1,5–2 месяца от начала ХТ. Установлено, что получение результатов ТЛЧ на этапе лечения по BACTEC MGIT 960 определяет дальнейшую тактику ХТ. Сравнение проведено в двух группах пациентов: I группа – 17 человек с чувствительностью не менее чем к 3 противотуберкулезным препаратам (ПТП) и положительной клинико-рентгенологической динамикой процесса, которым была проведена коррекция схемы ХТ, и лечение продолжалось без возвращения к началу интенсивной фазы, II группа – 14 человек с чувствительностью к 1–2 ПТП из назначенной схемы ХТ, у которых отсутствовала положительная клинико-рентгенологическая динамика, и которым после коррекции схемы ХТ интенсивную фазу лечения начинали заново. Сравнение групп по длительности проведения основного курса ХТ показало, что пациенты II группы статистически значимо более длительно получали лечение, чем пациенты I группы (U-критерий Манна-Уитни – 30,5, критическое значение – 67;  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** туберкулез, подростки, тест лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, клинико-рентгенологическая динамика процесса.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100210-4 «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-67-72

## ON THE QUESTION OF REDUCED DURATION OF PULMONARY TB TREATMENT IN ADOLESCENTS WITH DRUG SUSCEPTIBILITY DETERMINATION DURING TREATMENT

Ovsyankina E.S., Panova L.V., Krushinskaya E.A., Piskunova O.A., Poluektova F.G.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 27.01.2023

We carried out a cohort retrospective study to justify the possibilities to continue the main TB treatment course in adolescents with determined drug susceptibility during treatment (without return to treatment commencement) in order to reduce the total duration of treatment. Out of 123 patients who completed treatment in 2019–2022 we selected 31 patients with drug susceptibility test (DST) results obtained by only cultural studies using BACTEC MGIT 960 after 1.5-2 months of treatment. We established that DST results obtained using BACTEC MGIT 960 during treatment would determine further treatment tactics. We compared two groups of patients. Group 1 included 17 patients susceptible to at least 3 TB drugs and positive clinical and X-ray dynamics; their treatment regimens were corrected without return to the intensive phase. Group 2 included 14 patients susceptible to 1-2 TB drugs of the administered regimen without positive clinical and X-ray dynamics; after treatment correction they received the intensive phase of treatment again. The comparison of the main chemotherapy course duration showed that the patients of group 2 received treatment for a significantly longer period of time as compared to the patients of group 1 (the Mann–Whitney U test – 30.5, the critical value 67;  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** TB, adolescents, drug susceptibility test, clinical and X-ray dynamics of the process.

The article was prepared under research topic no. 122041100210-4: “The complex approach to diagnosis and management of pulmonary TB in children and adolescents”.

## ВВЕДЕНИЕ

Эффективность ХТ зависит от набора применяемых ПТП, оказывающих бактерицидное или бактериостатическое действие на МБТ у конкретного пациента. Оптимальный вариант – назначение ХТ по результату ТЛЧ МБТ у пациента, что возможно при наличии МБТ в мокроте. У детей и подростков отмечается низкий уровень микробиологической верификации диагноза, что обусловлено возрастными физиологическими особенностями, препятствующими образованию мокроты, и неспособностью детей спонтанно ее откашливать. Имеют значение особенности клинического течения туберкулеза (ТБ), частота первичных процессов, которые тропны к лимфатической системе. Еще в 1958 г. В.И. Пузик установила, что лимфатический аппарат является барьером на пути МБТ, предохраняя организм на определенных этапах развития болезни от ее прогрессирования. При неосложненном, без поражения легочной ткани и бронхов течении ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) не бывает бактериовыделения [5, 8]. В этой связи подходы к назначению режима химиотерапии (РХТ) и ПТП на основе результатов ТЛЧ МБТ, полученных молекулярно-генетическими методами исследования мокроты, имеют ограничения к использованию у большей части больных детей и подростков. У части пациентов детского и подросткового возрастов результат ТЛЧ МБТ может быть получен на этапе лечения, как правило, через 1,5–2 месяца, по результату ВАСТЕС MGIT 960, что определяет необходимость изменений в режиме лечения, в том числе при назначении ХТ с учетом ТЛЧ МБТ источника инфекции [1]. По имеющимся директивным документам, полирезистентность, множественная (МЛУ) и широкая (ШЛУ) лекарственная устойчивость МБТ определяют переход на РХТ, соответствующий характеристике МБТ, с возвращением к начальному этапу этого режима, что удлиняет основной курс лечения как минимум на 1,5–2 месяца [2]. В научной литературе не найдено работ, в которых бы обосновывалась возможность продолжения основного курса ХТ без возвращения к начальному этапу лечения по новому РХТ при выявлении МЛУ/ШЛУ и полирезистентности МБТ на этапе ХТ.

**Цель исследования:** обосновать возможность продолжения основного курса ХТ у подростков при получении результатов ТЛЧ МБТ на ее этапе (без возвращения к началу нового режима) для сокращения срока лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное ретроспективное исследование, в которое были включены 123 пациента в возрасте от 13 до 17 лет, выписанные из стационара в 2019–2022 гг., после завершения основного курса лечения по поводу ТБ органов дыхания.

За этот период в 31 (25,2%) из 123 случаев сведения о полирезистентности, МЛУ/ШЛУ МБТ были получены только методом посева (на аппарате ВАСТЕС MGIT 960) через 1,5–2 месяца от начала ХТ. Внутри выборки по результатам микробиологического мониторинга и клинико-рентгенологической динамики были сформированы две группы: I группа – 17 человек, у которых была определена чувствительность не менее чем к 3 ПТП из назначенной комбинации, и имелась положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса (регресс инфильтративных изменений, уменьшение размеров полостей распада), им было продолжено лечение с коррекцией режима и схемы ХТ по данным ТЛЧ МБТ, но без возвращения к началу интенсивной фазы; II группа – 14 человек, у которых была определена чувствительность МБТ только к 1–2 ПТП из получаемой схемы ХТ, отсутствовала положительная клинико-рентгенологическая динамика, им проводилась коррекция схемы ХТ, и интенсивная фаза лечения начиналась заново.

В I группе при положительной клинико-рентгенологической динамике процесса (рассасывание инфильтративных изменений, уменьшение или закрытие полостей распада) у пациентов с наличием чувствительности МБТ не менее чем к 3 ПТП из первоначальной схемы, предшествующей получению результатов ТЛЧ МБТ, срок ХТ засчитывался в основной курс лечения. Проводилась коррекция схемы ХТ: исключались препараты, к которым была определена устойчивость, включались препараты, к которым была определена чувствительность. Проводилась оценка ближайших (через 1 год) результатов наблюдения.

В педиатрической практике проведение клинических исследований затруднено как с медицинской, так и с этической точек зрения [3, 4, 6]. Проведение открытого когортного ретроспективного исследования обеспечило соблюдение основ доказательной медицины и этических норм при исследовании в детско-подростковой группе пациентов, исходы изучены у одной выборки участников с указанными изначальными характеристиками. Открытый характер определялся назначением ПТП на врачебной комиссии.

Было получено информированное согласие родителей / законных представителей пациентов.

Сбор данных, их последующую коррекцию, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическую обработку результатов проводили в Microsoft Office Excel (2016). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1–Q3]). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

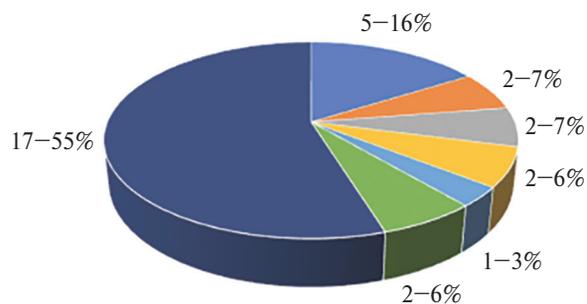
## РЕЗУЛЬТАТЫ

До получения данных ТЛЧ МБТ по результатам ВАСТЕС MGIT 960 у 31 пациента 4 препарата получали 9 человек, 5 препаратов – 15 человек, 6 препаратов – 7 человек. Количество препаратов в схеме определялось с учетом распространенности процесса, наличия осложнений и риска лекарственной устойчивости МБТ. Клинические формы ТБ у обследованных пациентов представлены на рис.

Преобладал инфильтративный ТБ, из 17 пациентов у 14 определялся распад легочной ткани, у 11 – обсеменение. Среди осложнений наблюдались спонтанный пневмоторакс у двух пациентов, ТБ бронха – у двух и эмпиема плевры – у одного пациента.

Из 31 пациента чувствительность МБТ как минимум к 3 препаратам из назначенной схемы ХТ была сохранена в 17 (54,8%) случаях (5 – с полирезистентностью, 7 – с МЛУ и 5 – с ШЛУ МБТ). Сроки получения результатов ТЛЧ МБТ методом посева составили от 45 до 60 дней, средняя арифметическая составила ( $M \pm m$ )  $54 \pm 1,59$  дня, медиана (Me) – 56.

У всех 17 пациентов I группы к моменту получения результатов ТЛЧ МБТ была отмечена положительная клиническая и рентгенологическая динамика процесса: уменьшение инфильтративных изменений в легочной ткани к 2 мес. ХТ, исчезновение интоксикации. Во всех случаях ХТ



- Очаговая
- Множественные локализации
- Экссудативный плеврит
- Инфильтративная
- Казеозная пневмония
- Туберкулема
- ТБ ВГЛУ

**Рисунок.** Клинические формы ТБ у обследованных подростков.

**Figure.** Clinical forms of TB in the studied adolescents.

была продолжена по интенсивной фазе без prolongации ее длительности. Из схемы были исключены препараты, к которым была определена устойчивость МБТ, и назначены препараты, к которым была определена чувствительность. Прекращение бактериовыделения (оценка методом посева на ВАСТЕС MGIT 960) у всех пациентов было отмечено через 1 мес. лечения. Дальнейшее течение процесса у всех пациентов было гладким.

Особый интерес в этой группе представляют пациенты из очагов туберкулезной инфекции – 9 из 17 человек, в том числе 8 пациентов из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции, 1 – из контакта без бактериовыделения (с высокой вероятностью наличия устойчивости по социальным признакам). У 3 источников инфекции устойчивость МБТ была определена в системе «Синтол», у 5 – по ВАСТЕС MGIT 960 по месту жительства. Всем пациентам ХТ назначали не менее, чем из 5–6 препаратов, с учетом устойчивости МБТ у источника инфекции. У пациентов из очагов МЛУ/ШЛУ ТБ в схему включали бедаквилин, линезолид, фторхинолоны (при сохраненной чувствительности МБТ). Как оказалось, такой подход был оправдан, так как по данным ВАСТЕС MGIT 960, полученным из материала наших пациентов в лаборатории института, у 62,5% пациентов (5 из 8) отмечался более широкий спектр устойчивости МБТ к ПТП, чем тот, который был у источника инфекции (от 4–5 до 8–10 ПТП).

У пациента из контакта без бактериовыделения была выявлена МЛУ МБТ по ВАСТЕС MGIT 960. У всех пациентов чувствительность была сохра-

нена к 3–4 препаратам, назначенным в начале интенсивной фазы, что определило положительную динамику процесса. Медиана длительности основного курса ХТ составила 366 дней (273–376). Обследование пациентов через 1 год после завершения лечения не выявило рецидивов заболевания.

В 14 (45,2%) из 31 случая (II группа) чувствительность МБТ была сохранена к 1–2 препаратам по данным ВАСТЕС MGIT 960, или была определена устойчивость ко всем препаратам из назначенной схемы ХТ. В этой группе 6 из 14 пациентов были из контакта с больным ТБ (4 – из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ и двое не имели сведений о данных ТЛЧ МБТ у источника инфекции). Назначенная комбинация препаратов оказалась неэффективной: в двух случаях был назначен III режим ХТ без учета МЛУ МБТ у источника инфекции, в остальных случаях был установлен более широкий спектр устойчивости МБТ к 8–10 ПТП, чем по данным ТЛЧ источника инфекции, установленный по месту жительства (только к препаратам I ряда). Бедаквилин и линезолид у пациентов из очагов МЛУ/ШЛУ по месту жительства не использовали в 8 из 14 случаев, когда сведений о контакте с больным ТБ не было, назначали I РХТ, или, с учетом распространенности процесса, применяли 5 препаратов. Определение устойчивости МБТ по ВАСТЕС MGIT 960 через 1,5–2 месяца свидетельствовало о МЛУ МБТ и наличии чувствительности к препаратам, которые не назначали. Во всех 14 случаях была проведена коррекция схемы ХТ, и интенсивная фаза лечения была начата заново, что продлило общую длительность ХТ в среднем на 55 дней. Следует отметить, что прекращение бактериовыделения (методом посева на ВАСТЕС MGIT 960) у всех пациентов этой группы было отмечено через 1–2 месяца от начала ХТ до получения ТЛЧ МБТ. Медиана длительности основного курса ХТ составила 407 дней (391–475). В целом, через год после окончания основного курса лечения в этой группе рецидивов заболевания также не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Базовый элемент концепции исследования был следующий: противотуберкулезная ХТ как минимум тремя ПТП при отсутствии к ним устойчивости МБТ должна быть эффективной по клинико-рентгенологическим и микробиологическим критериям. На этапе планирования настоящего исследования было найдено обоснование возможности сокращения длительности

лечения подростков с ТБ органов дыхания при получении результатов ТЛЧ на этапе ХТ за счет продолжения ХТ с учетом данных ТЛЧ МБТ без возвращения к интенсивной фазе нового режима [9].

В случаях ТБ с ЛУ МБТ, в том числе МЛУ МБТ можно рассчитывать на эффект ХТ при сохранении чувствительности МБТ хотя бы к трем ПТП, назначаемым в интенсивную фазу ХТ. Важно проводить ТЛЧ МБТ в полном объеме как ускоренными, так и традиционными методами для получения максимальной информации [7].

Конечными точками (конечными показателями), по которым оценивалась эффективность изучаемой методики терапии, являлась оценка клинико-рентгенологической динамики процесса при получении данных ТЛЧ по ВАСТЕС MGIT 960.

Насколько актуален такой подход к решению вопроса о возможности обоснованного сокращения срока ХТ и принципа продолжения ХТ? Актуальность не вызывает сомнения, так как эффективная ХТ по результатам клинико-рентгенологической динамики процесса до получения результатов микробиологического исследования у пациента является важным аргументом для продолжения лечения без возвращения к началу интенсивной фазы, но с коррекцией режима и схемы ХТ по данным ТЛЧ МБТ.

Полученные доказательства концепции определяют ее достоверность и полезность (клиническую применимость). У детей старшего возраста и подростков при получении результатов микробиологического исследования методом ВАСТЕС MGIT 960 на этапе ХТ для решения вопроса о переходе на новый РХТ, начиная с интенсивной фазы, или о продолжении ХТ с учетом ТЛЧ МБТ, имеет значение микробиологическая диагностика и клинико-рентгенологическая динамика процесса за прошедший период. Такой подход, по нашим данным, необходим у каждого четвертого пациента, поступающего на лечение, из-за отсутствия бактериовыделения и соответственно результата ТЛЧ, который можно получить только по ВАСТЕС MGIT 960 через 1,5–2 мес. после начала интенсивной фазы ХТ.

Результаты исследования подтверждают эффективность ХТ, в том числе по прекращению бактериовыделения, при сохранении чувствительности МБТ хотя бы к трем ПТП, назначаемым в интенсивную фазу ХТ. Важно проводить ТЛЧ МБТ в полном объеме, прежде всего культуральными методами, для получения максимальной информации, особенно в случаях ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ. Более широкий спектр устойчивости МБТ к ПТП у пациентов, по данным

лаборатории института, отмечен в 62,5% случаев, по сравнению с данными источника инфекции, полученными по месту жительства.

Кроме того, представленные доказательства концепции свидетельствуют о возможности сокращения общего срока основного курса ХТ ТБ у детей и подростков без возвращения к началу интенсивной фазы. Сравнение групп по длительности проведения основного курса ХТ показало, что пациенты второй группы статистически значимо более длительно получали лечение, чем пациенты первой группы (U-критерий Манна–Уитни – 30,5, критическое значение – 67;  $p < 0,05$ ).

Особого внимания заслуживает включение в схему ХТ у пациентов из очагов МЛУ/ШЛУ МБТ бедаквилаина, линезолида и фторхинолона, что определяло положительную динамику процесса даже при наличии устойчивости к 8–10 ПТП.

О полезности (клинической применимости) проводимого исследования свидетельствует получение патента от 17.01.20 г. № 2711520 «Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при получении теста лекарственной чувствительности на этапе химиотерапии» и эффективное внедрение в работу клиники этой методики.

Позиция Всемирной организации здравоохранения – наблюдение не менее 12 месяцев после окончания лечения для выявления пациентов, которые могут подвергаться высокому риску рецидива заболевания и приобретения устойчивости [10]. В нашем исследовании через год наблюдения рецидива заболевания не было ни в одном случае. Кроме того, отмечено сокращение срока лечения и соответственно уменьшение затрат на лекарственные препараты более чем у половины пациентов с установленной на этапе ХТ чувствительностью МБТ не менее чем к трем ПТП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного научного исследования основаны на принципах доказательной медицины с соблюдением этических норм его проведения в детско-подростковой группе населения.

Оценка ТЛЧ МБТ, полученного на этапе ХТ через 1,5–2 месяца от начала лечения, с наличием чувствительности не менее чем к трем ПТП из назначенной комбинации, и положительная динамика процесса по регрессу инфильтративных изменений, уменьшению размеров полостей распада и прекращению бактериовыделения за этот период позволяют не увеличивать основной

курс лечения при переходе на новый РХТ. Срок лечения до получения ТЛЧ МБТ засчитывается в основной курс ХТ, что позволяет сократить его в среднем на 55 дней.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Губкина М.Ф., Ершова Н.Г. Эффективность интенсивной фазы химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков. *Проблемы туберкулеза*. 2008;(1):33-36.
2. Клинические рекомендации МЗ РФ от 31.05.2022 «Туберкулез у детей», 83 с.
3. Мизерницкий Ю.Л. Этические проблемы клинических исследований в педиатрии. *Медицинская этика*. 2013;(1):16-21.
4. Овсянкина Е.С., Панова Л.В. Доказательная медицина как основа новых подходов к химиотерапии туберкулеза детей старшего возраста и подростков (лекция). *Вестник ЦНИИТ*. 2022;(4):89-94.
5. Пузик В.И. патоморфология начальных форм первичного туберкулеза у человека. М.: 1958, 121 с.
6. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Осипов С.Г. и др. Основные инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2009;8(1):5-17.
7. Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. и др. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования. *Медицинский альянс*. 2018;(3):25-30.
8. Фирсова В.А. Туберкулез у подростков. М.: ПТП «Типография «Наука», 2010, 224 с.
9. Химиотерапия больных туберкулезом органов дыхания. Методические указания. Под редакцией проф. Хоменко А.Г. М.: 1983, 80 с.
10. Использование краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. [http://who.int/tb/challenges/mdr/short\\_regimen\\_use/ru/](http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/) (Дата обращения: 10.12.2022).

## REFERENCES

1. Gubkina M.F., Ershova N.G. Effectiveness of the intensive phase of chemotherapy in older children and adolescents with newly-detected pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis*, 2008;(1):33-36. (In Russ.)
2. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation as of 31.05.2022. Tuberculosis in children, 83 p. (In Russ.)
3. Mizernitsky Yu.L. The ethic problems of clinical studies in pediatrics. *Meditinskaya etika*, 2013;(1):16-21. (In Russ.)
4. Ovsyankina E.S., Panova L.V. Evidence-based medicine as basics of new approaches to TB chemotherapy in older children and adolescents (a lecture). *CTRI Bulletin*, 2022;(4):89-94. (In Russ.)
5. Puzik V.I. Pathomorphology of the initial forms of primary TB in humans. Moscow, 1958, 121 p. (In Russ.)

6. Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Osipov S.G. et al. The main tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*, 2009;8(1):5-17. (In Russ.)
7. Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Smirnova T.G. et al. The assessment of mycobacteria detection by different methods. *Meditssinsky Alyans*, 2018;(3):25-30. (In Russ.)
8. Firsova V.A. TB in adolescents. Moscow, Nauka, 2010, 224 p. (In Russ.)
9. Chemotherapy of pulmonary TB patients. Methodical instructions. Ed. by Prof. A.G. Khomenko. Moscow, 1983, 80 p. (In Russ.)
10. The use of shortened chemotherapy regimens in the treatment for multidrug-resistant TB. Available at: [http://who.int/tb/challenges/mdr/short\\_regimen\\_use/ru/](http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/) (accessed: 10.12.2022).

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Овсянкина Елена Сергеевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник,  
зав. детско-подростковым отделом  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна – младший научный сотрудник, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Пискунова Ольга Андреевна – врач, подростковое отделение, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Полуэктова Фирая Габдулахатовна – к.м.н., зав. подростковым отделением, детско-подростковый отдел  
Тел.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

Elena S. Ovsyankina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Principal Researcher, Head,  
Children and Adolescents' Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Children  
and Adolescents' Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya, Junior Researcher, Children and Adolescents' Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Olga A. Piskunova, Physician, Adolescents' Department  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Firaya G. Poluektova, Candidate of Medical Sciences, Head, Adolescents' Unit  
Tel.: +7 (499) 785-90-05  
E-mail: detstvocniit@mail.ru

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ ГРЫЖ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕТЧАТОГО ИМПЛАНТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ ТУБЕРКУЛЕЗА

© 2023 г. Тарасов Р.В.<sup>1, 2</sup>, Лепеха Л.Н.<sup>1</sup>, Багиров М.А.<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> Московский медицинский университет «Реавиз», г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 26.12.2022

**Цель исследования:** оценить эффективность хирургического лечения медиастинальных легочных грыж (МЛГ) путем применения полимерного сетчатого импланта у больных, перенесших пневмонэктомию (ПЭ) по поводу туберкулеза (ТБ). **Материалы и методы.** Установка сетчатого импланта проведена 15 пациентам, у которых после пневмонэктомии по поводу туберкулеза послеоперационный период осложнился развитием МЛГ. Из них 4 пациентам пластика легочной грыжи выполнялась одновременно с резекцией единственного легкого, где рентгенологически были выявлены одиночные или множественные туберкулемы. Оценка эффективности лечения проводилась по показателям течения раннего и позднего (через 3 месяца) послеоперационных периодов, оценки степени проявления одышки по шкале mMRC, результатам рентгенологического и спирометрического исследований, определения газового состава крови. Операционный материал изучали морфологически для определения активности туберкулезного процесса в единственном легком. **Результаты.** Эффективность лечения медиастинальной легочной грыжи составила 93%. Технический успех достигнут в 100% случаев. Количество осложнений в послеоперационном периоде не превысило 7% (1 случай). Степень одышки по шкале mMRC уменьшилась на 46%. Медиана ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> снизились на 12,8% и 11,6%, медиана РаО<sub>2</sub> повысилась на 6 мм рт. ст. (9% от исходного значения). Медиана объема смещенной легочной ткани (V см<sup>3</sup>) уменьшилась на 57%. В резецированных фрагментах единственного легкого была отмечена активность туберкулезного процесса. **Заключение.** Пластика переднего средостения сетчатым имплантом является безопасным и высокоэффективным методом лечения МЛГ. Своевременное применение метода у больных после ПЭ является обязательным условием для получения положительных результатов в лечении ТБ.

*Ключевые слова:* медиастинальная грыжа, полимерный сетчатый имплант, туберкулез легких, морфология.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 0515-2019-0017 «Разработка хирургических методов лечения распространенного туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-73-82

## EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR LUNG HERNIAS USING A POLYMERIC MESH IMPLANT IN PATIENTS AFTER PNEUMONECTOMY DUE TO TB

Tarasov R.V.<sup>1, 2</sup>, Lepekha L.N.<sup>1</sup>, Bagirov M.A.<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Submitted as of 26.12.2022

**Objective:** to assess effectiveness of surgical treatment for mediastinal lung hernias using a polymeric mesh implant in patients after pneumonectomy due to TB. **Materials and methods.** Polymeric mesh implants were installed to 15 patients, which developed mediastinal lung hernias after pneumonectomy due to TB. Four of these patients underwent lung hernia plasty along with resection of the only lung, where single or multiple tuberculomas were detected. The assessment of treatment effectiveness was based on the features of early and late (after 3 months) postoperative period, dyspnea severity by the mMRC scale, radiological and spirometric data, and blood gases. The resection samples were studied morphologically to determine activity of TB process in the only lung. **Results.** The effectiveness of treatment for mediastinal lung hernias was 93%. Technical success was achieved in 100% of patients. The complications in the postoperative period were less

than 7% (one case). Dyspnea decreased by 46% by the mMRC scale. The medians of FVC and FEV<sub>1</sub> decreased by 12.8% and 11.6% respectively, the median of PaO<sub>2</sub> increased by 6 mm Hg (9% of the baseline value). The median of the shifted lung tissue volume (V cm<sup>3</sup>) decreased by 57%. Active TB process was observed in the resection samples of the single lung. **Conclusion.** Anterior mediastinal plasty using a polymeric mesh implant is a safe and highly effective method of treatment for mediastinal lung hernias. Timely use of this method postpneumonectomy patients is necessary to obtain positive treatment outcomes.

*Keywords: mediastinal hernia, polymeric mesh implant, pulmonary TB, morphology.*

The article was prepared under research topic no. 0515-2019-0017: "The development of surgical methods of treatment for advanced pulmonary TB and TB of bones and joints".

## ВВЕДЕНИЕ

По данным статистических исследований, в Российской Федерации только 10% больным фиброзно-кавернозным ТБ легких выполняются хирургические вмешательства [6]. Причиной столь низкой хирургической активности при распространенном деструктивном ТБ легких являются осложнения и функциональные нарушения, связанные с большим объемом выполненных операций. После ПЭ происходит смещение органов средостения в сторону оперированного гемиторакса, что ведет к перерастяжению легкого и формированию МЛГ. Частота возникновения МЛГ у больных может достигать 80% [4, 7]. Согласно данным многих авторов [9, 10, 13], в перерастянутой легочной ткани происходят нарушения вентиляции и газообмена, а в более отдаленные сроки после операции – прогрессирование ТБ в оставшихся очагах. У оперированных больных распространенным деструктивным ТБ легких также происходит снижение толерантности к физической нагрузке, ухудшение качества жизни до полной инвалидизации [1, 2, 3].

До настоящего времени с целью уменьшения перерастяжения легкого и коррекции МЛГ предлагаются решения, направленные на изменение объема оперированного гемиторакса. Среди таких методик можно выделить два подхода:

1) заполнение гемиторакса различными имплантатами [12, 13, 14], введение растворов [11] или инертных газов [15];

2) уменьшение объема гемиторакса путем выполнения отсроченной экстраплевральной торакопластики со стороны ПЭ с резекцией ребер 3–5 [4].

Оба этих направления сконцентрированы на коррекцию объема гемиторакса и не оказывают прямого воздействия на формирование МЛГ.

С 2017 г. в ФГБНУ «ЦНИИТ» для устранения МЛГ у больных, которым была ранее выполнена ПЭ, применяется метод пластики переднего средостения полимерным сетчатым имплантом (ППСИ), который до этого использовался только

при лечении абдоминальных грыж [8]. Суть предложенной методики заключается в направленном перемещении легочной ткани в свой гемиторакс с последующей ликвидацией грыжевых ворот путем подшивания сетчатого импланта по их периметру.

**Цель исследования:** оценить эффективность хирургического лечения МЛГ с помощью ППСИ у больных, перенесших ПЭ по поводу ТБ, определить возможные осложнения в интра- и послеоперационном периодах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделе ЦНИИТ метод ППСИ был применен 15 пациентам, у которых в различные сроки после выполнения ПЭ сформировались МЛГ. Пластика средостения выполнялась как самостоятельная операция у 11 больных (73,3%), в сочетании с резекционными операциями – у 4 (26,7%).

Возраст больных составлял от 40 до 49 лет. Среди больных преобладали мужчины – 53%. У большинства больных (47 человек по данным рентгенологической картины, в единственном легком была диагностирована очаговая форма ТБ, у 33% больных – туберкулемы, в 20% случаев – фиброзно-кавернозный ТБ. Бактериовыделение наблюдалось у 13% больных. У 53% определялась пре-ШЛУ/ШЛУ микобактерии туберкулеза (МБТ). По локализации МЛГ пациенты распределялись следующим образом: у 40% больных – левосторонняя грыжа, у 60% – правосторонняя. Сопутствующая патология наблюдалась у 3 (20%) больных, из которых у двоих имелась хроническая обструктивная болезнь легких, у одного – сахарный диабет. Всем пациентам проводилась противотуберкулезная терапия согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», 2022 г. [5].

Каждому пациенту выполнялось комплексное клиничко-функциональное обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, инструментальные исследования: рентгенологические – рентгенография

и компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), спирометрия, при которой оценивались показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и соотношение этих показателей (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>), в % от должных величин (д. в.), характеризующие наличие нарушения проходимости дыхательных путей, а также показатели газообмена с использованием автоматического газоанализатора Easy Blood Gas фирмы Medica – парциальное давление углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>) и парциальное давление кислорода (PaO<sub>2</sub>) в артериальной крови.

Техника операции ППСИ: боковая торакотомия осуществлялась в IV межреберье, разрез кожи составлял 5–8 см в косом направлении в средне-подмышечной области. Под видеоторакоскопическим контролем выделялось единственное легкое. После оценки размеров легочной грыжи последняя вправлялась в одноименный гемиторакс, и поверх грыжевых ворот устанавливался сетчатый имплант, который был фиксирован сквозными П-образными проленовыми швами на всем протяжении медиастинальной поверхности. В случае наличия изменений в единственном легком проводилась резекция пораженного участка аппаратом УО-40 с последующим дополнительным укреплением механического шва.

Четверым больным проводилась резекция единственного легкого в связи с наличием крупных образований. Кусочки легочной ткани из операционного материала больных фиксировались в 10%-ном формалине и заключались в парафин обычным способом. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Циллю–Нильсену, просматривали в световом микроскопе Leica DM4000B.

Через 1, 3, 6 и 12 месяцев после ППСИ всем пациентам проводили КТ ОГК, где, помимо контроля за наличием очаговых изменений

основного процесса, рассчитывался объем легочной грыжи путем измерения V см<sup>3</sup> (объема) смещенного участка легкого относительно средней линии при помощи программы VIDAR DICOM VIEWER3. Значимым изменением считались изменения более 10 см<sup>3</sup>.

Оценка степени одышки осуществлялась с использованием модифицированной шкалы одышки Британского совета по медицинским исследованиям (mMRC), где 0 – одышка беспокоит при очень тяжелой физической нагрузке, 1 – одышка возникает при быстрой ходьбе по ровной местности, 2 – одышка вынуждает делать остановки при спокойной ходьбе по ровной поверхности; 3 – одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м; 4 – одышка не позволяет больному выйти из дома.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel и интернет-портала: <http://medstatistic.ru>. Изучалась медиана, 5% и 95% процентиль. Сопоставимость групп контролировалась с помощью точного критерия Фишера, U-критерия Манна–Уитни. При значении  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно нашим данным, медиана продолжительности ППСИ составила 95 мин. (77–162 мин.), медиана кровопотери – 20 мл (10–138 мл). Несмотря на то, что данные показатели зависят от характера и выраженности плевральных сращений, можно сделать вывод о том, что ППСИ после ПЭ является малотравматичной методикой.

При анализе послеоперационных осложнений учитывался характер и время их развития. Осложнения были разделены на ранние, развивавшиеся в течение первых 30 суток после выполнения ППСИ, и поздние, развивавшиеся в течение года (табл. 1).

**Таблица 1.** Характер и сроки развития осложнений после выполнения ППСИ

**Table 1.** Features and timing of complications after anterior mediastinal plasty (AMP) using a polymeric mesh implant

Сроки после операции	Характер осложнений	Больные после ППСИ	
		n = 15	
		абс.	%
ранние (1–30 суток)	спонтанный пневмоторакс	1	7
поздние (> 30 суток)	реактивация туберкулеза	0	–
Всего осложнений		1	7
Летальность		0	–
Эффективность лечения		14	93

**Таблица 2.** Характеристика параметров передней МЛГ до и после ППСИ**Table 2.** Parameters of anterior mediastinal hernias before and after AMP

Размер передней легочной грыжи	Медиана (5%; 95% процентиль)	Медиана (5%; 95% процентиль)	U-критерий Манна–Уитни; $p$
	до операции	через 3 месяца после операции	
Объем, $V$ , $\text{см}^3$	392,8 (231,13; 1292,62)	168,79 (15,48; 650,36)	0 $p < 0,05^*$

\* U-критерий Манна–Уитни в выборке до- и послеоперационного показателя для 5%-ной ошибки составляет 72.

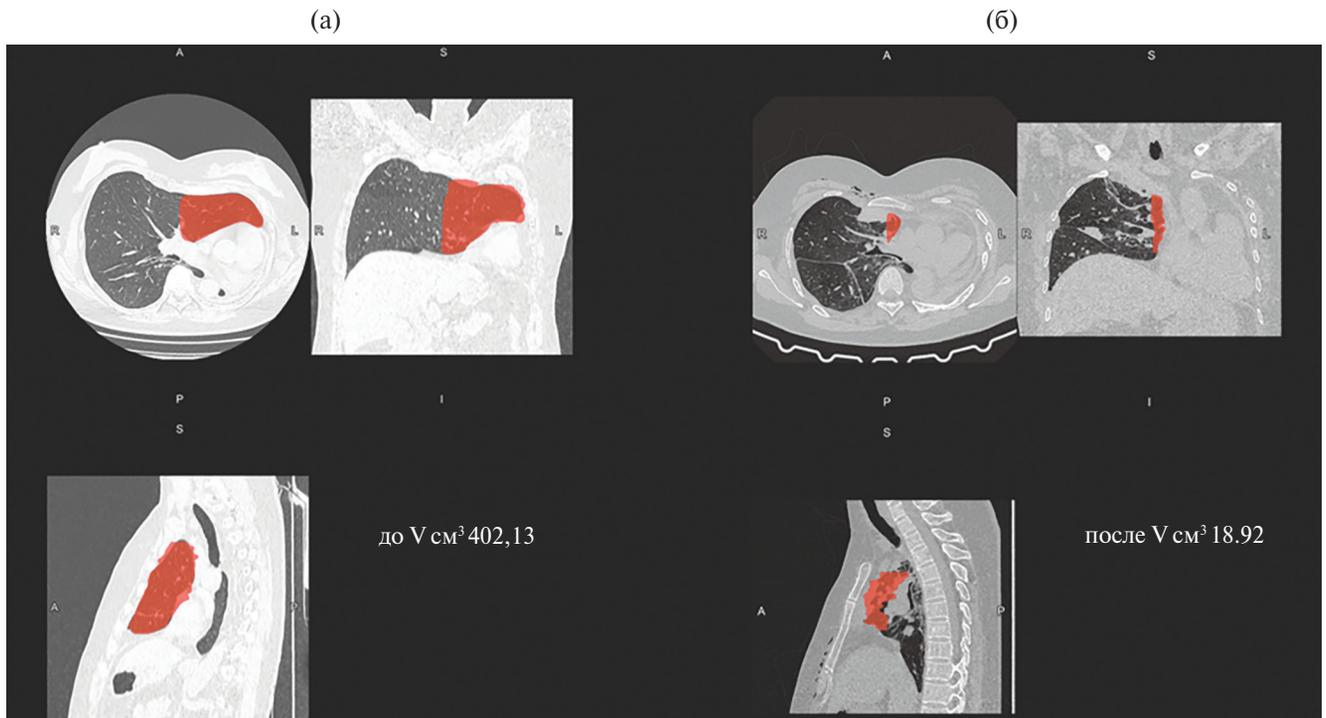
\* The Mann–Whitney U criterion before and after operation was 72 for 5% error.

Как видно из табл. 1, в числе ранних осложнений после ППСИ у одного больного на 3-и сутки после операции развился спонтанный пневмоторакс единственного легкого. В связи с этим плевральная полость была дренирована, дренаж был подключен к пневмоаспиратору; на 14-е сутки воздухотечение прекратилось, дренаж был удален. В поздние сроки у больных после ППСИ осложнений не было выявлено. Все пациенты успешно завершили лечение и вернулись к обычному образу жизни. Таким образом, эффективность лечения МЛГ с применением ППСИ, по данным течения послеоперационного периода, составила 93%.

Сравнительная характеристика параметров передней МЛГ до и после ППСИ у больных, перенесших ПЭ, согласно данным рентгенологических исследований, представлена в табл. 2.

Согласно данным рентгенологического исследования, медиана объема МЛГ ( $V$ ,  $\text{см}^3$ ) до операции составила 392,8  $\text{см}^3$ , при этом 5% процентиль – 231,13  $\text{см}^3$ , 95% процентиль – 1292,62  $\text{см}^3$ . После операции медиана снизилась до 169,46  $\text{см}^3$ , 5% процентиль – до 15,48  $\text{см}^3$ , 95% процентиль – до 650,36  $\text{см}^3$  (табл. 2). Так как вычисленное значение критерия для объема легочной грыжи до и после операции (0) меньше табличного (72), нулевая гипотеза отвергается на выбранном уровне значимости, и различия между выборками признаются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Таким образом, медиана объема МЛГ после ППСИ уменьшается на 57%, 5% процентиль снижается на 93%, 95% процентиль – на 50% по сравнению с дооперационными показателями.

Пример изменения параметров МЛГ у пациента с ППСИ представлен на рис. 1.



**Рисунок 1.** Изменение объема ( $V$ ) МЛГ по данным КТ ОГК у пациента И. до (а) и через 3 месяца после (б) ППСИ.

**Figure 1.** Change of the lung hernia volume ( $V$ ) on CT scans of the chest of patient I. before (a) and 3 months after (b) AMP.

**Таблица 3.** Сравнительная оценка степени выраженности одышки у больных до и после ППСИ**Table 3.** The comparative assessment of dyspnea severity in patients before and after AMP

Шкала mMRC (баллы)	Показатель степени одышки				p
	до операции		через 3 месяца после ППСИ		
	абс.	%	абс.	%	
0	1	7	3	20	> 0,05
1	2	13	3	20	> 0,05
2	4	27	8	53	> 0,05
3	5	33	1	7	> 0,05
4	3	20	0	0	> 0,05
Всего	15	100	15	100	> 0,05

На рис. 1 представлены срезы КТ ОГК до (а) и после (б) выполнения ППСИ. До выполнения ППСИ (рис. 1а): передняя МЛГ достигает передней подмышечной линии и имеет объем 402 см<sup>3</sup>. В единственном легком наблюдаются единичные очаги. После ППСИ (рис. 1б): наблюдается уменьшение объема верхне-передней МЛГ (до левой парастернальной линии на уровне передних I–III межреберий) до 18,92 см<sup>3</sup>.

Для оценки выраженности одышки у больных до и после ППСИ была использована шкала mMRC (табл. 3).

Как видно из табл. 3, до выполнения ППСИ одышка отсутствовала у 1 пациента, легкая одышка (1 балл) наблюдалась у 2 (13%) пациентов. Одышка, соответствующая 2 баллам, наблюдалась у 4 (27%) больных. Пять (33%) больных оценивали свою одышку на 3 балла, что соответствовало одышке, возникающей при ходьбе на расстояние около 100 м. Трое (20%) больных оценивали одышку на 4 балла, что соответствовало одышке, не позволяющей больному выйти из дома. Одышка, соответствующая 3 и 4 баллам, считалась значительной и клинически значимой.

После выполнения ППСИ одышка отсутствовала (0 баллов) у 3 (20%) больных. Легкая одышка (1 балл) наблюдалась также у 3 (20%) больных. Число больных, у которых одышка соответствовала 2 баллам после ППСИ, увеличилось до 8 (53%). Один больной (7%) оценивал одышку на 3 балла. Больных, оценивающих одышку на 4 балла, в послеоперационном периоде не наблюдалось.

Данные табл. 3 демонстрируют, что частота значительной одышки (3–4 балла) уменьшилась

с 53% до 7% – на 46%. Частота встречаемости легкой и/или незначительной одышки (1–2 балла), напротив, увеличилась с 40% до 73% – на 33%.

В табл. 4 представлены данные основных показателей респираторной функции и газообмена легких у больных до и через 3 мес. после выполнения ППСИ.

Согласно полученным данным, через 3 месяца после ППСИ у больных, перенесших ПЭ, показатель ФЖЕЛ составил 58,8% от д. в. (32,09; 84,7% от д. в.), что ниже исходного значения на 12,8%, показатель ОФВ<sub>1</sub> уменьшился на 11,6% – с 61% от д. в. (20,88; 76,72% от д. в.) до 49,4% от д. в. (16,9; 73,3% от д. в.) ( $p < 0,05$ ). Показатель ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ после ППСИ составил 85,65% от д. в. (40,07; 119,61% от д. в.) и не отличался от дооперационного показателя 84,6% от д. в. (42,78; 109,13% от д. в.). Изменения со стороны показателей ПОС и СОС<sub>25-50-75</sub> до и после выполнения ППСИ также статистически не отличались. При анализе газового состава крови у больных через 3 месяца после ППСИ показатель РаО<sub>2</sub> составил 76 (53,95; 88,45) мм рт. ст., что выше исходного значения на 6 мм рт. ст. (на 9% от исходного), показатель РаСО<sub>2</sub>–39,5 (35,3; 42,35) мм рт. ст. превысил исходное значение на 1,5 мм рт. ст. (на 4% от исходного) (табл. 4).

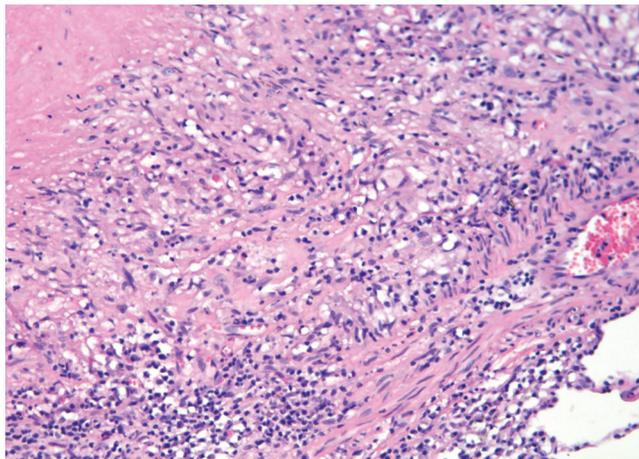
У 4 больных, которым одновременно с ППСИ с контрлатеральной стороны выполнялась резекция легкого, гистологически были верифицированы солитарные или множественные туберкулемы. В двух случаях в операционном материале отмечена умеренная активность туберкулезного процесса. В составе одиночных туберкулем был выявлен рыхлый казеозный некроз в центре

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика показателей вентиляционной и газообменной функции легких до и через 3 месяца после проведения ППСИ**Table 4.** The comparative characteristics of pulmonary ventilation and gas exchange parameters before and 3 months after AMP

Показатели ФВД	До ППСИ, медиана (5%; 95% процентиль)	После проведения ППСИ, медиана (5%; 95% процентиль)	U-критерий Манна-Уитни; <i>p</i>
ФЖЕЛ, % от д. в.	71,6 (41,73; 94,51)	58,8 (32,09; 84,7)	0 $p < 0,05^*$
ОФВ <sub>1</sub> , % от д. в.	61 (20,88; 76,72)	49,4 (16,9; 73,3)	77 $p < 0,05^*$
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	84,6 (42,78; 109,13)	85,65 (40,07; 119,61)	82 $p > 0,05$
ПОС, % от д. в.	41,9 (15,44; 76,59)	40,1 (13,87; 73,27)	97,5 $p > 0,05$
СОС <sub>25</sub> , % от д. в.	40,5 (8,83; 67,43)	30,4 (6,72; 72,35)	105 $p > 0,05$
СОС <sub>50</sub> , % от д. в.	33,3 (8,44; 56,37)	26,3 (5,49; 67,12)	103 $p > 0,05$
СОС <sub>75</sub> , % от д. в.	35,2 (10,57; 66,66)	35,8 (7,55; 94,32)	111 $p > 0,05$
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	70 (64,9; 90,6)	76 (53,95; 88,45)	102,5 $p > 0,05$
РаСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	38 (36; 51,8)	39,5 (35,3; 42,35)	108,5 $p > 0,05$

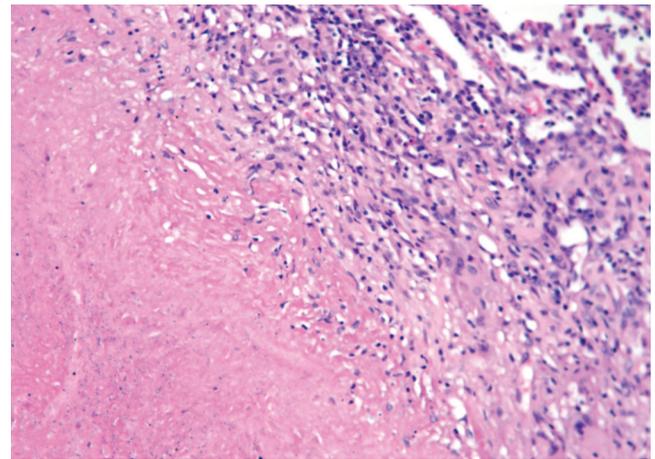
\* U-критерий Манна-Уитни в выборке до- и послеоперационного показателя для 5%-ной ошибки составляет 64.

\* The Mann-Whitney U criterion before and after operation was 64 for 5% error.



**Рисунок 2.** Развитая грануляционная ткань вокруг очага уплотненного казеозного некроза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

**Figure 2.** Advanced granulation tissue around the focus of compacted caseation necrosis. Staining with haematoxylin and eosin,  $\times 120$ .



**Рисунок 3.** Скопления клеточных элементов воспаления вокруг уплотненного казеоза.

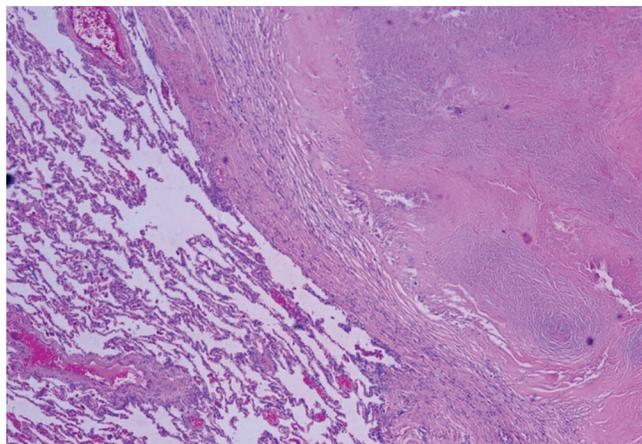
**Figure 3.** The clusters of cellular elements of inflammation around compacted caseation.

и более плотный по периферии, а формирующаяся фиброзная капсула сохраняла выраженную грануляционную ткань (рис. 2) или небольшие скопления клеточных элементов воспаления с примесью нейтрофильных лейкоцитов (рис. 3).

В перифокальной зоне воспаления можно было видеть отдельно расположенные эпителиоидно-клеточные гранулемы, в том числе в стадии организации. При этом периферическая легоч-

ная паренхима на значительном протяжении сохраняла воздушность.

В операционном материале больного с множественными туберкулемами в одной из этих структур была отмечена низкая активность туберкулезного процесса. В этом случае рыхлый очаг казеозного некроза имел признаки равномерного уплотнения, был окружен непрерывной фиброзной капсулой без признаков



**Рисунок 4.** Плотный казеозный некроз окружен непрерывной фиброзной капсулой без признаков выраженного воспаления во внутреннем слое. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 120$ .

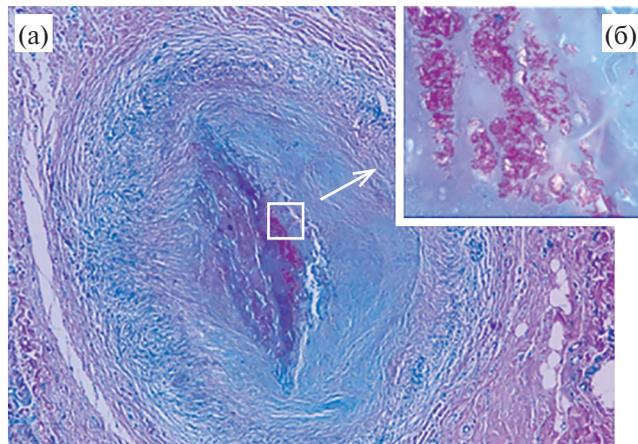
**Figure 4.** The compacted caseation necrosis is surrounded by an interrupted fibrous capsule without signs of pronounced inflammation in the inner layer. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 120$ .

выраженного воспаления во внутреннем слое (рис. 4).

В другой туберкулеме у этого же больного были выявлены крупные скопления кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) непосредственно в составе казеозного некроза (рис. 5б), который имел признаки расплавления в центре очага (рис. 5а), что указывало на возможную реактивацию туберкулезного процесса.

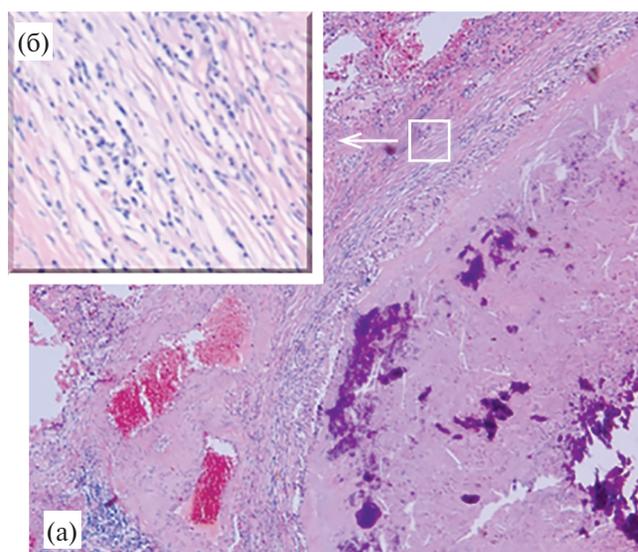
У другого больного признаки реактивации воспалительного процесса в туберкулеме были выражены в значительной степени. На это указывало появление нейтрофильных лейкоцитов на границе уплотненного казеозного слоя, содержащего старые кальцинаты, и хорошо сформированной фиброзной капсулы (рис. 6а). В составе последней были определены значительные скопления клеточных элементов воспаления (рис. 6б).

Исходя из того, что в рассмотренных случаях отмечалась выраженная активность туберкулезного воспаления, которое до этого не наблюдалось у больных после ПЭ, нельзя исключить влияния перерастяжения легочной ткани на его активизацию или реактивацию. Таким образом, становится ясно, что профилактика перерастяжения легочной ткани, в том числе с помощью ППСИ, показана всем пациентам при наличии туберкулезных очагов в единственном легком.



**Рисунок 5.** Туберкулема легкого с признаками реактивации: а – расплавление казеозного некроза в центре очага,  $\times 120$ , б – крупные скопления КУМ в центре очага,  $\times 360$ . Окраска по Цилю–Нильсену.

**Figure 5.** Pulmonary TB with signs of reactivation: a – melting of caseation necrosis in the center of the focus,  $\times 120$ , b – large clusters of AFB in the center of the focus,  $\times 360$ . Ziehl-Neelsen staining.



**Рисунок 6.** Туберкулема легкого с признаками реактивации: а – очаг казеоза со старыми кальцинатами,  $\times 120$ , б – скопления клеточных элементов воспаления в составе фиброзной капсулы,  $\times 280$ . Окраска гематоксилином и эозином.

**Figure 6.** Pulmonary TB with signs of reactivation: a – a caseation focus with old calcinates,  $\times 120$ , b – clusters of cellular elements of inflammation in the fibrous capsule,  $\times 280$ . Staining with hematoxylin and eosin.

Через 1 год у всех пациентов после выполнения ППСИ клинико-рентгенологических данных, указывающих на активацию туберкулезного процесса, не получено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

О необходимости использовать максимальный арсенал интраоперационных мероприятий, направленных на ликвидацию смещения легкого и средостения для профилактики перерастяжения ткани единственного легкого, указывают многие авторы [1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. В хирургическом отделе ФГБНУ «ЦНИИТ» был предложен метод ППСИ для лечения МЛГ у больных, перенесших ПЭ. Необходимо было оценить его эффективность и возможность широкого применения в клинической практике.

Как следует из ранее опубликованных наших данных, метод ППСИ не влияет на объем оперированного гемиторакса, не приводит к косметическим дефектам, препятствует перерастяжению легочной ткани. Он снижает медиану объема легочной грыжи переднего средостения на 57%, что подтверждается исследованием рентгенологической картины до и после постановки импланта пациенту. В результате наблюдается нормализация показателей вентиляционной функции единственного легкого [1, 8].

Более того, у пациентов, перенесших ПЭ, до проведения ППСИ в 57% случаев отмечалась выраженная одышка (3–4 балла по шкале mMRC). После ППСИ этот показатель уменьшился на 46%. Также была отмечена тенденция к улучшению насыщения крови кислородом.

Убедительное обоснование необходимости постановки полимерного сетчатого импланта (ПСИ) для профилактики перерастяжения легочной ткани у больных, перенесших ПЭ, получено нами при морфологическом исследовании очагов ТБ, сохранившихся в единственном легком. Изучение резецированного материала показало наличие в них признаков активации или реактивации туберкулезного воспаления. Это подтвердило необходимость проведения операции на единственном легком одновременно с постановкой сетчатого импланта для лечения МЛГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пластика переднего средостения сетчатым имплантом является безопасным и высокоэффективным методом лечения МЛГ. Своевременное применение метода у больных после ПЭ является обязательным условием для получения положительных результатов в лечении ТБ легких.

Рекомендовано применение ППСИ в сочетании с резекцией легкого для одномоментно-го санирования очагов инфекции и профилак-

тики развития легочной грыжи. Предложенный метод служит профилактикой прогрессирования ТБ в оставшихся очагах единственного легкого, тем самым повышая эффективность хирургического лечения этой наиболее сложной группы больных.

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

**Соответствие нормам этики.** Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Багиров М.А., Ибриев А.С., Красникова Е.В. и др. Способ профилактики постпневмонэктомического синдрома. Патент на изобретение РФ № 2614525 от 30 ноября 2015 г.
2. Багиров М.А., Красникова Е.В., Эргешова А.Э. и др. Пластика переднего средостения во время пневмонэктомии как профилактика и лечение медиастинальных грыж у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):36–40.
3. Васюков М.Н. Компьютерно-томографическая диагностика медиастинальных грыж после пневмонэктомии. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(6):19–28.
4. Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Токаев К.В. и др. Способ хирургического лечения постпневмонэктомического синдрома. Патент РФ на изобретение № 2427327 от 27.08.2011 г.; заявка 30.03.2010; опубл. 27.08.2011.
5. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» (2022 г.), [Электронный ресурс]. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2)
6. Нечаева О.Б. Аналитический обзор по туберкулезу, 2017 год [Электронный ресурс]. ЦНИОИЗ. 2018; Режим доступа: <http://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h3-epidemicheskaya-situatsiya-i-resursy-po-tuberkulezu-spravki>
7. Пахомов Г.Л., Хаялиев Р.Я., Равшанов М.Х. и др. Тактика лечения осложнений после пневмонэктомии. *Молодой ученый. Научный журнал*. 2015;7(87):307–310.
8. Тарасов Р.В., Алиев В.К., Читорелидзе Г.В. и др. Медиастинопластика сетчатым имплантом – новый метод хирургического лечения медиастинальной грыжи. *Вестник ЦНИИТ*. 2020;(S1):86. DOI: 10.7868/S2587667820050581
9. Benhamed L., Hysi I., Akkad R., Porte H. Postpneumonectomy cavity herniation through an intercostal space. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010;11:333–334.

10. Chae E.J., Seo J.B., Kim S.Y. et al. Radiographic and CT findings of thoracic complications after pneumonectomy. *Radiographics*, 2006;26(5):1449-1468.
11. Ding J. Autotransplantation: A novel solution for post-pneumonectomy-like syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2015;150(3):e47-e48.
12. Jung H.S., Suh J.W., Kim T.H. et al. Surgical treatment of postpneumonectomy syndrome with tissue expanders in children. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2015;48(3):217-219.
13. Perigaud C., Baron O., Roussel J.Ch. et al. Pneumothorax after left pneumonectomy: Implantation of an intrapleural prosthesis. *The Annals of thoracic surgery*, 2004;78(2):707-709.
14. Petrella F., Spaggiari L. Postpneumonectomy syndrome: An old challenge for new technologies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2017;155(4):e139. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.12.018
15. Terada Y., Matsumobe S., Toba T. et al. Improvement of mediastinal shift after left pneumonectomy by injection of sulfur hexafluoride. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.*, 1991;39(1):113-115.
5. Clinical recommendation on adult TB (2022). (In Russ.) [Electronic resource] Available at: / [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2)
6. Nechaeva O.B. An analytical review on tuberculosis, 2017. (In Russ.) [Electronic resource]. CNIOIZ, 2018. Available at: <http://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h3-epidemicheskaya-situatsiya-i-resursy-po-tuberkulezu-spravki>
7. Pakhomov G.L., Khayaliev R.Ya., Rovshanov M.Kh. et al. The treatment tactics after pneumonectomy. *Molodoi uchenyi*, 2015;7(87):307-310. (In Russ.)
8. Tarasov R.V., Aliev V.K., Chitorelidze G.V. et al. Mediastinal plasty with a polymer mesh implant as a novel method of surgical treatment of mediastinal hernias. *CTRI Bulletin*, 2020;(S1):86. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667820050581
9. Benhamed L., Hysi I., Akkad R., Porte H. Post-pneumonectomy cavity herniation through an intercostal space. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010;11:333-334.
10. Chae E.J., Seo J.B., Kim S.Y. et al. Radiographic and CT findings of thoracic complications after pneumonectomy. *Radiographics*, 2006;26(5):1449-1468.
11. Ding J. Autotransplantation: A novel solution for postpneumonectomy-like syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2015;150(3):e47-e48.
12. Jung H.S., Suh J.W., Kim T.H. et al. Surgical treatment of postpneumonectomy syndrome with tissue expanders in children. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2015;48(3):217-219.
13. Perigaud C., Baron O., Roussel J.Ch. et al. Pneumothorax after left pneumonectomy: Implantation of an intrapleural prosthesis. *The Annals of thoracic surgery*, 2004;78(2):707-709.
14. Petrella F., Spaggiari L. Postpneumonectomy syndrome: An old challenge for new technologies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2017;155(4):e139. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.12.018
15. Terada Y., Matsumobe S., Toba T. et al. Improvement of mediastinal shift after left pneumonectomy by injection of sulfur hexafluoride. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.*, 1991;39(1):113-115.

## REFERENCES

1. Bagirov M.A., Ibriev A.S., Krasnikova E.V. et al. The method for prevention of postpneumonectomy syndrome. Patent for invention # 2614525 of 30.11.2015, the Russian Federation. (In Russ.)
2. Bagirov M.A., Krasnikova E.V., Ergeshova A.E. et al. Anterior mediastinal plasty (AMP) during pneumonectomy as prevention and management of mediastinal herniation in patients with fibrocavernous pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(11):36-40. (In Russ.)
3. Vasyukov M.N. Computed tomography diagnostics of mediastinal hernias after pneumonectomy. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2021;180(6):19-28. (In Russ.)
4. Giller D.B., Giller G.V., Tokaev K.V. et al. The method for surgical management of postpneumonectomy syndrome. Patent for invention # 2427327 of 27.08.2011; Application of 30.03.2010; Published on 27.08.2011. (In Russ.)
5. Clinical recommendation on adult TB (2022). (In Russ.) [Electronic resource] Available at: / [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2)
6. Nechaeva O.B. An analytical review on tuberculosis, 2017. (In Russ.) [Electronic resource]. CNIOIZ, 2018. Available at: <http://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h3-epidemicheskaya-situatsiya-i-resursy-po-tuberkulezu-spravki>
7. Pakhomov G.L., Khayaliev R.Ya., Rovshanov M.Kh. et al. The treatment tactics after pneumonectomy. *Molodoi uchenyi*, 2015;7(87):307-310. (In Russ.)
8. Tarasov R.V., Aliev V.K., Chitorelidze G.V. et al. Mediastinal plasty with a polymer mesh implant as a novel method of surgical treatment of mediastinal hernias. *CTRI Bulletin*, 2020;(S1):86. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667820050581
9. Benhamed L., Hysi I., Akkad R., Porte H. Post-pneumonectomy cavity herniation through an intercostal space. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010;11:333-334.
10. Chae E.J., Seo J.B., Kim S.Y. et al. Radiographic and CT findings of thoracic complications after pneumonectomy. *Radiographics*, 2006;26(5):1449-1468.
11. Ding J. Autotransplantation: A novel solution for postpneumonectomy-like syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2015;150(3):e47-e48.
12. Jung H.S., Suh J.W., Kim T.H. et al. Surgical treatment of postpneumonectomy syndrome with tissue expanders in children. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2015;48(3):217-219.
13. Perigaud C., Baron O., Roussel J.Ch. et al. Pneumothorax after left pneumonectomy: Implantation of an intrapleural prosthesis. *The Annals of thoracic surgery*, 2004;78(2):707-709.
14. Petrella F., Spaggiari L. Postpneumonectomy syndrome: An old challenge for new technologies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2017;155(4):e139. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.12.018
15. Terada Y., Matsumobe S., Toba T. et al. Improvement of mediastinal shift after left pneumonectomy by injection of sulfur hexafluoride. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.*, 1991;39(1):113-115.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Московский медицинский университет «Реавиз»  
107564, г. Москва, Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2

Тарасов Руслан Вячеславович – врач-хирург, младший научный сотрудник, отдел хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ», ассистент кафедры хирургических болезней ММУ «Реавиз»  
Тел.: +7 (926) 044-31-91  
E-mail: etavnai@yandex.ru

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

Лепеха Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии  
Тел.: +7 (916) 616-17-07  
E-mail: lep3@yandex.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

*Багиров Мамед Адилович* – д.м.н., врач-торакальный хирург, главный научный сотрудник,  
отдел хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор кафедры торакальной хирургии  
ФГБОУ ДПО «РМНАПО»  
Тел.: +7 (916) 976-47-77  
E-mail: bagirov60@gmail.com

#### FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
Moscow Medical University "Reaviz"  
2, Bld. 2, Krasnobogatyrskaya St., 107564, Moscow, Russia

*Ruslan V. Tarasov*, Surgeon, Junior Researcher, Surgery Department, Central TB Research Institute;  
Assistant, Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"  
Tel.: +7 (926) 044-31-91  
E-mail: etavnai@yandex.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

*Larisa N. Lepkha*, Doctor of Biological Sciences, Principal Researcher, Department of Pathomorphology,  
Cell Biology and Biochemistry  
Tel.: +7 (916) 616-17-07  
E-mail: lep3@yandex.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
Russian Medical Academy of Postgraduate Education  
2/1, Bld. 1, Barrikadnaya St., 125993, Moscow, Russia

*Mamed A. Bagirov*, Doctor of Medical Sciences, Thoracic Surgeon, Principal Researcher,  
Surgery Department, Central TB Research Institute; Professor, Thoracic Surgery Department,  
Russian Medical Academy of Postgraduate Education  
Tel.: +7 (916) 976-47-77  
E-mail: bagirov60@gmail.com

## САРКОИДОЗ И COVID-19: ОПЫТ ФГБНУ «ЦНИИТ»

© 2023 г. Тихонская А.Н.<sup>1</sup>, Макарьянц Н.Н.<sup>1, 2</sup>, Шергина Е.А.<sup>1</sup>,  
Эргешов А.Э.<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 07.02.2023

Исследование проведено с целью изучения влияния предшествующей терапии саркоидоза и перенесенной COVID-19 на течение саркоидоза у пациентов, госпитализированных в ФГБНУ «ЦНИИТ». В исследование было включено 60 больных саркоидозом, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Всем пациентам проводились изучение анамнеза заболевания, клинических проявлений саркоидоза и COVID-19, анализ рентгенологического архива, исследование газообменной функции легких. Преобладал саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) без вовлечения в процесс других органов и систем. Тяжесть COVID-19 значительно варьировала, при этом не было обнаружено взаимосвязи клинико-рентгенологической формы саркоидоза и тяжести вирусного поражения легких. Обострение саркоидоза произошло у 27 человек (45%), но без вовлечения новых органов и систем. Не было выявлено значительного снижения диффузионной способности легких и парциального давления кислорода в артериализированной крови у пациентов с саркоидозом после перенесенной COVID-19. У 52 (38%) пациентов с хроническим саркоидозом, получавших терапию системными глюкокортикостероидами (СГКС) во время COVID-19, стабильное течение основного заболевания сохранялось в пределах года после COVID-19, в то время как доля пациентов, не получавших СГКС по поводу COVID-19 без последующего обострения саркоидоза, составила всего 25,64%. Дебют саркоидоза в течение года после COVID-19 зарегистрирован у 12 из 60 пациентов (20%).

*Ключевые слова:* саркоидоз, COVID-19, иммуносупрессивная терапия.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 122041100233-3 «Особенности течения различных заболеваний бронхо-легочной системы в современных условиях».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-83-90

## SARCOIDOSIS AND COVID-19: EXPERIENCE OF THE CENTRAL TB RESEARCH INSTITUTE

Tikhonskaya A.N.<sup>1</sup>, Makaryants N.N.<sup>1, 2</sup>, Shergina E.A.<sup>1</sup>, Ergeshov A.E.<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Submitted as of 07.02.2023

Our objective was to study the impact of prior sarcoidosis treatment and past COVID-19 on the course of sarcoidosis in patients hospitalized in the Central TB Research Institute. The study enrolled 60 sarcoidosis patients with past COVID-19. We studied case records, clinical manifestations of sarcoidosis and COVID-19, X-ray images, gas exchange function tests. Pulmonary sarcoidosis and sarcoidosis of intrathoracic lymph nodes (ITLN) without involvement of other organs or systems prevailed. The severity of COVID-19 significantly varied, though we did not reveal any correlation between the clinical and radiological patterns of sarcoidosis and the severity of viral lung disease. Exacerbation of sarcoidosis was observed in 27 patients (45%), though without involvement of other organs or systems. We did not detect any significant decrease in diffusing capacity of the lungs or partial pressure of oxygen in arterial blood in sarcoidosis patients after COVID-19. Fifty-two patients (38%) with chronic sarcoidosis continued therapy with systemic glucocorticosteroids (SGCS) during the COVID-19 disease, the stable course of sarcoidosis was observed during one year after COVID-19. The share of patients who did not receive SGCS due to COVID-19 without subsequent exacerbation of sarcoidosis was only 25.64%. The onset of sarcoidosis within one year after COVID-19 was observed in 12 out of 60 patients (20%).

*Keywords:* sarcoidosis, COVID-19, immunosuppressive therapy.

The article was prepared under research topic no. 122041100233-3: "Features of the course of different bronchopulmonary diseases in modern conditions".

## ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением, и протекающее с непосредственным вовлечением в процесс иммунной системы [1, 13]. Установлено, что триггером для обострения или рецидива саркоидоза, как и для многих хронических заболеваний легких, могут являться вирусные инфекции [4, 5, 15]. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции и до настоящего времени влияние вируса SARS-CoV-2 на течение саркоидоза до конца не изучено, поэтому перед клиницистами появилось множество вопросов относительно ведения пациентов с данной патологией.

В развитии и саркоидоза, и COVID-19 большую роль играет реакция иммунной системы, и многих исследователей интересует выявление ключевых точек патогенетического соприкосновения между этими заболеваниями. Появляется все больше доказательств того, что инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, даже легкого или вовсе бессимптомного течения, может приводить к дисрегуляции иммунной системы с развитием аутоиммунных явлений [9, 12, 19, 7].

Изучаются механизмы формирования гранулематозных реакций после перенесенной инфекции COVID-19. Согласно Zhao M. et al., вирус SARS-CoV-2 взаимодействует с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), подавляя его экспрессию эпителиальными и эндотелиальными клетками, что приводит к беспрепятственному накоплению ангиотензина II и повышению активности ренин-ангиотензиновой системы, и, в конечном счете, прогрессированию COVID-19. Эпителиоидные клетки саркоидной гранулемы могут быть вовлечены в биосинтез АПФ, что способствует накоплению АПФ в сыворотке крови [20]. Некоторые авторы полагают, что вирусная инфекция SARS-CoV-2 потенциально может вызывать развитие саркоидных реакций через цитокин-опосредованную иммунную стимуляцию [15].

Описаны случаи возникновения через 2–8 недель после COVID-19 перилимфатической диссеминации в легких, синдрома Лефгрена, узловой эритемы, периферической и внутригрудной лимфаденопатии, поражения кожи с обнаружением при морфологическом исследовании в материалах биопсии саркоидных гранулем [2, 3, 16, 17]. Zhao M. et al. полагают, что подобные гранулематозные реакции у пациентов с COVID-19 могут служить маркером выздоровления [20].

С начала пандемии COVID-19 длительная иммуносупрессивная терапия по поводу сарко-

идоза и других заболеваний вызывала серьезные опасения, ввиду возможного неблагоприятного исхода вирусной инфекции SARS-CoV-2. Некоторые авторы рекомендовали прервать длительный прием препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, либо снизить их дозу до минимально возможной при заболевании COVID-19, однако в настоящее время большинство исследователей склоняется к тому, что иммуносупрессивную терапию необходимо продолжать в полном объеме [10, 14, 18]. Так, в нескольких исследованиях было показано, что постоянное применение СГКС или другой иммуносупрессивной терапии не было связано с увеличением риска летального исхода, и лишь постоянный прием преднизолона в дозировке 10 мг/сут. и более увеличивал риск госпитализации по поводу COVID-19 [6, 8, 11].

**Цель исследования:** изучить влияние предшествующей терапии саркоидоза и перенесенной COVID-19 на течение саркоидоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 больных саркоидозом, находившихся на обследовании и лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2020 по 2022 г. Все пациенты до поступления в клинику перенесли COVID-19 различной степени тяжести. Среди пациентов преобладали женщины – 39 человек (65%). Средний возраст пациентов составил  $46,7 \pm 1,6$  лет. Более чем у половины пациентов (35 человек – 58,3%) имелись сопутствующие заболевания, главным образом гипертоническая болезнь и сахарный диабет II типа.

При поступлении в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» проводили изучение анамнеза основного заболевания, оценку клинической картины, а также анализ архива компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), исследование газообменной функции легких, которое заключалось в определении диффузионной способности легких (DLCOc-SB) на аппарате Master Screen Body/Diffusion фирмы Jaeger (Viasys Healthcare, США) и измерении парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ) в артериализированной крови на автоматическом газоанализаторе Easy Blood Gas (Medica, США). Нижней границей нормальных значений DLCOc-SB считали 80% от должных величин (д. в.), нижней границей нормальных значений  $PaO_2$  – 80 мм рт. ст.

При необходимости морфологической верификации диагноза пациентам в клинике выполнялась бронхоскопия с комплексом биопсий: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), трансbronхиальная

биопсия легкого (ТББЛ) или трансбронхиальная криобиопсия легкого (ТБКБ), а также тонкоигльная пункция ВГЛУ под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТИП).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием прикладного пакета программ Microsoft® Excel для Windows 10. Уровень статистической значимости различий был принят при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре клинических форм заболевания преобладал саркоидоз легких и ВГЛУ (47 человек – 78,3%), также наблюдались генерализованные формы с поражением кожи, периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости и костей (табл. 1).

**Таблица 1.** Структура клинических форм саркоидоза

**Table 1.** The structure of clinical forms of sarcoidosis

Поражение органов и систем	Частота, n (%)
ВГЛУ и легкие	47 (78,3)
Саркоидоз ВГЛУ и легких с внелегочным поражением:	
кожа, узловатая эритема	5 (8,3)
периферические лимфатические узлы	3 (5)
селезенка, печень	2 (3,3)
кости	1 (1,7)
синдром Лефгрена	2 (3,3)

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ITLN – intrathoracic lymph nodes

Большинство пациентов (48 человек – 80%) наблюдалось по поводу саркоидоза ранее, до заболевания COVID-19. Среди пациентов с хроническим течением саркоидоза у 27 из 48 больных (56,25%) были обнаружены признаки обострения саркоидоза после COVID-19. За обострение саркоидоза мы принимали выявление в течение 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции отрицательной клинической (появление либо усугубление респираторной симптоматики, произошедшее после клинического излечения от COVID-19) и/или рентгенологической динамики (нарастание перилимфатической диссеминации, по данным КТ ОГК). Изолированное увеличение размеров ВГЛУ мы не расценивали как обострение саркоидоза в связи с невозможностью исключить

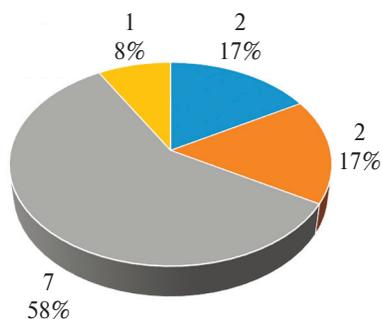
реактивную лимфаденопатию после перенесенной вирусной инфекции. Период времени от перенесенного COVID-19 до обострения саркоидоза варьировал от 2 до 40 недель и в среднем составил  $10,4 \pm 1,8$  недель.

Обострение саркоидоза в виде клинического ухудшения – появления либо нарастания одышки, непродуктивного кашля при стабильной рентгенологической картине – было диагностировано у 9 из 27 человек (33,3%). Более чем у трети пациентов (10 человек – 37,1%) выросла перилимфатическая диссеминация в легких, по данным КТ ОГК. Сочетанная отрицательная клинико-рентгенологическая динамика отмечалась у 8 пациентов (29,6%). У двух пациентов также был выявлен рецидив узловатой эритемы спустя 4 и 14 недель после перенесенной вирусной инфекции SARS-CoV-2. При обострении саркоидоза ни у одного из обследованных не было вовлечения в процесс новых органов и систем.

Дебют заболевания, произошедший в течение 12 месяцев после COVID-19 различной степени тяжести, зарегистрирован у 20% пациентов (12 человек из 60). При этом морфологическая верификация диагноза потребовалась только 8 из 12 пациентов, остальным же диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологической картины: у 2 пациентов заболевание дебютировало в виде синдрома Лефгрена, и 2 пациентам диагноз был установлен на основании характерной рентгенологической картины и повышения уровня АПФ. При необходимости морфологической верификации диагноза пациентам в клинике проводилась бронхоскопия с комплексом биопсий (БАЛ, ТББЛ/ТБКБ), одной пациентке диагноз был верифицирован при исследовании биоптата ВГЛУ, полученного при ЭУС-ТИП (рис. 1).

Пациенты обращались в нашу клинику в среднем через  $34,8 \pm 3,2$  недели после заболевания COVID-19, при этом длительность периода до обращения различалась среди пациентов с обострением саркоидоза ( $26,7 \pm 3,6$  недель), дебютом саркоидоза ( $46,8 \pm 7,5$  недель) и стабильным течением заболевания ( $38,3 \pm 6,3$  недель).

Тяжесть перенесенной COVID-19 у пациентов с саркоидозом значительно варьировала. Большинство пациентов (43–71,7%) перенесли новую коронавирусную инфекцию легко, без развития вирусной пневмонии. У 4 пациентов (6,7%) COVID-19 протекал тяжело, с развитием обширного вирусного поражения легких, соответствовавшего КТЗ–4. У 13 пациентов (21,7%)



- Синдром Лефгрена
- Рентгенологическая картина, повышение АПФ
- Морфологическая верификация (БАЛ, ТББЛ/ТБКБ)
- Морфологическая верификация (ЭУС-ТИП)

**Рисунок 1.** Методы постановки диагноза у пациентов с дебютом саркоидоза.

**Figure 1.** The methods used for diagnosis of sarcoidosis onset.

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легких, ТБКБ – трансбронхиальная криобиопсия легкого, ЭУС-ТИП – тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии.

BAL – bronchoalveolar lavage, TBLB – transbronchial lung biopsy, TBLC – transbronchial lung cryobiopsy, EUS-FNA – endoscopic ultrasound fine-needle aspiration.

поражение легких при COVID-19 соответствовало КТ1–2.

Взаимосвязи между тяжестью вирусного поражения легких при COVID-19 и клинической формой саркоидоза не было отмечено (табл. 2).

При анализе рентгенологического архива пациентов мы не выявили взаимосвязи между рентгенологической стадией саркоидоза и объемом поражения легких при COVID-19 (табл. 3).

При исследовании газообменной функции легких у пациентов с саркоидозом показатель DLCOc-SB варьировал от 36,4% до 122,2%. Снижение DLCOc-SB менее 80% зарегистрировано у 33 (55%) пациентов, тяжелая степень нарушения DLCOc-SB (ниже 40% д. в.) наблюдалась лишь у одной пациентки с распространенными фиброзными изменениями в легких, в то время как у преобладающего большинства (28 из 33) больных отмечалась легкая степень снижения DLCOc-SB.

У 29 из 60 человек (48,3%) выявлено снижение PaO<sub>2</sub> менее 80 мм рт. ст. При этом тяжелая гипоксемия (PaO<sub>2</sub> 54 мм рт. ст.) зарегистрирована лишь у одной пациентки, у остальных 28 пациентов снижение PaO<sub>2</sub> расценено как умеренное.

**Таблица 2.** Тяжесть вирусного поражения легких при различных клинических формах саркоидоза

**Table 2.** The severity of viral lung injury in various clinical forms of sarcoidosis

Клинические формы саркоидоза	Тяжесть вирусного поражения легких, n (%)		
	КТ0	КТ1–2	КТ3–4
Саркоидоз ВГЛУ и легких	35 (81,4%)	10 (76,9%)	2 (50%)
Поражение периферических лимфоузлов	2 (4,65%)	1 (7,7%)	0
Кожа, узловатая эритема	2 (4,65%)	1 (7,7%)	2 (50%)
Печень, селезенка	2 (4,65%)	1 (7,7%)	0
Синдром Лефгрена	2 (4,65%)	0	0

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ITLN – intrathoracic lymph nodes

**Таблица 3.** Тяжесть вирусного поражения легких при различных рентгенологических стадиях саркоидоза

**Table 3.** The severity of viral lung injury in various radiological stages of sarcoidosis

Тяжесть вирусного поражения легких	Рентгенологические стадии саркоидоза, n (%)			
	1-я	2-я	3-я	4-я
КТ0	0	37 (69,8%)	1 (100%)	5 (83,3%)
КТ1–2	0	12 (22,6%)	0	1 (16,7%)
КТ3–4	0	4 (7,6%)	0	0
Всего, человек	0	53	1	6

При сравнении газообменной функции легких у пациентов с саркоидозом, которым проводилась терапия СГКС во время COVID-19 и без таковой, достоверной разницы отмечено не было (табл. 4).

Учитывая вышеизложенное, мы задались вопросом: влияла ли противовоспалительная терапия, применявшаяся во время COVID-19 (СГКС и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)), на течение саркоидоза в постковидном периоде?

**Таблица 4.** Показатели газообменной функции легких у больных саркоидозом в зависимости от проведения кортикостероидной терапии во время COVID-19

**Table 4.** Parameters of the pulmonary gas exchange function in sarcoidosis patients and their association with corticosteroid therapy during COVID-19

Показатель газообменной функции	Терапия СГКС во время COVID-19		p
	СГКС	Без СГКС	
DLCOC-SB, % д. в.	73,53 ± 3,6	78,59 ± 3,2	0,276
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	75,77 ± 1,4	79,05 ± 1,2	0,114

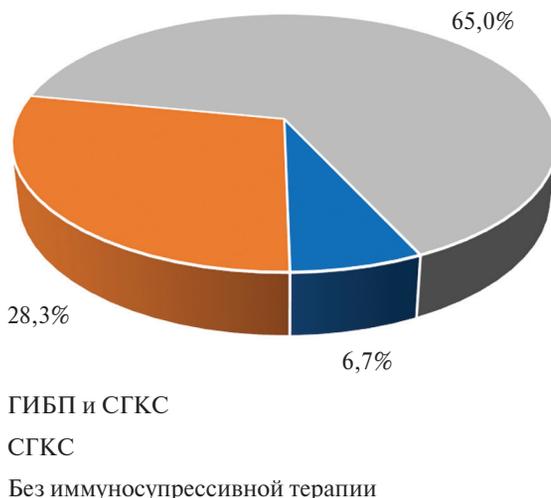
СГКС – системные глюкокортикостероиды

SGCS – systemic glucocorticosteroids

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение по поводу COVID-19 согласно действовавшим на момент заболевания протоколам. Большинство пациентов (65%) во время COVID-19 получали симптоматическую и противовирусную терапию без использования СГКС и ГИБП. Одной пациентке, получавшей комбинированную терапию метилпреднизолоном и метотрексатом, прием метотрексата во время новой коронавирусной инфекции был отменен, 4 пациентам (6,7%) для лечения COVID-19 проводилась интенсивная терапия с использованием СГКС и ГИБП (рис. 2).

Получены данные о возможной взаимосвязи терапии кортикостероидами во время COVID-19 и течения саркоидоза в постковидном периоде. У пациентов с хроническим саркоидозом, получавших терапию СГКС во время новой коронавирусной инфекции, стабильное течение основного заболевания в пределах года после COVID-19 отмечено в 52,38% случаев, в то время как доля пациентов, не получавших СГКС при COVID-19, без обострения саркоидоза составила всего 25,64% (p < 0,05) (табл. 5).

Всем пациентам при обращении в клинику была пересмотрена терапия по поводу саркоидоза. При дебюте саркоидоза только двум больным потребовалось назначение длительной терапии низкими дозами СГКС, остальным пациентам ввиду высокой вероятности спонтанного регресса саркоидоза терапию СГКС не назначали, применяли альтернативные методы лечения (плазмаферез, лимфоцитоплазмаферез, антиоксиданты). У 40,7% (11 из 27) пациентов с обострением саркоидоза потребовалось назначение СГКС либо увеличение их дозы, в остальных случаях коррекции дозы не проводилось, дополнительно применялись альтернативные методы лечения.



**Рисунок 2.** Патогенетическая терапия больных саркоидозом во время COVID-19.

**Figure 2.** Pathogenetic therapy of patients with sarcoidosis during COVID-19.

СГКС – системные глюкокортикостероиды,

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

SGCS – systemic glucocorticosteroids,

GIBP – genetically engineered biological preparations

**Таблица 5.** Течение саркоидоза в зависимости от кортикостероидной терапии во время COVID-19

**Table 5.** The course of sarcoidosis and its association with corticosteroid therapy during COVID-19

Терапия COVID-19	Течение саркоидоза в постковидном периоде			
	Дебют, n (%)	Обострение, n (%)	Без обострения, n (%)	Всего, n
СГКС	1 (4,76%)	9 (42,86%)	11 (52,38%)	21
Без СГКС	11 (28,21%)	18 (46,15%)	10 (25,64%)	39

## ОБСУЖДЕНИЕ

У значительной части (56,25%) больных саркоидозом после COVID-19 произошло обострение заболевания в среднем через 10 недель после перенесенной вирусной инфекции. Обострение саркоидоза проявлялось усугублением клинической симптоматики и нарастанием перилимфатической диссеминации в легочной ткани, по данным КТ ОГК. Однако значительного нарушения газообменной функции легких выявлено не было. Не было отмечено взаимосвязи клинико-рентгенологической формы саркоидоза с тяжестью вирусного поражения легких при COVID-19. При обострении саркоидоза не было вовлечения в процесс новых органов и систем

ни у одного из обследованных. Доля случаев стабильного течения саркоидоза в постковидном периоде была достоверно выше в группе пациентов, получавших СГКС во время COVID-19 (52,38%), чем в группе без применения СГКС (25,64%). Дебют саркоидоза в постковидном периоде был зарегистрирован у 12 (20%) пациентов, из них в 16% случаев он протекал остро, с развитием синдрома Лефгрена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время продолжают исследования, посвященные влиянию вируса SARS-CoV-2 на течение хронических заболеваний легких, в том числе саркоидоза [8, 10, 14, 15]. Клиницистам во всем мире необходимо понимать, выступает ли вирус SARS-CoV-2 только как триггерный фактор, способствующий обострению заболевания, или же его действие на течение саркоидоза совершенно уникально и имеет свои особенности. Многими авторами отмечены случаи дебюта саркоидоза спустя некоторое время после COVID-19, и мы, в свою очередь, также зарегистрировали дебют саркоидоза у 12 (20%) пациентов [2, 3, 15]. Продолжается изучение возможного формирования гранулематозных саркоидоподобных реакций после заболевания COVID-19 [15, 16, 17].

С начала пандемии концепция терапии саркоидоза при заболевании COVID-19 претерпела существенные изменения. В настоящий момент большинство исследователей рекомендует продолжать базисную кортикостероидную терапию саркоидоза, и результаты нашего исследования этому не противоречат [10, 14, 18].

До сего дня остается много неизученных вопросов в области влияния COVID-19 на течение саркоидоза, поэтому необходимо продолжать всестороннее изучение этой проблемы для формирования алгоритмов оказания помощи больным саркоидозом в постковидном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Визель А.А. Саркоидоз. М.: Издательский холдинг «Атмосфера». 2010, 416 с.
2. Визель А.А., Визель И.Ю., Шикарова Г.Р. и др. COVID-19 и саркоидоз: коморбидность, последствия, причинно-следственные связи. Обзор литературы. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(4):70-79. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).70-79
3. Эргешова Л.А., Шишкина Е.Р., Борисова А.Ю. Хронические респираторные заболевания и COVID-19. *Вестник ЦНИИТ*. 2021;(1s):242-243. DOI: 10.7868/52587667821051118
4. Britto C.J., Brady V., Lee S. et al. Respiratory viral infections in chronic lung diseases. *Clin Chest Med*, 2017;38(1):87-96. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.014
5. Chen E.S., Moller D.R. Etiologic role of infectious agents. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014;35(3):285-95. DOI: 10.1055/s-0034-1376859
6. Esposito A.J., Menon A.A., Ghosh A.J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020;202(12):1710-1713. DOI: 10.1164/rccm.202006-2441LE
7. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front Immunol*, 2020;2(11):587517. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587517
8. Gallay L., Uzunhan Y., Borie R. et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021;203(2):245-249. DOI: 10.1164/rccm.202007-2638LE
9. Gazzaruso C., Carlo Stella N., Mariani G. et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin Rheumatol*, 2020;39(7):2095-2097. DOI: 10.1007/s10067-020-05180-7
10. George L.J., Philip A.M., John K.J. et al. A review of the presentation and outcome of sarcoidosis in coronavirus disease 2019. *J Clin Transl Res*, 2021;27(7):657-665.
11. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*, 2020;79(7):859-866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
12. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New Onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*, 2021;10(12):3592. DOI: 10.3390/cells10123592
13. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *European Respiratory Journal*, 1999;14:735-737.
14. Kahlmann V., Manansala M., Moor C. et al. COVID-19 infection in patients with sarcoidosis: susceptibility and clinical outcomes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2021;27(5):463-471. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000812
15. Lampejo T., Bhatt N. Can infections trigger sarcoidosis? *Clin Imaging*, 2022;84:36-37. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.01.006.
16. Mertz P., Jeannel J., Guffroy A. Granulomatous manifestations associated with COVID-19 infection: Is there a link between these two diseases? *Autoimmun Rev*, 2021;20(6):102824. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102824
17. Polat Ekinci A., Büyükbabani N., Meşe S. et al. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35(8):477-480. DOI: 10.1111/jdv.17286

18. Sweiss N.J., Korsten P., Syed H.J. et al. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*, 2020;158(3):892-895. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033
19. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020;79:1661-1663. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
20. Zhao M., Tian C., Cong S. et al. From COVID-19 to sarcoidosis: how similar are these two diseases? *Front Immunol*, 2022;9(13):877303. DOI: 10.3389/fimmu.2022.877303

## REFERENCES

1. Vizel A.A. Sarcoidosis. Moscow, Atmosfera, 2010, 416 p. (In Russ.)
2. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Shikarova G.R. et al. COVID-19 and sarcoidosis: comorbidity, consequences, causal relationship. A literature review. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2022;15(4):70-79. (In Russ.) DOI:10.20969/VSKM.2022.15(4).70-79
3. Ergeshova L.A., Shishkina E.R., Borisova A.Yu. Chronic respiratory diseases and COVID-19. *CTRI Bulletin*, 2021;(1s):242-243. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667821051118
4. Britto C.J., Brady V., Lee S. et al. Respiratory viral infections in chronic lung diseases. *Clin Chest Med*, 2017;38(1):87-96. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.11.014
5. Chen E.S., Moller D.R. Etiologic role of infectious agents. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014;35(3):285-95. DOI: 10.1055/s-0034-1376859
6. Esposito A.J., Menon A.A., Ghosh A.J. et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020;202(12):1710-1713. DOI: 10.1164/rccm.202006-2441LE
7. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front Immunol*, 2020;2(11):587517. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587517
8. Gallay L., Uzunhan Y., Borie R. et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021;203(2):245-249. DOI: 10.1164/rccm.202007-2638LE
9. Gazzaruso C., Carlo Stella N., Mariani G. et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin Rheumatol*, 2020;39(7):2095-2097. DOI: 10.1007/s10067-020-05180-7
10. George L.J., Philip A.M., John K.J. et al. A review of the presentation and outcome of sarcoidosis in coronavirus disease 2019. *J Clin Transl Res*, 2021;27(7):657-665.
11. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*, 2020;79(7):859-866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
12. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G. New Onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*, 2021;10(12):3592. DOI: 10.3390/cells10123592
13. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *European Respiratory Journal*, 1999;14:735-737.
14. Kahlmann V., Manansala M., Moor C. et al. COVID-19 infection in patients with sarcoidosis: susceptibility and clinical outcomes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2021;27(5):463-471. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000812
15. Lampejo T., Bhatt N. Can infections trigger sarcoidosis? *Clin Imaging*, 2022;84:36-37. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.01.006.
16. Mertz P., Jeannel J., Guffroy A. Granulomatous manifestations associated with COVID-19 infection: Is there a link between these two diseases? *Autoimmun Rev*, 2021;20(6):102824. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102824
17. Polat Ekinci A., Büyükbabani N., Meşe S. et al. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35(8):477-480. DOI: 10.1111/jdv.17286
18. Sweiss N.J., Korsten P., Syed H.J. et al. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *Chest*, 2020;158(3):892-895. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033
19. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020;79:1661-1663. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
20. Zhao M., Tian C., Cong S. et al. From COVID-19 to sarcoidosis: how similar are these two diseases? *Front Immunol*, 2022;9(13):877303. DOI:10.3389/fimmu.2022.877303

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Тихонская Анастасия Николаевна – врач-пульмонолог, аспирант, отдел дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения  
Тел.: +7 (908) 927-62-72  
E-mail: a.tihonskaya@ctri.ru

*Шергина Елена Александровна* – к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики  
Тел.: +7 (917) 526-27-75  
E-mail: fdcniit@yandex.ru

ФГНБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

*Макарьянц Наталья Николаевна* – д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО «РУДН»  
Тел.: +7 (499) 785-91-56  
E-mail: n.makaryants@ctri.ru

ФГНБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Минздрава России  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

*Эргешов Атаджан Эргешович* – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор ФГНБУ «ЦНИИТ», профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»  
Тел.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

*Anastasia N. Tikhonskaya*, Pulmonologist, Postgraduate, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporeal Treatment  
Tel.: +7 (908) 927-62-72  
E-mail: a.tikhonskaya@ctri.ru

*Elena A. Shergina*, Candidate of Medical Sciences, Head, Functional Diagnostics Department  
Tel.: +7 (917) 526-27-75  
E-mail: fdcniit@yandex.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.  
8, Miklukho-Maklai St., 117198, Moscow, Russia

*Natalya N. Makaryants*, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary TB and Extracorporeal Treatment, Central TB Research Institute; Docent, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia  
Tel.: +7 (499) 785-91-56  
E-mail: n.makaryants@ctri.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

*Atadzhan E. Ergeshov*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central TB Research Institute; Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Tel.: +7 (499) 785-90-19  
E-mail: cniit@ctri.ru

## Клинические наблюдения

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ УКРОЧЕННОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ДЕЛАМАНИДА И ПРИМЕНЕНИЕМ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2023 г. Чумоватов Н.В.<sup>1</sup>, Комиссарова О.Г.<sup>1, 2</sup>, Бобина О.О.<sup>1</sup>, Маликова О.Г.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 14.03.2023

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует успешное комплексное лечение пациентки с туберкулезом легких в результате применения укороченного режима противотуберкулезной терапии с включением нового противотуберкулезного препарата – деламаида, и хирургического лечения.

*Ключевые слова:* туберкулез легких, предширокая лекарственная устойчивость, укороченный режим противотуберкулезной химиотерапии.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 122041100206-7 «Инновационные подходы к организации оказания медицинской помощи, диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-91-98

## Clinical Cases

# EFFECTIVENESS OF THE SHORTENED DELAMANID-CONTAINING CHEMOTHERAPY REGIMEN WITH SURGICAL INTERVENTION IN A PATIENT WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TB

Chumovатов N.V.<sup>1</sup>, Komissarova O.G.<sup>1, 2</sup>, Bobina O.O.<sup>1</sup>, Malikova O.G.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 14.03.2023

The clinical observation has demonstrated successful complex treatment of a female patient with pulmonary TB based on the shortened chemotherapy regimen containing the new TB drug, delamanid, and surgical intervention.

*Keywords:* pulmonary TB, pre-XDR, shortened TB chemotherapy course.

The article was prepared under research topic no. 122041100206-7: “Innovative approaches to organization of medical care, diagnosis, and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities”.

## ВВЕДЕНИЕ

Последние данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) демонстрируют рост заболеваемости туберкулезом (ТБ) во всем мире [7]. В 2021 г. число заболевших ТБ состави-

ло 10,6 млн человек. Число умерших от ТБ в мире за этот период составило 1,6 млн человек. Также наблюдается неблагоприятная тенденция роста встречаемости лекарственно-устойчивого ТБ, в том числе в Российской Федерации. Распространенность ТБ с множественной лекарствен-

ной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в 2021 г. составила 16,4 на 100 000 населения, при этом доля больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) от больных МЛУ ТБ составила 22,3% [7]. Между тем заболеваемость ТБ легких в Российской Федерации имеет тенденцию к снижению. В 2021 г. заболеваемость составила 31,1 на 100 000 населения [1]. Лечение больных МЛУ ТБ является длительным с применением большого объема противотуберкулезных препаратов (ПТП), что приводит к частому возникновению нежелательных побочных реакций. Данная ситуация увеличивает риски прерывания лечения, что может приводить к повышению неблагоприятного исхода [6, 8].

За последние годы наиболее привлекательным подходом к лечению больных МЛУ ТБ является применение укороченных режимов химиотерапии (РХТ) с использованием новых ПТП. С 2016 г. рекомендации ВОЗ допускают применение укороченных РХТ для больных МЛУ ТБ сроком 9–12 месяцев [5]. Эффективность применения укороченных РХТ была продемонстрирована в метаанализе у 2625 пациентов в 9 исследованиях с укороченными РХТ и у 2717 пациентов в 53 исследованиях со стандартными РХТ (18–20 месяцев) [5]. В данной работе было показано, что эффективность лечения при применении укороченных РХТ была выше, чем при стандартном подходе – 80% против 75,3%. В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый ПТП – деламанид, который разрешено применять в укороченных режимах противотуберкулезной терапии в рамках операционных исследований. Однако эффективность и безопасность применения деламанида в лечении больных лекарственно-устойчивым ТБ изучены недостаточно.

В этой связи изучение эффективности применения деламанида в укороченных РХТ при лечении больных лекарственно-устойчивым ТБ, в том числе с использованием хирургических методик, является актуальным.

**Цель клинического наблюдения:** продемонстрировать высокую эффективность применения деламанида в укороченном режиме химиотерапии при лечении больной ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием оперативного вмешательства.

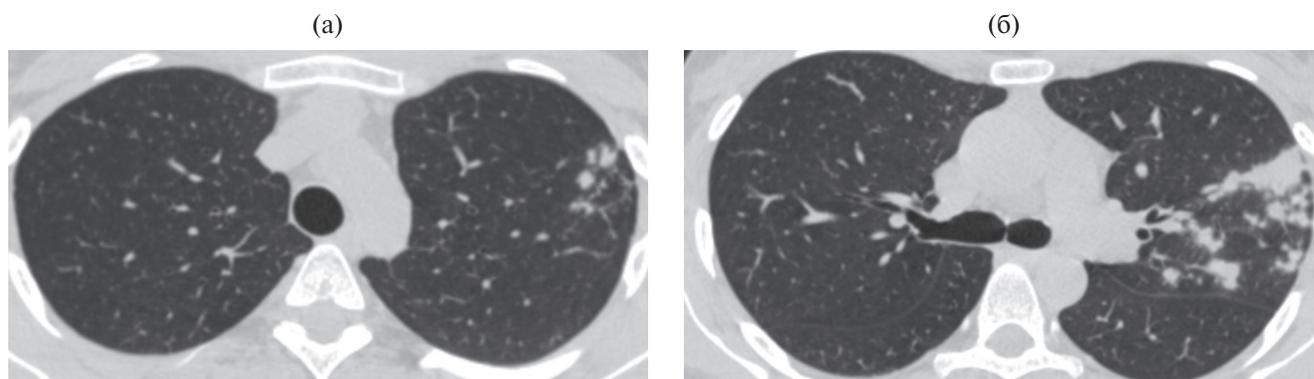
Женщина 36 лет, медсестра. Ранее ТБ не болела. Контакт с больным ТБ отрицает. Рентгенологическое обследование проходила ежегодно. В ноябре 2021 г. при плановом обследовании выявлены очаговые изменения в верхней доле левого легкого. Направлена в ПТД по месту жительства. При обследовании: проба с аллер-

геном туберкулезным рекомбинантным (АТР) «Диаскинтест» – папула 15 мм, при исследовании мокроты кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) и ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) не обнаружены. Пациентке выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлены разнокалиберные очаги в верхней доле левого легкого. Установлен диагноз: очаговый туберкулез S1–2 левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ(–). С декабря 2021 г. было начато лечение по I РХТ в объеме: изониазид 0,6, рифампицин 0,45, пипразинамид 1,5, этамбутол 1,2, всего получено 60 доз. На контрольное рентгенологическое обследование пациентка не явилась. В мае 2022 г. отметила появление общей слабости и кашля с гнойной мокротой, в связи с чем выполнила КТ ОГК. На КТ ОГК отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания очаговых, появление инфильтративных изменений и полости распада в верхней доле левого легкого. Пациентка обратилась в ФГБНУ «ЦНИИТ». В амбулаторных условиях выполнена бронхоскопия, получен диагностический материал из бронхов верхней доли левого легкого. Рост МБТ на жидких питательных средах получен 15.06.2022. Пациентка госпитализирована в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ».

*Состояние при поступлении* средней степени тяжести из-за наличия синдрома интоксикации. Жалобы на кашель с гнойной мокротой в течение дня, повышение температуры тела до 37,5 °С. Рост 165 см, масса тела 65 кг. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы конечностей без видимых деформаций, при пальпации безболезненные. В легких везикулярное дыхание, в верхних отделах слева единичные влажные хрипы. SpO<sub>2</sub> 97%. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС = 95 в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Печень по краю реберной дуги, безболезненная при пальпации. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы напряжения брюшины отрицательные.

*Данные лабораторного и инструментального обследований.* В клиническом анализе крови увеличение СОЭ до 30 мм/ч свидетельствовало о наличии воспалительного процесса, остальные показатели в пределах нормы. Показатели биохимического анализа крови без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 4,19 г/л. Показатели общего анализа мочи без патологических отклонений.

В анализе мокроты при поступлении КУМ не выявлены, обнаружена ДНК МБТ. Молекулярно-



**Рисунок 1.** Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, легочное окно: а – очагово-инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого, б – участки инфильтрации в верхней доле левого легкого.

**Figure 1.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: a – focal infiltrative changes in the left upper lobe, b – infiltration areas in the left upper lobe.

генетическим методом установлена пре-ШЛУ МБТ – лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (HRFq). Методом посева мокроты на жидкие питательные среды выявлена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, левофлоксацину, моксифлоксацину (HRELfxMfx).

На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,34 мс.

По данным КТ ОГК от 27.06.2022 г., в S1-S2 левого легкого определялось множество разноразмерных сливных очагов и мелких (до 2,0 × 1,3 см) участков инфильтрации средней плотности с нечеткими контурами (в одном из фокусов полость распада 0,5 см), на фоне расширенных бронхов, лимфангита и локальной плевральной реакции (рис. 1).

При бронхоскопии патологии в бронхах не выявлено.

Установлен клинический диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ(+). Пре-ШЛУ МБТ (HRELfxMfx).

С учетом ограниченного специфического процесса по данным КТ ОГК, установленной лекарственной устойчивости МБТ, отсутствия сопутствующих заболеваний решением врачебной комиссии противотуберкулезная терапия была развернута по укороченному РХТ сроком на 9 месяцев в объеме: деламаид 100 мг 2 раза в день, линезолид 0,6, бедаквилин по схеме (0,4 в течение 14 дней, затем по 0,2 3 раза в неделю), теризидон 0,75, амикацин 1,0 лимфотропно. Переносимость лечения была удовлетворительной.

#### **Динамика после 1 месяца лечения**

Самочувствие пациентки улучшилось, жалобы отсутствовали, прекратился кашель

с мокротой, синдрома интоксикации не наблюдалось. В клиническом анализе крови нормализовалась СОЭ – 10 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы. Показатели биохимического анализа крови без патологических отклонений. По данным коагулограммы – состояние динамического равновесия. В общем анализе мочи без патологических отклонений. В анализе мокроты после 1 месяца противотуберкулезной химиотерапии ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. Роста МБТ на жидких питательных средах не выявлено.

На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,38 мс.

Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме.

#### **Динамика после 2 месяцев лечения**

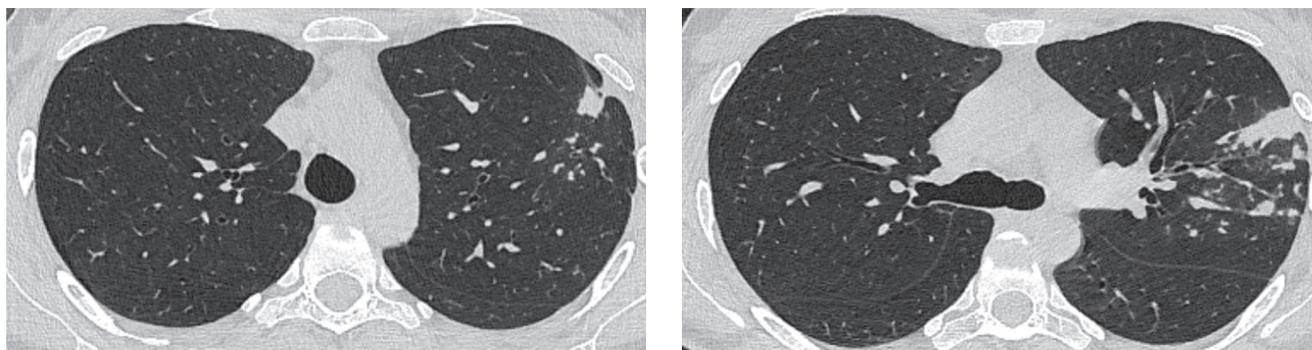
Состояние пациентки удовлетворительное, жалобы отсутствовали. Показатели клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи без патологических отклонений. В коагулограмме состояние динамического равновесия.

В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, результат посева мокроты на жидкие питательные среды отрицательный.

На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,35 мс.

При контрольной КТ ОГК от 23.08.2022 отмечалась положительная динамика в виде частичного рассасывания очаговых и инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого (рис. 2).

Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме. Переносимость лечения удовлетворительная.



**Рисунок 2.** Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, легочное окно: частичное рассасывание и уплотнение очагово-инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого после двух месяцев лечения.

**Figure 2.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: partial resolution and consolidation of the focal infiltrative changes in the left upper lobe after two months of treatment.

### **Динамика после 4 месяцев лечения**

Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, жалобы отсутствовали. В клиническом, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи – без патологических отклонений. В коагулограмме – состояние динамического равновесия.

В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. Роста МБТ на жидких питательных средах не выявлено.

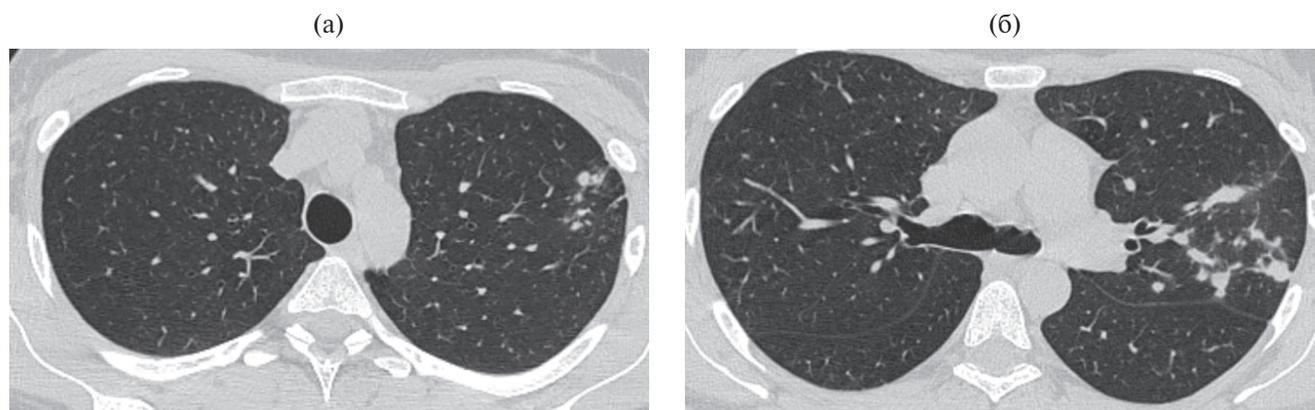
На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,35 мс.

На контрольной КТ ОГК от 25.10.2022 после 4 месяцев лечения отмечалось закрытие полости распада, дальнейшее рассасывание очагов в верхней доле левого легкого и слияние нескольких очагов в апикальной области в один более крупный, формирование мелких плотных туберкулем в верхней доле левого легкого (рис. 3).

С учетом положительной рентгенологической динамики в виде значительного рассасывания очагово-инфильтративных изменений, закрытия полости распада, формирования плотных мелких туберкулем, а также по эпидемическим показаниям (пациентка работала медсестрой) проведена консультация фтизиохирурга. Рекомендовано проведение оперативного лечения в объеме резекции верхней доли левого легкого.

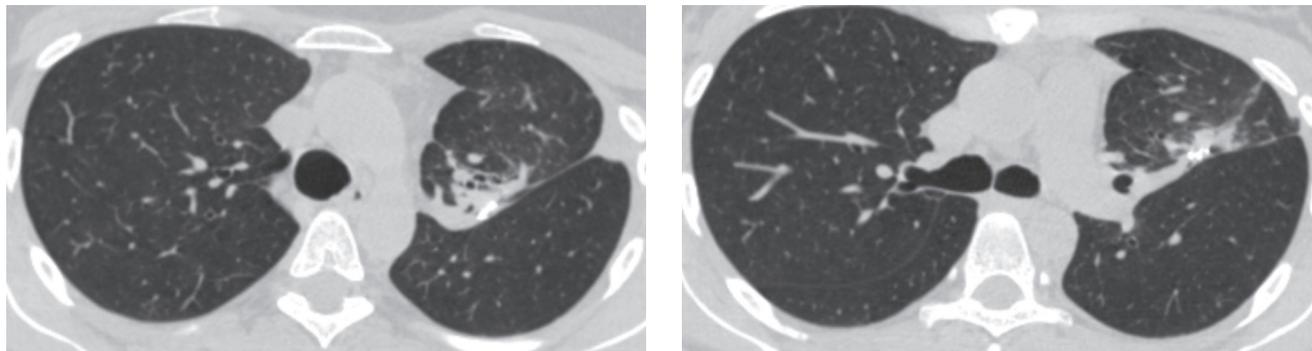
Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью.

Спустя 4 месяца проведения противотуберкулезной терапии по схеме с включением деламаида 24.10.2022 была проведена операция: видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) слева, атипичная резекция S1-S2 левого легкого. В операционном материале обнаружены КУМ, ДНК МБТ. Постоперационный период протекал без осложнений.



**Рисунок 3.** Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, легочное окно: а – дальнейшее рассасывание очагов, б – формирование мелких туберкулем.

**Figure 3.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: a – further resolution of the foci, b – development of small tuberculomas.



**Рисунок 4.** Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, легочное окно через 1 месяц после оперативного вмешательства и 5 месяцев противотуберкулезной терапии: состояние после атипичной резекции S1-S2 левого легкого, цепочка металлических скобок.

**Figure 4.** Axial slices of the chest CT scan, lung window one month after surgery and 5 months after TB chemotherapy: the state after atypical resection of S1-S2 of the left lung, a chain of steel staples.

#### **Динамика через 1 месяц после оперативного лечения**

Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, жалобы отсутствовали. В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений от нормы не наблюдалось. В анализе мокроты – ДНК МБТ и КУМ не обнаружены.

На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,36 мс.

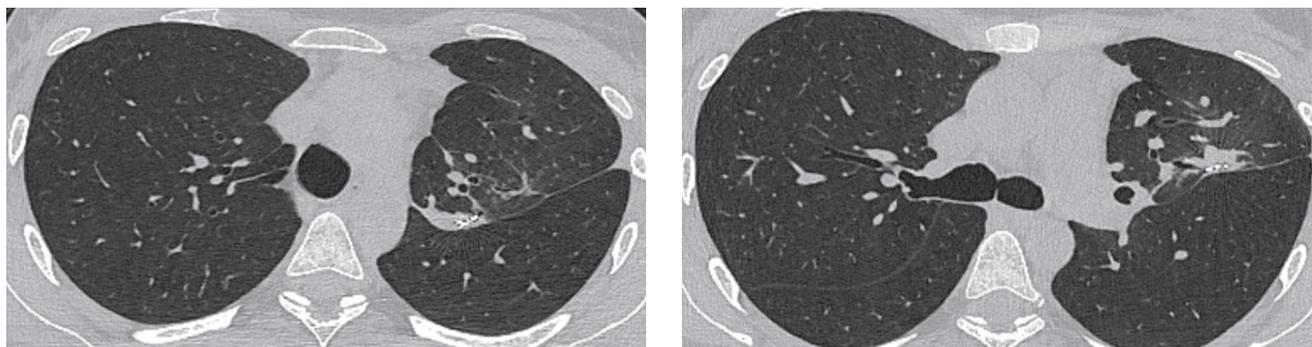
На КТ ОГК от 20.12.2022 г. через 1 месяц после оперативного вмешательства – левое легкое уменьшено в объеме за счет частичной резекции верхней доли. Вдоль междолевой плевры прослеживается цепочка металлических швов на фоне широкого, тяжистого участка консолидации с признаками фиброза и инфильтрации. Просветы трахеи и главных бронхов не изменены.

Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено. «Свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено (рис. 4).

Спустя 5 месяцев пациентка была выписана на амбулаторное лечение в ПТД по месту жительства. Противотуберкулезная терапия была продолжена в прежнем объеме: деламанид по 100 мг 2 раза в день, линезолид 0,6, бедаквилин по 0,4 3 раза в неделю, теризидон 0,75.

#### **Динамика после 9 месяцев противотуберкулезной терапии (через 5 месяцев после оперативного вмешательства)**

Состояние пациентки удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. На КТ ОГК от



**Рисунок 5.** Аксиальные срезы КТ органов грудной клетки, легочное окно: верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме, на фоне широкого, тяжистого участка консолидации прослеживается цепочка металлических швов. Апикальная и междолевая плевра левого легкого подтянута, утолщена.

**Figure 5.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: the left upper lobe has a reduced volume, a chain of steel staples is observed against a wide stringy consolidation area. The apical and interlobular pleura of the left lung is tightened, thickened.

20.03.2023 левое легкое уменьшено в объеме за счет частичной резекции верхней доли. Вдоль междолевой плевры на фоне широкого, тяжистого участка консолидации прослеживается цепочка металлических швов. «Свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Апикальная и междолевая плевра левого легкого подтянута, утолщена. Свободной жидкости в плевральной полости не выявлено (рис. 5).

Пациентка закончила укороченный курс противотуберкулезной терапии с применением нового противотуберкулезного препарата – деламанида, длительностью 9 месяцев (с июня 2022 по март 2023 г.), который признан эффективным. В настоящее время находится под наблюдением ПТД.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной низкой эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым ТБ легких является частое возникновение побочных реакций при длительном приеме ПТП, что приводит к повышению риска отказа от противотуберкулезной химиотерапии [3]. В последние годы наиболее перспективным подходом к лечению больных МЛУ ТБ в мире является укорочение РХТ с назначением новых ПТП, в том числе деламанида. Имеются данные о высокой эффективности и безопасности применения деламанида в лечении лекарственно-устойчивого ТБ [2, 9]. Укороченные РХТ с включением новых ПТП имеют большую перспективу для сокращения длительности лечения и повышения его эффективности у этой категории больных. Также важным компонентом в эффективном лечении лекарственно-устойчивого ТБ может стать применение оперативного вмешательства при назначении укороченного РХТ.

Продолжительность стандартного РХТ у пациентов с пре-ШЛУ ТБ, который был диагностирован у нашей пациентки, составляет от 18 до 24 месяцев [4].

Данный клинический пример демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения деламанида в укороченном РХТ с использованием хирургического лечения. По окончании 9-месячного курса противотуберкулезной химиотерапии у пациентки отмечалась стабильная рентгенологическая картина, «свежих» очаговых и инфильтративных изменений в легких не было обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение деламанида в укороченном режиме противотуберкулезной терапии у больной ТБ с пре-ШЛУ МБТ показало высокую эффективность и безопасность: прекращение бактериовыделения методом посева через 2 месяца химиотерапии, положительную клинико-рентгенологическую динамику, отсутствие побочных реакций на прием ПТП. При совместном назначении бедаквилина и деламанида не наблюдалось удлинения интервала QT. Применение комплексного лечения больных ТБ с применением укороченных режимов противотуберкулезной химиотерапии и хирургических вмешательств может стать высокоэффективным методом для излечения лекарственно-устойчивого ТБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Зимица В.Н., Викторова И.Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(2):58-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):5-15.
4. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». РОФ, 2022, 151 с.
5. Abidi S., Achar J., Neino M.M.A. et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2020;55(3):1901467. DOI: 10.1183/13993003.01467-2019
6. Dheda K., Cox H., Esmail A. et al. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology. Blackwell Publishing*, 2018;23(1):36-45. DOI: 10.1111/resp.13143
7. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022.
8. Horter S., Stringer B., Gray N. et al. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect Dis BioMed Central Ltd*, 2020;20(1):675. DOI: 10.1186/s12879-020-05407-7
9. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res*, 2019;80:98-105. DOI: org/10.1002/ddr.21498

## REFERENCES

1. *Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A.* The epidemiological situation of TB in the years of COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(3):6-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. *Zimina V.N., Viktorova I.B.* Delamanid – a new TB drug: administration, restrictions, prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(2):58-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2
3. *Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V. et al.* Safety of treatment regimens for MDR-TB patients according to the WHO new recommendations 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020;98(1):5-15. (In Russ.)
4. Clinical recommendations "TB in adults". Russian Society of Phthisiologists, 2022, 151 p. (In Russ.)
5. *Abidi S., Achar J., Neino M.M.A. et al.* Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*, 2020;55(3):1901467. DOI: 10.1183/13993003.01467-2019
6. *Dheda K., Cox H., Esmail A. et al.* Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology. Blackwell Publishing*, 2018;23(1):36-45. DOI: 10.1111/resp.13143
7. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022.
8. *Horter S., Stringer B., Gray N. et al.* Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect Dis BioMed Central Ltd*, 2020;20(1):675. DOI: 10.1186/s12879-020-05407-7
9. *Li Y., Sun F., Zhang W.* Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res*, 2019;80:98-105. DOI: org/10.1002/ddr.21498

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

*Чумоватов Никита Владимирович* – аспирант, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (903) 624-34-82  
E-mail: Necro5412@mail.ru

*Бобина Ольга Олеговна* – к.м.н. младший научный сотрудник, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (916) 316-94-25  
E-mail: olgakoniaeva@gmail.com

*Маликова Ольга Геннадьевна* – младший научный сотрудник, отдел фтизиатрии  
Тел.: +7 (977) 726-98-80  
E-mail: olya.malikova.94@mail.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

*Комиссарова Оксана Геннадьевна* – д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе  
ФГБНУ «ЦНИИТ», профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»  
Тел.: +7 (903) 118-48-18  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

*Nikita V. Chumovатов*, Postgraduate, Phthisiology Department  
Tel.: +7 (903) 624-34-82  
E-mail: Necro5412@mail.ru

*Olga O. Bobina*, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Phthisiology Department  
Tel.: +7 (916) 316-94-25  
E-mail: olgakoniaeva@gmail.com

*Olga G. Malikova*, Junior Researcher, Phthisiology Department  
Tel.: +7 (977) 726-98-80  
E-mail: olya.malikova.94@mail.ru

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
1, Ostrovityanov St., 117997, Moscow, Russia

*Oksana G. Komissarova*, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment,  
Central TB Research Institute; Professor, Phthiology Department, N.I. Pirogov Russian National Research  
Medical University  
Tel.: +7 (903) 118-48-18  
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

# КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ТРЕВОЖНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

© 2023 г. Стрельцов В.В., Чумоватов Н.В., Харитонов Н.Ю.

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

Поступила 20.03.2023

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее комплексную медико-психологическую реабилитацию больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) с тревожным расстройством на различных этапах стационарного лечения. Показаны необходимость психологического сопровождения для полноценной реализации плана лечения и содержание коррекционной работы.

*Ключевые слова:* туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, медико-психологическая реабилитация, ранние дезадаптивные схемы, стратегии совладающего поведения, клиническое наблюдение.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 2022-0018 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-2-99-108

## COMPREHENSIVE REHABILITATION OF A PATIENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND ANXIETY DISORDER

Streltsov V.V., Chumovатов N.V., Kharitonova N.Yu.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 20.03.2023

A clinical case demonstrating the comprehensive medical and psychological rehabilitation of an MDR patient with pulmonary tuberculosis and anxiety disorder at various stages of inpatient treatment is presented. The necessity for psychological support to realize the treatment plan and the content of correctional work are shown.

*Keywords:* pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, medical and psychological rehabilitation, early maladaptive schemas, coping behavior strategies, clinical observation.

The article was prepared under research topic no. 2022-0018: "Innovative approaches to diagnosis and treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB, with or without comorbidities".

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее время связь между наукой и практикой становится все теснее, запрос на практические результаты теоретических изысканий – все острее. В этом свете фундаментальные исследования психологических факторов в развитии и лечении туберкулеза (ТБ) легких, проведенные в ФГБНУ «ЦНИИТ» ранее [4], должны иметь естественным продолжением исследования, ориентированные на проблемы в области комплексной реабилитации фтизиатрических пациентов.

Стресс играет значимую роль в возникновении туберкулезного процесса и оказывает негативное влияние на динамику лечения [8],

переносимость химиотерапии и комплаентность пациента [12]. В современных клиничко-психологических исследованиях в области фтизиатрии обращается внимание на широкую распространенность (до 90% случаев) стрессовой нагрузки в анамнезе болеющих ТБ легких [5] и сложность их реабилитации в связи с дезадаптивными реакциями во время лечения, которые обусловлены преморбидными чертами личности [2, 3, 5]. Следует отметить, что однократная травматизация обнаруживалась лишь у 15% пациентов. В остальных случаях стрессогенные переживания носили хронический характер, относились к сфере повседневного бытового и социального взаимодействия и были обусловлены стереотипами восприятия и реагирования,

дисфункциональными установками личности [5]. Исследованиями была выявлена положительная корреляция нарушений психологического статуса у больных ТБ легких с уровнем раздражения, обиды, негативизма, подозрительности и враждебности – личностно обусловленных форм деструктивного поведения [1].

Известно, что проживание кризисной для личности ситуации с готовностью ее преодолеть или, напротив, с уходом в отчуждение, подавленность, агрессию зависит от личностной предрасположенности – отношения человека к происходящему, к самому себе и другим людям [15]. В этом свете становится очевидным, что психологическая составляющая программы реабилитации больных ТБ должна решать задачи двух уровней. Первый – уровень симптоматического воздействия: оптимизация психоэмоционального состояния пациентов в обстоятельствах заболевания и госпитализации. Особое место в этой работе занимает качество личностного контакта между участниками лечебного процесса [11], стиль поведения помогающих специалистов в клинической практике [12, 14]. Второй – уровень патогенетического воздействия: наращивание личностных ресурсов, необходимых для более адаптивного поведения как в период лечения, так и в более широком биографическом контексте [5]. Работа патогенетического уровня предполагает перестройку установок личности, детерминирующих типичные для болеющих ТБ легких внутреннюю враждебность и судейскую позицию личности, склонность к зависимости и репрессии собственных чувств [5].

**Цель:** показать необходимость психологического сопровождения больных ТБ легких с тревожным расстройством на различных этапах стационарного лечения для полноценной реализации плана терапии, а также отразить содержание психологической работы по формированию комплаенса и коррекции патогенных личностных особенностей.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В условиях ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено комплексное клиническое и психодиагностическое обследование. Для определения актуального психологического статуса применялись: клинический скрининговый опросник SCL-90-R [13], для изучения личностных диспозиций – методика выявления особенностей преодоления стресса (опросник «Стратегии совладающего поведе-

ния» в адаптации Л.И. Вассермана) [7], методика выявления эмоциональных и когнитивных паттернов, связанных с опытом, приобретенным в детстве (опросник ранних дезадаптивных схем Дж. Янга YSQ-S3R; адаптация Касьяника П.М., Романовой Е.В.) [6], методика определения выраженности форм агрессии (опросник А. Басса – А. Дарки) [10]. Отношение к болезни изучалось методикой «ТОБОЛ» [9]. Перестройка патогенно значимых элементов в системе отношений личности осуществлялась методом патогенетической беседы-дискуссии, а также когнитивными, экспериенциальными и поведенческими техниками схема-терапии. Информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий, а также на возможность клинической демонстрации и публикации от пациента получено.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 26 лет, старший бортпроводник, находилась на лечении в терапевтическом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с клиническим диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. МБТ(-). МЛУ МБТ (изониазид (H), рифампицин (R)). Астено-невротический синдром. Эпизодическое тревожное расстройство.

### Психологический анамнез

Формирование личности в раннем возрасте связано с отсутствием надежной привязанности в обстановке высокой конфликтности между родителями, в возрасте двух лет – развод родителей. Мать пациентки – педагог, злоупотребляла алкоголем, проявляла непоследовательный стиль воспитания, в котором отчуждение от ребенка и пренебрежение его потребностями чередовалось с короткими «приступами» демонстративной заботы и навязчивого внимания. С возраста 8 лет пациентка была вынуждена взять на себя ответственность и за свою жизнь, и за благополучие матери. В настоящее время пациентка нуждается в эмоциональной поддержке со стороны матери, но избегает близкого контакта, поскольку общение с ней «оставляет чувство душевной измученности». Опыт надежной привязанности получала в эпизодических контактах с бабушкой и дедушкой по материнской линии, к которым в настоящее время испытывает чувства вины и обязанности сделать их жизнь счастливой. Отец – военнослужащий. К рождению дочери относился негативно, полагая, что из девочки непременно вырастет проститутка. Пациентка возобновила общение

с отцом после его ухода из семьи через 18 лет. Он груб и категоричен, общение с ним сопровождается значительным напряжением, опасением не оправдать его ожиданий, однако пациентка нуждается в принятии и поддержке с его стороны. Избегает обращаться к отцу с конкретными пожеланиями и просьбами, ожидая услышать в очередной раз: «Не ной!». С 16 лет пациентка живет самостоятельно, в другом городе. При этом находится в тесной эмоциональной связи с близкими людьми, контролирует их состояние здоровья, несет ответственность за их эмоциональное и финансовое благополучие, действуя в ущерб удовлетворению собственных насущных потребностей.

Выполнение служебных обязанностей было связано с высокой стрессовой нагрузкой: ответственностью за безопасность пассажиров, руководством персоналом, разбором конфликтных ситуаций и жалоб. В течение последних 2 лет находилась в «токсичных» личных отношениях. При дефиците доверия к партнеру удерживала его, манипулируя эмоциональной дистанцией. Несколько раз инициировала разрыв отношений и возвращение партнера, угрожая суицидом. Отношения разрушились, когда открылось, что партнер имел параллельные отношения с другой пациентки. Попытка новых отношений оказалась тоже неудачной: другой партнер убедил взять для него кредит в банке и прекратил активное общение.

До манифестации туберкулезного процесса пациентка в течение 8 месяцев находилась на высоком уровне аффективного напряжения, продолжая дистанционно взаимодействовать с бывшими партнерами в крайне конфликтном формате. Заболевание ТБ восприняла как позор и крах жизненных планов.

### **Анамнез заболевания**

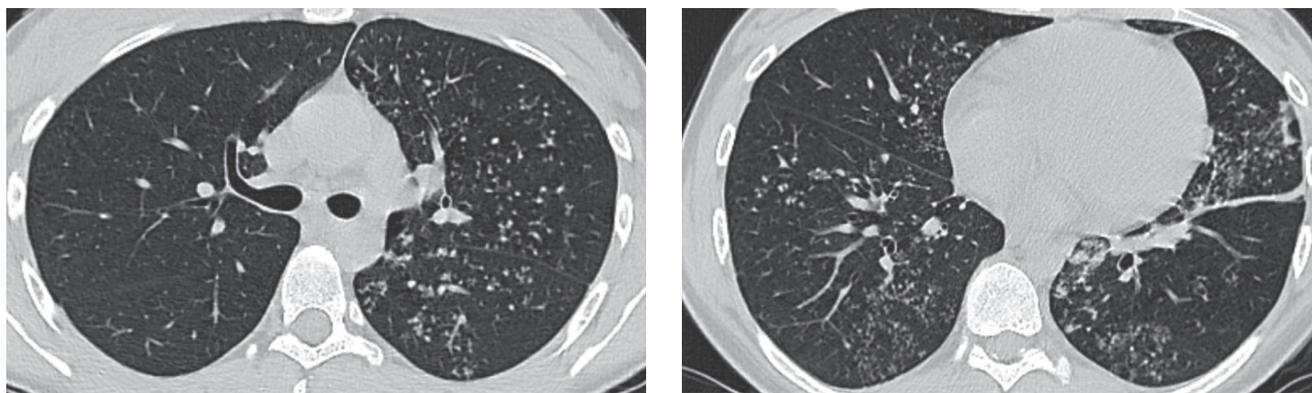
Ранее ТБ не болела, контакт с больным ТБ и хронические заболевания отрицает. Флюорографическое обследование в ноябре 2020 г. в формате регулярных профосмотров – без патологии. В сентябре 2021 г. – появление кашля с гнойной мокротой, общая слабость, повышение температуры тела до 38 °С, однократно эпизод кровохарканья. Самостоятельно лечилась симптоматически дома (Нурофен®, Терафлю®, Амоксиклав® 875 мг + 125 мг) без эффекта. Обратилась к терапевту по месту жительства. Был взят мазок на коронавирусную инфекцию, результат положительный. Была госпитализирована в пульмонологическое отделение, где находилась с 15.09 по 29.09.2021. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК)

от сентября 2021 г. отмечались признаки вирусной пневмонии, справа в нижних отделах очагово-инфильтративные изменения. Была выписана с положительной динамикой и направлена к фтизиатру.

В ПТД по месту жительства был установлен диагноз: инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада. В мокроте ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) не обнаружены. Находилась на стационарном лечении с 22.10 по 20.12.2021, получала терапию по I режиму. Была выписана на амбулаторный этап для продолжения лечения. Однако 23.12.2021 отметила резкое ухудшение состояния в виде появления кашля с гнойной мокротой, болевого синдрома в грудной клетке справа. На КТ ОГК от 24.12.2021 отмечалось появление очаговой диссеминации в верхних отделах обоих легких (рис. 1). К противотуберкулезной терапии был добавлен преднизолон 15 мг. Была выписана из ПТД 17.01.2022 и обратилась в ФГБНУ «ЦНИИТ».

При поступлении: жалобы на одышку при физической нагрузке, боль в грудной клетке справа, слабость, снижение массы тела на 6 кг. ИМТ – 19,5. Состояние средней степени тяжести за счет выраженной воспалительной интоксикации. Температура тела – 37,1 °С. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. При аускультации дыхание везикулярное, влажные хрипы в нижних отделах легких. ЧДД – 16 в мин, SpO<sub>2</sub> – 98%. Тоны сердца ясные ритмичные. ЧСС = PS = 100 уд. в мин, АД 120/75 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме. Отмечались эмоциональная нестабильность, перепады настроения, склонность к депрессии.

В клиническом анализе крови СОЭ – 45 мм/ч, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса. В общем анализе мочи и биохимическом анализе крови – показатели без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, фибриноген – 4,43 г/л (в норме 2,0–3,7 г/л). В анализе мокроты ДНК МБТ обнаружена, КУМ не обнаружены. Установлена МЛУ МБТ (НР) по данным молекулярно-генетического исследования. На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 100 уд./мин, нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,34 (в норме 0,33–0,44). Анализ мокроты на специфическую флору роста микробной флоры не выявил.



**Рисунок 1.** Аксиальные срезы КТ ОГК от 24.12.21 г., легочное окно. Очаговые и инфильтративные изменения в обоих легких.

**Figure 1.** Axial slices of the chest CT scan of 24.12.21, lung window. Focal and infiltrative changes in both lungs.

По данным бронхоскопии: трахея свободна, отделяемого нет, бифуркация не расширена, карина острая, подвижная. Слева устье верхнедолевого бронха открыто, устья сегментарных ветвей без особенностей, слизистая без признаков воспаления. При осмотре нижнедолевого бронха слева – устье В6 открыто, устья ветвей базальной пирамиды деформированы, стенозированы до II–III ст. за счет рубцовых изменений. Также определялись множественные полулунные рубцы по стенкам. Заключение: картина посттуберкулезного стеноза ветвей нижнедолевого бронха до III ст. Достоверных признаков активности процесса не определялось.

Пациентка была проконсультирована неврологом, установлен диагноз: астено-невротический синдром. Эпизодическое тревожное расстройство.

На основании данных о лекарственной устойчивости МБТ, распространенности специфического процесса и отрицательной рентгенологической динамике на фоне лечения по I режиму противотуберкулезная химиотерапия была развернута по V режиму в объеме: левофлоксацин 0,75, амикацин 1,0 лимфотропно, циклосерин 0,75, линезолид 0,6 в/в, бедаквиллин по схеме. С учетом нестабильности комплаентности и эмоционального состояния, склонности к депрессии пациентке было рекомендовано психологическое сопровождение процесса лечения. Психологическая реабилитация в программе комплексного лечения осуществлялась по индивидуальному плану. Встречи по 60 минут проводились 1 раз в неделю и чаще (при необходимости экстренной коррекции негативных аффектов, возникавших в ходе лечения).

По данным психологического исследования, у пациентки наблюдался высокий уровень психологического неблагополучия, суммарный индекс тяжести психического состояния (опросник SCL-90-R) превышал нормативные значения в 2,4 раза (рис. 2).

Психологическое состояние пациентки определялось эмоциональной нестабильностью, низкой толерантностью к фрустрации, склонностью к самообвинениям и тревожно-депрессивному реагированию. В стрессовых ситуациях преобладали стратегии «бегство-избегание» и «конфронтация», а также «планирование решения проблемы». Пациентка испытывала постоянное напряжение как от давления внешних проблемных обстоятельств, так и вследствие стремления к высоким стандартам в плане внешности, финансовой обеспеченности, социального статуса, с которыми связывала ощущения успешности и достоинства собственной личности. Чрезмерная взыскательность и нетерпимость реализовались в склонности к самообесцениванию и пунитивности, в межличностном взаимодействии – в негативизме и придиричности к другим людям, что, в частности, стало причиной конфликта с лечащим врачом в ПТД по месту жительства. При этом к близким людям пациентка реализовала паттерн самопожертвования с переживанием чувства вины и уязвимости, нарушениями самоидентичности. Удовлетворяя потребности близких и не получая ответных действий по отношению к себе, чувствовала обиду и негодование, внешнее выражение которых была склонна подавлять. Отношение к болезни – по тревожно-депрессивному типу, с тенденцией к сверхбдительности и мнительным ожиданием возможных осложнений.



Рисунок 2. Особенности личностного профиля и психического состояния пациентки.

Figure 2. Features of the personal profile and mental state of the patient.

**Динамика состояния через 1 месяц противотуберкулезной химиотерапии**

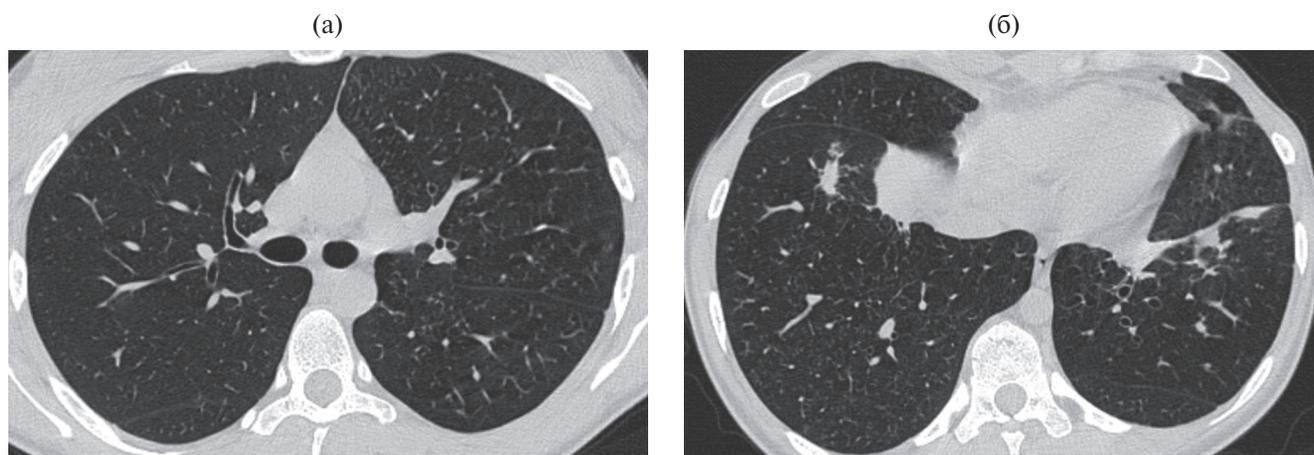
Отмечалось улучшение самочувствия пациентки, отсутствие жалоб, прекращение кашля. Синдрома интоксикации не наблюдалось. В общем анализе крови – нормализация уровня СОЭ (10 мм/ч). В общем анализе мочи и биохимическом анализе крови – показатели без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 3,31 г/л (в норме 2,0–3,7 г/л). В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены, получен отрицательный рост МБТ. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 85 уд./мин, нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,37 (в норме 0,33–0,44). В течение месяца отмечалось появление тошноты и аллергической реакции по типу крапивницы на нижних конечностях, а также плаксивости, нарастания раздражительности и нетерпимости к окружающим. В связи с появлением аллергической реакции проводилась десенсибилизирующая терапия хлорпирамином по 20 мг внутримышечно в течение 5 дней. Отмечалось нивелирование аллергической реакции, отмена противотуберкулезной химиотерапии не потребовалось.

Несмотря на значимое объективное клиническое улучшение, в психоэмоциональном со-

стоянии пациентки сохранялся высокий уровень напряжения. Появившиеся положительные перспективы лечения она воспринимала пессимистично, тяготилась необходимостью длительного пребывания в стационаре, зависимостью от медперсонала, невозможностью управления своей жизнью. Во взаимодействии с лечащим врачом проявляла недоверие и подозрительность, пыталась «все держать под контролем», была склонна к раздражительным реакциям, часто нуждалась не столько в практической помощи, сколько в сочувствии и участии.

**Динамика состояния через 2 месяца противотуберкулезной химиотерапии**

Состояние пациентки было удовлетворительным, симптомы интоксикации и субъективные жалобы отсутствовали. В общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови показатели без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 2,49 г/л (в норме 2,0–3,7 г/л). В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 85 уд./мин, нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,36 (в норме 0,33–0,44). Отмечалось улучшение психоэмоционального фона. На контрольной КТ ОГК – выраженная положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания



**Рисунок 3.** Аксиальные срезы КТ ОГК, легочное окно: а – значительное рассасывание очаговых изменений в обоих легких; б – цирротические изменения в нижних отделах обоих легких.

**Figure 3.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: a – significant resolution of the focal changes in both lungs; b – cirrhotic changes in the lower parts of both lungs.

очаговых изменений в обоих легких. В нижних отделах – наличие цирротических изменений с включением кальцинации (рис. 3).

С учетом положительной клинико-лабораторной динамики в виде удовлетворительного состояния, отсутствия синдрома интоксикации, положительной рентгенологической динамики в виде рассасывания очагово-инfiltrативных изменений пациентке была предложена консультация фтизиохирурга для определения возможности оперативного вмешательства по поводу цирротических изменений нижних долей обоих легких. Заключение фтизиохирурга: показано этапное хирургическое лечение (1-й этап – резекция нижней доли левого легкого, 2-й этап – резекция нижней доли правого легкого).

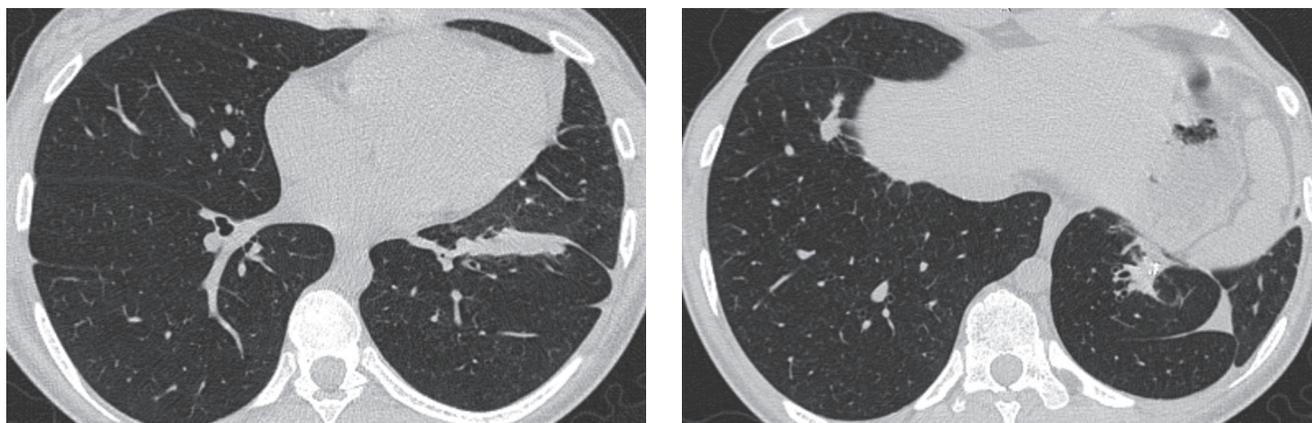
Последовательная информационная и эмоциональная поддержка со стороны лечащего врача и психолога позволила пациентке более прагматично оценить риски, связанные с операцией, и возможности, которые открывает хирургический этап лечения для дальнейшей самореализации в личной жизни и профессиональной деятельности.

Первый этап хирургического лечения был проведен через два месяца противотуберкулезной химиотерапии по V режиму в следующем объеме: видеоассистированная торакоскопия (ВАТС) слева, резекция нижней доли левого легкого. В операционном материале была обнаружена ДНК МБТ, КУМ(+). Постоперационный период протекал без осложнений. Противотуберкулезная терапия проводилась в прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью.

#### ***Динамика состояния через 1 месяц после первого этапа оперативного лечения и через 3 месяца противотуберкулезной химиотерапии***

Состояние пациентки было удовлетворительным, симптомы интоксикации и субъективные жалобы отсутствовали. В общем анализе крови отмечалось незначительное повышение СОЭ – 40 мм/час, что было связано с постоперационным периодом. В общем анализе мочи и биохимическом анализе крови – показатели без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 2,59 г/л (в норме 2,0–3,7 г/л). В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не обнаружены. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 80 уд./мин, нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,35 (в норме 0,33–0,44). На контрольной КТ ОГК – состояние после оперативного вмешательства в нижней доле левого легкого. Имеет место инфильтрация по ходу танталовых швов. Признаков наличия остаточного воздуха и свободной жидкости в плевральных полостях, несостоятельности танталовых швов нет. В правом легком КТ картина без динамики (рис. 4).

Пациентке была продолжена противотуберкулезная химиотерапия по V режиму в прежнем объеме с удовлетворительной переносимостью. С учетом рентгенологической картины и удовлетворительного клинического состояния пациентка была повторно консультирована фтизиохирургом: показан 2-й этап хирургического лечения (резекция нижней доли правого легкого). Ожидание второго этапа хи-



**Рисунок 4.** Аксиальные срезы КТ ОГК, легочное окно: цепочка металлических скобок в зоне оперативного вмешательства в левом легком, в правом легком – без динамики.

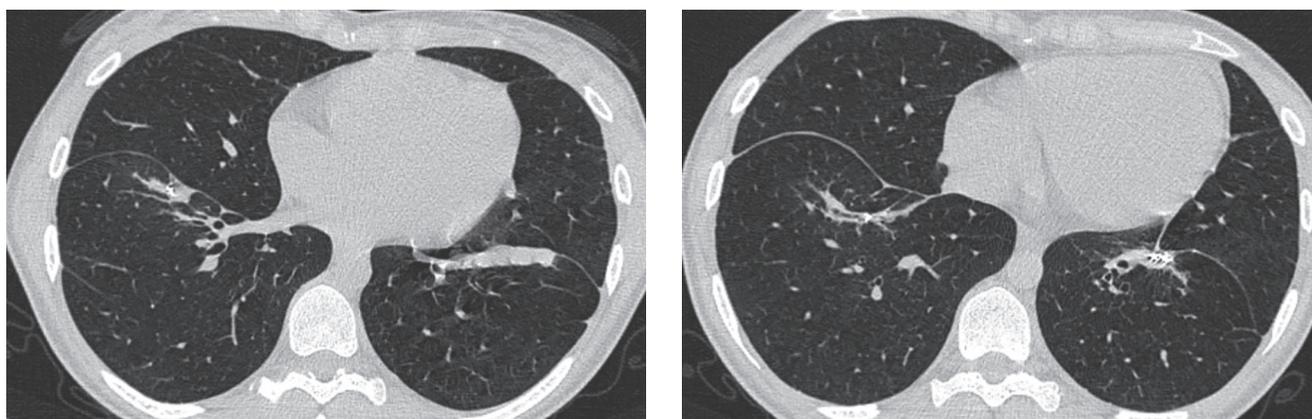
**Figure 4.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: a chain of steel staples in the area of surgical intervention in the left lung; the right lung – without dynamics.

рургического лечения сопровождалось у пациентки оживлением тревожных опасений, усилением дисфории и конфликтности. Сомнения в необходимости и страх осложнений при повторной операции купировались в ходе терапевтического общения с лечащим врачом и проблемно-ориентированной коррекционной работы психолога.

Второй этап оперативного лечения был проведен через 45 дней после первого этапа в следующем объеме: VATC справа, резекция нижней доли правого легкого. В операционном материале ДНК МБТ обнаружена, КУМ(+). Постоперационный период протекал без осложнений.

***Динамика состояния через 1 месяц после второго этапа хирургического лечения и через 5 месяцев противотуберкулезной химиотерапии***

Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное, наблюдалось отсутствие жалоб и синдрома интоксикации. В общих анализах крови и мочи, в биохимическом анализе крови – показатели без патологических отклонений. В коагулограмме – тенденция к гиперкоагуляции, уровень фибриногена – 2,45 г/л (в норме 2,0–3,7 г/л). В анализе мокроты ДНК МБТ и КУМ не выявляются. На ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 80 уд./мин, нормальное положение ЭОС, интервал QT – 0,35 (в норме 0,33–0,44).



**Рисунок 5.** Аксиальные срезы КТ ОГК, легочное окно: определяется цепочка металлических скобок в зонах оперативного вмешательства в обоих легких, новых очаговых и инфильтративных изменений нет.

**Figure 5.** Axial slices of the chest CT scan, lung window: a chain of steel staples in the areas of surgical intervention in both lungs; there are no new focal or infiltrative changes.

На контрольной КТ ОГК – состояние после этапного хирургического лечения. В областях оперативного вмешательства в зоне танталовых швов и паракостально по ходу междолевой плевры справа определялись небольшие участки ателектаза легочной ткани, суммарно субсегментарной протяженности. Данных за наличие остаточного воздуха и выпота в серозных полостях не было. Свежих очаговых и инфильтративных изменений не наблюдалось (рис. 5).

Динамика психологического состояния характеризовалась снижением уровня депрессии в 1,7 раза. Пациентка перешла к обсуждению вопросов, связанных с планами самореализации на новом этапе жизни, после завершения стационарного лечения.

Пациентка была выписана на амбулаторное лечение в ПТД по месту жительства. Противотуберкулезная терапия была продолжена в следующем объеме: левофлоксацин 0,75, циклосерин 0,75, линезолид 0,6, бедаквилин по схеме.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учет колебаний психоэмоционального состояния и поддержка пациентки на всем протяжении курса лечения со стороны лечащего врача и психолога помогли ей преодолевать дезорганизующий аффект в межличностных конфликтах, при оживлении травматичных воспоминаний. Основными детерминантами неблагоприятного психоэмоционального состояния были отрицательная динамика туберкулезного процесса, негативный опыт взаимодействия с лечащим персоналом в ПТД по месту жительства, склонность к катастрофизации факта заболевания ТБ и побочных эффектов химиотерапии («Мне уже не вернуться в профессию. Ничего уже не будет: ни семьи, ни детей. Я отвратительный отброс общества»), а также вовлеченность в конфликтное общение с бывшими партнерами.

Переключение личности на новые когнитивные установки и паттерны поведения представляет собой процесс, начинающийся с незначительных и едва заметных изменений. В условиях стационара продвижение новых идей сначала возможно лишь там, где пациент ищет ответы на частные вопросы, возникающие в конкретных ситуациях его взаимодействия в стационаре. Так, актуальной была помощь в разрешении межличностных конфликтов пациентки, проводившаяся с элементами обучения конструктивным способам взаимодействия.

В начале лечения мишенями психологической работы были переживания одиночества и неопределенности в ситуации заболевания. Целью работы являлось создание терапевтического альянса на основе доверия и надежности контакта с помогающими специалистами, формирование ощущения, что в трудной ситуации заболевания они «на моей стороне». Своевременная медикаментозная коррекция нежелательных реакций организма на химиопрепараты сопровождалась коррекцией искаженных представлений о процессе лечения. В результате комплексной работы достигалось снижение интенсивности аффективных, психосоматических реакций на трудности лечебного процесса и создавались условия для проведения медикаментозной и хирургической терапии в полном объеме.

На фоне относительной стабилизации эмоционального состояния пациентки и формирования мотивации к полноценной жизни после лечения была развернута психообразовательная и коррекционная работа с опорой на данные исследования ее личностной специфики. Объяснение связей «личность – ситуация – болезнь» стимулировало у пациентки рефлексивную позицию в отношении психологических причин ее заболевания. В частности, были проработаны сформированные в детстве схемы защитного поведения, которые, уже потеряв во взрослом возрасте релевантность, продолжали стереотипно воспроизводиться.

Развитие навыка самонаблюдения и анализа собственных эмоциональных и поведенческих реакций позволило пациентке более успешно регулировать свое эмоциональное состояние и взаимодействие с другими людьми.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для больных ТБ с негативным опытом лечения, наличием лекарственной устойчивости возбудителя, трудностями в налаживании контакта с лечащим врачом и выраженной негативной аффективностью особенно необходим комплексный медико-психологический подход к организации лечебного процесса, включающий в себя эмоциональную и информационную поддержку, а также психотерапевтическую коррекцию патогенно значимых особенностей личности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Г.В., Золотова Н.В., Стрельцов В.В. и др. Динамика психоэмоционального состояния больных туберкулезом легких на фоне психологического сопровождения противотуберкулезной химиотерапии. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(3):44-51.
2. Валиев Р.Ш. Лечение больных туберкулезом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни. *Проблемы туберкулеза*. 1999;(2):27-31.
3. Гнездилова Е.В. Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы «Фтиза-школа». *Пульмонология*. 2001;11(1):16-19.
4. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В. и др. Психологические особенности впервые выявленных больных туберкулезом легких в аспекте оказания психотерапевтической помощи в период стационарного лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(1):18-24.
5. Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В. и др. Модель психологической реабилитации больных туберкулезом легких в условиях стационара. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(4):12-19.
6. Касьяник П.М., Романова Е.В. Диагностика ранних дезадаптивных схем. СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2016, 152 с. DOI: 10.18720/SPBPU/2/i17-183
7. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями. Пособие для врачей и медицинских психологов. Под ред. Л.И. Вассермана. СПб: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2009, 37 с.
8. Модель Л.И. Очерки клинической патофизиологии туберкулеза. М.: МедГиз, 1962, 324 с.
9. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. СПб: НИПНИ им. Бехтерева, 2005, 33 с.
10. Психологические тесты для профессионалов. Авт. сост. Н.Ф. Гребень. Минск: Современ. Шк., 2007, 496 с.
11. Пьянцова Т.В. Вопросы взаимоотношений в диалог врач – пациент. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):3-7.
12. Стрельцов В.В., Харитоновна Н.Ю., Багдасарян Т.Р. Психологические аспекты эффективного терапевтического взаимодействия во фтизиатрическом стационаре. *Вестник ЦНИИТ*. 2021;(2):19-30.
13. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии пост-травматического стресса. СПб: Питер, 2001, 272 с.
14. Фаррелл Д., Рейсс Н., Шоу А. Клиническое руководство по схема-терапии. Полный курс для создания и реализации индивидуальных, групповых и интегративных программ по схема-терапии. М.: Научный мир, 2020, 352 с.
15. Яценко А.Е., Черемискина И.И. Ранние дезадаптивные схемы и жизнестойкость у молодых людей в состоянии переживания личностного кризиса. *Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания*. 2021;(3 (27)):26-29.

## REFERENCES

1. Baranova G.V., Zolotova N.V., Streltsov V.V. et al. The dynamics of psychoemotional state of pulmonary TB patients on TB treatment accompanied by psychological support. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016;(3):44-51. (In Russ.)
2. Valiev R.Sh. Treatment of pulmonary TB patients considering their personal features and attitudes towards the disease. *Problems of Tuberculosis*, 1999;(2):27-31. (In Russ.)
3. Gnezdilova E.V. Orientation of TB patients to recovery using the educational programme "Ftiza-shkola". *Pulmonologiya*, 2001;11(1):16-19. (In Russ.)
4. Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V. et al. Psychological features of new pulmonary TB patients in the context of psychotherapeutic assistance during inpatient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019;97(1):18-24. (In Russ.)
5. Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V. et al. The model of psychological rehabilitation of pulmonary TB patients in hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;(4):12-19. (In Russ.)
6. Kasyanik P.M., Romanova E.V. Diagnostics of early maladaptive schemas. St. Petersburg, Polytechnic University, 2016, 152 p. (In Russ.) DOI:10.18720/SPBPU/2i17-183
7. The methods of psychological diagnostics of coping with stressful or problematic for the individual situations. A manual for physicians and medical psychologists. Ed. by L.I. Wasserman. St. Petersburg, V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 2009, 37 p. (In Russ.)
8. Model L.I. Essays on clinical pathophysiology of TB. Moscow, MedGiz, 1962, 324 p. (In Russ.)
9. Psychological diagnosis of the attitude towards the disease. A manual for physicians. St. Petersburg, V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, 2005, 33 p. (In Russ.)
10. Psychological tests for professionals. Compiled by N.F. Greben. Minsk, Sovremennaya Shkola, 2007, 496 p. (In Russ.)
11. Pyanzova T.V. Issues of interactions in the physician-patient dyad. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;(1):3-7. (In Russ.)
12. Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R. Psychological aspects of effective therapeutic interaction in a TB hospital. *CTRI Bulletin*, 2021;(2):19-30. (In Russ.)
13. Tarabrina N.V. Psychology of the post-traumatic stress. St. Petersburg, Piter, 2001, 272 p. (In Russ.)
14. Farrell J., Reiss N., Shaw A. The schema therapy clinician's guide. A complete resource for building and delivering individual, group and integrated schema mode treatment programs. Moscow, Nauchny mir, 2020, 352 p. (In Russ.)
15. Yatsenko A.E., Cheremiskina I.I. Early maladaptive schemas and resilience in young people experiencing a personal crisis. *Aktualnyye problemy sotsialno-gumanitarnogo i nauchno-tehnicheskogo znaniya*, 2021;(3 (27)):26-29. (In Russ.)

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

*Стрельцов Владимир Владимирович* – к.п.н., старший научный сотрудник, лаборатория изучения психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии

Тел.: +7 (499) 785-90-27

E-mail: [vvst-64@mail.ru](mailto:vvst-64@mail.ru)

*Чумоватов Никита Владимирович* – аспирант, отдел фтизиатрии

Тел.: +7 (499) 785-90-27

E-mail: [Necro5412@mail.ru](mailto:Necro5412@mail.ru)

*Харитонова Надежда Юрьевна* – научный сотрудник, лаборатория изучения психологических проблем туберкулеза, отдел фтизиатрии

Тел.: +7 (499) 785-90-27

E-mail: [nuh65@mail.ru](mailto:nuh65@mail.ru)

### FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute  
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia

*Vladimir V. Streltsov*, Candidate of Psychological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthisiology Department

Tel.: +7 (499) 785-90-27

E-mail: [vvst-64@mail.ru](mailto:vvst-64@mail.ru)

*Nikita V. Chumovaton*, Postgraduate, Phthisiology Department

Tel.: +7 (499) 785-90-27

E-mail: [Necro5412@mail.ru](mailto:Necro5412@mail.ru)

*Nadezhda Yu. Kharitonova*, Researcher, Laboratory for Psychological Issues in TB, Phthisiology Department

Tel.: +7 (499) 785-90-27

E-mail: [nuh65@mail.ru](mailto:nuh65@mail.ru)

## Некролог

### ПАМЯТИ ВИТЫ ПЕТРОВНЫ ЧУКАНОВОЙ



**31** марта 2023 г. после продолжительной болезни ушла из жизни старейшая сотрудница нашего института, доктор медицинских наук Вита Петровна Чуканова.

Вита Петровна родилась 12 апреля 1941 г. в городе Лохвице Полтавской области. В 1964 г. окончила Луганский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». С 1964 по 1968 г. работала участковым фтизиатром, заведовала отделением Октябрьского противотуберкулезного диспансера в г. Ворошиловграде. С 1968 по 1971 г. Вита Петровна Чуканова училась в аспирантуре Украинского института усовершенствования врачей (г. Харьков), по окончании которой была избрана на должность младшего научного сотрудника проблемной лаборатории кафедры туберкулеза в том же институте. В 1972 г. В.П. Чуканова защитила диссертацию на звание кандидата медицинских наук и до 1975 г. работала врачом-фтизиатром туберкулезного санатория «Занки» в Харьковской области.

В ЦНИИТ МЗ СССР Вита Петровна пришла в 1975 г., вначале на должность врача, затем – младшего научного сотрудника диспансерного отделения. В 1980 г. она была избрана по конкурсу на должность старшего научного сотрудника отделения планирования, координации и внедрения в практику. С 1983 по 1993 г. В.П. Чуканова руководила научно-организационным отделом института. В 1986 г. она защитила диссертацию на звание доктора медицинских наук по проблемам наследственной предрасположенности к заболеванию туберкулезом. В 1998 г. Вита Петровна была переведена на должность ведущего научного сотрудника отдела иммунологии. После 2001 г. Вита Петровна возглавила научный музей ЦНИИТ, много сил отдала его оформлению и пополнению фондов бесценными экспонатами и документами, тем самым бережно сохраняя историю института.

На протяжении многих лет В.П. Чуканова вела большую научную и общественную работу, имеет более 60 научных публикаций, в том числе в качестве соавтора в монографиях. Вита Петровна являлась хорошим организатором, что проявилось в многочисленных экспедиционных исследованиях, проводившихся в автономных республиках России. В.П. Чуканову всегда отличали высокая ответственность, добросовестное отношение к делу, ей были присущи доброжелательность, отзывчивость и честность по отношению к сотрудникам и товарищам по работе. На протяжении многих лет Вита Петровна являлась членом профкома, партбюро. Она прекратила работу в институте в 2015 г. в связи с выходом на пенсию.

В.П. Чуканова награждена Знаком «Отличник здравоохранения».

Светлая память о Вите Петровне Чукановой навсегда сохранится в сердцах товарищей по работе и ее друзей.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(обновление, 2023)

Статьи представляются в редакцию через электронный почтовый ящик [stri-bul@mail.ru](mailto:stri-bul@mail.ru) в соответствии с требованиями журнала «Вестник ЦНИИТ» и Инструкцией по подготовке и отправке статьи.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, обзоры, клинические наблюдения, лекции, дискуссии, информационные и исторические сообщения.

Все подаваемые материалы должны быть напечатаны на русском языке через 1,5 интервала с шириной полей 2,5 см, шрифт – Times New Roman, размер – 12 пунктов. Нумерация страниц обязательна. Для выделения используется курсив, а не подчеркивание.

### Оригинальная статья

Статья должна описывать результаты законченного исследования. Допускается объем статьи до 20 машинописных страниц, включая рисунки, таблицы. Статья должна содержать следующие разделы: 1) резюме, 2) введение, 3) материалы и методы, 4) результаты/обсуждение, 5) выводы/заключение, 6) список литературы; благодарности (при наличии). **Материалы статьи должны подаваться в редакцию единым файлом, содержащим все разделы и иллюстративный материал в излагаемой последовательности.**

**Резюме** предоставляется в виде одного абзаца без ссылок и специфических сокращений. Объем – не более 300 слов. Резюме в полном объеме представляется также в переводе на английский язык. В отдельных случаях, по решению редакционной коллегии, может быть затребован развернутый структурированный вариант резюме. Наличие ключевых слов обязательно.

**Введение** содержит обоснование **цели исследования**.

**Материалы и методы** могут излагаться в виде отдельных фрагментов с короткими подзаголовками.

**Результаты** описываются в логической последовательности в виде отдельных фрагментов, разделенных подзаголовками, без элементов обсуждения, без повторения методических подробностей, без дублирования цифровых данных, приведенных в таблицах и рисунках.

В **обсуждении** проводится детальный анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, что служит обоснованием выводов и заключений авторов.

**Заключение или выводы** содержат краткое изложение основных итогов проведенного исследования.

Касательно структуры и объема других видов публикаций, перечисленных выше, редакция оставляет за собой право принимать решение по каждому поданному материалу в индивидуальном порядке.

### Библиографические стандарты описания цитируемых публикаций

#### Описание статьи из журнала:

*Варюшина Е.А., Александров Г.В., Сазонова Т.А. и др.* Изучение влияния местного применения рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  на репарацию язвенных повреждений слизистой оболочки желудка. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(1):64-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

*Varjushina E.A., Alexandrov G.V., Sazonova T.A. et al.* Study of the effect of local application of recombinant human interleukin-1 $\beta$  in the repair of ulcerative lesions of gastric mucosa. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1):64-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

#### Описание статьи из книги (монографии):

*Соколова Г.Н., Потапова В.Б.* Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Перо, 2015, 240 с.

*Sokolova G.N., Potapova V.B.* Clinical and pathogenetic aspects of gastric ulcer. Moscow: Pero, 2015, 240 p.

#### Примеры правильного оформления англоязычных ссылок:

*Wells S.M., Kantor A.B., Stall A.M.* CD43(S7) expression identifies peripheral B-cell subsets. *J Immunol*, 1994;153(12):5503-5515. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1

*Goodman J.W., Parslow T.G.* Immunoglobulin proteins. Basic and Clinical Immunology. Ed. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G., Appleton & Lange, 1994, pp. 66-79.

Ссылки на литературные источники в тексте статьи, в рисунках и таблицах обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3]. **Не допускаются ссылки на диссертации, авторефераты диссертаций, публикации в сборниках.** Количество источников не ограничено. Допускаются ссылки на статьи, принятые к печати, неопубликованные статьи в список не включаются. **Списки литературы формируются в алфавитном порядке – сначала русскоязычные авторы, затем авторы, чьи статьи были изданы на латинице.**

### Обозначения, сокращения и единицы измерения

Для сложных терминов или названий, наиболее часто используемых в тексте статьи, можно ввести (в круглых скобках после первого упоминания полного названия термина) не более 3–5 нетрадиционных сокращений. Узаконенные международными номенклатурами сокращения используются в соответствующей транскрипции. Например, для термина «интерлейкин» используется сокращение «IL», а не русскоязычный вариант «ИЛ». Аналогично этому используются сокращения: «TNF», а не «ТНФ» или «ФНО»; «CD», а не «СД». Названия микроорганизмов приводятся в оригинальной транскрипции с использованием курсива (*E. coli*, *Streptococcus pyogenes*). Единицы измерения приводятся без точки после их сокращенного обозначения (с, ч, см, мл, мг, кДа и т.д.), регламентированного международными правилами.

### Оформление иллюстративного материала

Иллюстративный материал должен быть оригинальным, то есть ранее нигде не опубликованным. Общее количество иллюстраций (таблиц и рисунков) не должно превышать восьми. При большем количестве иллюстраций их публикация оплачивается автором. Публикация более 4 цветных иллюстраций также оплачивается автором. Весь иллюстративный материал с заголовками таблиц и подрисуночными подписями включается в текст статьи после их первого упоминания. Рисунки прилагаются дополнительно в виде отдельных файлов.

**Таблицы.** Нумерация таблиц дается арабскими цифрами отдельно от нумерации рисунков (графиков и фотографий). Название печатается над таблицей. Название таблицы и текст примечания к ней должны быть переведены на английский язык и приведены под русским текстом с новой строки. Для пометок в таблицах следует использовать одну или несколько (\*). Пояснения печатаются после соответствующего количества (\*) под таблицей. Единицы измерения при необходимости включаются в заголовки строк или столбцов.

**Рисунки (графики и фотографии).** В тексте статьи названия рисунков (графиков, фотографий) и таблиц размещаются сразу после абзаца, где на них дается первая ссылка. Все рисунки нумеруются последовательно арабскими цифрами по мере их использования в тексте статьи. В подписях к рисункам указываются:

номер рисунка, название (с большой буквы), текст примечаний (для микрофотографий должно быть указано увеличение). Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки. Рисунки могут быть представлены в графических форматах с расширением .tiff (разрешение не менее 300 dpi при 100% масштабе), JPEG, PNG. **Изображения, встроенные в документы Word, не принимаются.**

### Плата за публикацию статей

Публикация статей является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях: 1) за публикацию более 4 цветных иллюстраций; 2) при общем большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

### Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Статья может быть отклонена, если она им не соответствует.

1. Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Авторы также гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале. С момента принятия статьи к печати в журнале «Вестник ЦНИИТ» приведенный в ней материал не может быть опубликован авторами полностью или по частям в любой форме, в любом месте и на любом языке без согласования с руководством журнала. Исключением может являться: 1) предварительная или последующая публикация материалов статьи в виде тезисов или короткого резюме; 2) использование материалов статьи как части лекции или обзора; 3) использование автором представленных в журнал материалов при написании диссертации, книги или монографии. Воспроизведение всего издания или части любым способом запрещается без письменного разрешения издателей. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке. Охраняется Законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.93.
2. Файл отправляемой статьи предоставляется в формате .doc, .docx.

3. Файл с метаданными должен содержать:
- фамилию, имя, отчество, ученую степень, ученое звание, должность каждого автора (на русском и английском языках);
  - название учреждения каждого из авторов (в русском и официально принятом английском вариантах). В случае, если авторами статьи являются сотрудники разных учреждений, то последние нумеруются по порядку, начиная с единицы, и соответствующая цифра размещается после фамилии автора, представляющего данное учреждение;
  - почтовый адрес для переписки (на русском и английском языках) с указанием почтового индекса;
  - телефон (с указанием кода страны и города), e-mail;
  - указание, для какого раздела журнала предназначена работа: оригинальные статьи, лекции, обзоры, клинические наблюдения, дискуссии.

Файл с метаданными предоставляется в редакцию в виде документа Word и скана-копии в формате PDF с оригинальными подписями всех авторов.

4. Рисунки, если они есть, предоставляются каждый отдельным файлом (Рисунок\_Порядковый номер рисунка. Название рисунка).

5. Отправка статьи в журнал означает, что вы согласны с требованиями слепого рецензирования.

### Рецензирование

Журнал осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов для их экспертной оценки, в том числе на соответствие профилю журнала.

В журнале используется «двойное слепое рецензирование» (рецензент не имеет сведений об авторах, а авторы о рецензентах). Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и обратно авторам не пересылаются. Положительные рецензии могут направляться авторам для доработки статьи или снятия вопросов.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематикам профиля журнала и имеют в последние 3 года публикации по ним.

При поступлении в редакцию запроса от автора ему предоставляются копии рецензий или мотивированного отказа в публикации.

Рецензии на неопубликованные статьи хранятся в редакции не менее 5 лет.

Редакция оставляет за собой право сокращать авторский текст и объем демонстрационных приложений (рисунки, графики и т.п.) и вносить в него редакторские изменения, не искажающие смысл статьи.