



Центральный
научно-исследовательский институт
туберкулеза

Вестник
ЦНИИТ

Журнал основан в 2017 году
Выходит 4 раза в год

Том 7, № 4 (25), 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, № 4 (25), 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 10.11.2023 | Подписано в печать 16.12.2023 | Дата выхода в свет 26.12.2023 | Формат 60 × 88 ¹ / ₈ |
| Цифровая печать | Усл. печ. л. 10,78 | Уч.-изд. л. 10,78 | Бум. л. 5,39 |
| | Тираж 70 экз. | Заказ № | 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

Обзоры

- Еремеев В.В., Шепелькова Г.С.
Иммуноterapia туберкулеза 5
- Маликова О.Г., Комиссарова О.Г.,
Чумоватов Н.В., Эргешов А.Э.
Туберкулез легких, осложненный
туберкулезом трахеобронхиального дерева 12

Reviews

- Yeremeev V.V., Shepelkova G.S.
Immunotherapy for tuberculosis 5
- Malikova O.G., Komissarova O.G.,
Chumovатов N.V., Ergeshov A.E.
Pulmonary TB complicated
by tracheobronchial TB 12

Оригинальные статьи

- Петрова Л.В., Севастьянова Э.В.,
Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г.
Сопоставление результатов тестирования
лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*
генотипическим и фенотипическими методами 23
- Карпина Н.Л., Колесникова М.А., Шабалина И.Ю.,
Гордеева О.М., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е.
Эффективность верификации туберкулеза
органов дыхания у больных со злокачественными
новообразованиями внелегочной
и легочной локализаций 29
- Мякишева Т.В., Идобаева О.П.
Туберкулез или рак: причины ошибок
дифференциальной диагностики 39
- Карпина Н.Л., Чащина М.В., Егорова А.Д.,
Смирнова Т.Г., Багиров М.А., Эргешов А.Э.
Этиологическая верификация микобактериоза
легких при исследовании операционного
материала у пациентов с диагнозом А16.0 –
реальная практика 46
- Абдуллаев Р.Ю., Шорохова В.А.,
Тихонов А.М., Комиссарова О.Г.
Изменения показателей клинического
и биохимического анализов крови
при применении короткого ВРАМЗ режима
химиотерапии туберкулеза 57
- Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю.,
Стерликова С.С., Юхименко Н.В.
Короткие курсы химиотерапии туберкулеза
органов дыхания на основе фторхинолонов
у детей из очагов с множественной лекарственной
устойчивостью возбудителя у источника инфекции:
возможности использования 64

Original Articles

- Petrova L.V., Sevastyanova E.V.,
Larionova E.E., Smirnova T.G.
Genotypic and phenotypic
comparison of drug resistance profiles
of *M. tuberculosis* isolates 23
- Karpina N.L., Kolesnikova M.A., Shabalina I.Yu.,
Gordeeva O.M., Smirnova T.G., Larionova E.E.
Effectiveness of pulmonary TB
verification in patients
with extrapulmonary or pulmonary
malignancies 29
- Myakishcheva T.V., Idobaeva O.P.
Tuberculosis or cancer: causes of differential
diagnostic errors 39
- Karpina N.L., Chashchina M.V., Egorova A.D.,
Smirnova T.G., Bagirov M.A., Ergeshov A.E.
Etiological verification of pulmonary mycobacteriosis
based on examination of resection samples
from patients with diagnosis A16.0 –
actual practice 46
- Abdullaev R.Yu., Shorokhova V.A.,
Tikhonov A.M., Komissarova O.G.
Changes in clinical and biochemical
blood parameters caused by shortened
TB treatment course
containing ВРАМЗ 57
- Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu.,
Sterlikova S.S., Yukhimenko N.V.
Fluoroquinolone-based short-course
chemotherapy of pulmonary TB
in children from nidi of multidrug
resistant TB: potentials
for use 64

| | |
|---|---|
| <i>Салихов Б.У., Красникова Е.В., Лепеха Л.Н., Тарасов Р.В., Читорелидзе Г.В., Донченко Д.В., Багиров М.А.</i> | <i>Salikhov B.U., Krasnikova E.V., Lepekha L.N., Tarasov R.V., Chitorelidze G.V., Donchenko D.V., Bagirov M.A.</i> |
| Эффективность применения искусственного пневмоперитонеума до и после пневмонэктомии у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких 70 | The effectiveness of artificial pneumoperitoneum before and after pneumonectomy in patients with advanced destructive pulmonary TB |
| Клинический случай | Clinical case |
| <i>Стрельцова Е.Н., Байнакова Ю.Р., Мышлякова И.Г.</i> | <i>Streltsova E.N., Bainakova Yu.R., Myshlyakova I.G.</i> |
| Туберкулез среднего уха 82 | Middle ear tuberculosis |
| Правила для авторов 86 | Author Guidelines |

Обзоры

ИММУНОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

© 2023 г. Еремеев В.В., Шепелькова Г.С.

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

Поступила 03.05.2023

Иммунотерапия (ИТ), воздействующая на защитные клеточные механизмы хозяина, усиливающая иммунный ответ и уменьшающая чрезмерное воспаление или уравнивающая реакцию хозяина в месте патологии, имеет огромные перспективы для селективного и симптоматического лечения туберкулеза (ТБ). Хотя мы предвидим светлое будущее ИТ, этот сравнительно недавно появившийся вариант лечения не следует ошибочно истолковывать как исключительную альтернативу, а скорее следует рассматривать его как синергетическое дополнение к канонической химиотерапии ТБ.

Ключевые слова: иммунотерапия, туберкулез, иммунный ответ.

Обзор подготовлен в рамках выполнения темы НИР № 122041100251-7 «Исследование иммунологических и иммуногенетических аспектов заболеваний органов дыхания в клинике и эксперименте».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-5-11

Reviews

IMMUNOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS

Yeremeev V.V., Shepelkova G.S.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 03.05.2023

Immunotherapies that interfere with host defense cell mechanisms, enhance immune responses, reduce exacerbated inflammation, or balance host reactions on the site of pathology hold enormous promise for selective and symptomatic treatment of TB. Although we foresee a bright future for immunotherapy, this newly emerging treatment option should not be misinterpreted as an exclusive alternative, but rather it should be envisaged as a synergistic addition to canonical chemotherapy of TB.

Keywords: TB immunotherapy, host-directed therapy, immune response against mycobacteria.

The article was prepared under research topic no. 122041100251-7: "Clinical and experimental studies of immunology and immunogenetics of pulmonary diseases".

ВВЕДЕНИЕ

ИТ направлена на лечение заболевания путем надлежащего модулирования иммунной системы хозяина, а не путем воздействия на патоген. Возбудители экспрессируют необходимые для их выживания факторы вирулентности, которые подавляют иммунные реакции хозяина, что может способствовать развитию и прогрессированию заболевания. Однако в некоторых случаях зара-

жение ведет к гиперактивации иммунного ответа хозяина и, как следствие, усугублению патологических изменений, вызванных инфекцией. Особый интерес к этой области исследований связан с ростом глобального бремени устойчивых к лекарственным препаратам возбудителей и, за исключением продолжающейся пандемии COVID-19, из-за снижения вовлеченности фармацевтической промышленности в исследования и разработку новых антибактериальных препаратов.

В случае лечения ТБ, которое требует многомесячных курсов приема труднопереносимых препаратов, и, как следствие, осложняется проблемами с комплаенсом пациентов, применение ИТ может способствовать разработке более коротких и более эффективных схем лечения. В данной публикации мы описываем компоненты иммунного ответа хозяина, которые способствуют воспалению и повреждению тканей при ТБ легких, включая цитокины, матриксные металлопротеиназы и липидные медиаторы. Затем мы переходим к обзору ИТ, направленной на эти пути.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ХОЗЯИНА НА MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Врожденный иммунный ответ

Врожденный иммунный ответ, опосредованный нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками (ДК) и рядом других клеток, представляет собой первую линию обороны на пути вторжения *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) в организм хозяина. Ключевым механизмом защиты на данном этапе – эффективный фагоцитоз, для чего необходимо распознавание бактерии клеткой, поглощение бактерии и созревание фагосом [11]. Фагоцитоз не только секвестрирует и уничтожает патогены, но и участвует в инициации адаптивного иммунного ответа путем презентации антигенов после переваривания фагоцитированного патогена. Оказавшись в очаге инфекции, макрофаги распознают патогены через специфические рецепторы на их клеточной поверхности. Стимуляция рецепторов ведет к активации факторов транскрипции посредством внутриклеточной передачи сигналов, и, как следствие, к экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов. В свою очередь, провоспалительные цитокины и хемокины увеличивают сосудистую проницаемость и стимулируют приток других воспалительных клеток, усиливая воспаление и способствуя элиминации возбудителя [2, 6, 27, 37]. В то же время воспалительные реакции должны находиться под строгим контролем противовоспалительных цитокинов, которые аттенуируют реактивность интерферона гамма (IFN- γ) и тем самым ослабляют противомикробное действие макрофагов. Надлежащим образом контролируемые цитокины/хемокины несомненно полезны для хозяина, но поскольку чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов ведет к повреждению тканей хозяина,

поддержание оптимального баланса цитокинов имеет решающее значение [1, 12, 15, 51].

Адаптивный иммунный ответ

Макрофаги и ДК легких после контакта с *Mtb* мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где презентуют антигены *Mtb* CD4+ Т-клеткам [30]. Специфичные к антигену *Mtb*, CD4+ Т-клетки активируются в эффекторы, которые способствуют формированию адаптивного иммунитета против *Mtb*. Основными эффекторами при инфекции *Mtb* являются клетки Th1 и Th17, продуцирующие IFN- γ и интерлейкин-17 (IL-17) соответственно [22, 23, 44]. IFN- γ активирует макрофаги, способствуя фагоцитозу, созреванию фагосом и презентации антигенов [38]. IL-17 опосредует защитный эффект, индуцируемый вакциной БЦЖ, и стимулирует приток нейтрофилов в очаг инфекции. CD8+ Т-клетки, так называемые цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессируют перфорин, гранзим и гранулизин и могут убивать *Mtb*-инфицированные клетки, распознавая антигены *Mtb*, экспрессированные на молекулах главного комплекса гистосовместимости класса I инфицированных клеток. Кроме того, CD8+ Т-клетки продуцируют цитокины, такие как IFN- γ и фактор некроза опухоли (TNF) [21]. Роль гуморальной составляющей адаптивного иммунного ответа при ТБ (антитела, иммунные комплексы, компоненты комплемента) остается недостаточно изученной.

Гибель клеток

На основании молекулярных механизмов, морфологических характеристик и зависимости от регулирующих сигналов различают две основные категории гибели клеток: запрограммированную и незапрограммированную. Запрограммированная гибель клеток, такая как апоптоз и аутофагия, связана с защитной реакцией на *Mtb*, путем удержания бактерии внутри мертвых макрофагов, которые могут быть легко фагоцитированы, попадая в неинфицированные соседние клетки. При апоптозе цитоплазма и другие клеточные компоненты никогда не покидают умирающую клетку, поэтому апоптоз иммунологически нейтрален [20, 42, 53]. Апоптоз макрофагов может ограничивать микобактериальную инфекцию, активируя как врожденный, так и адаптивный иммунные ответы [20, 49]. Напротив, некротическая, незапрограммированная гибель клеток способствует диссеминации патогена и высвобождению бактерий во внеклеточную среду [37, 50]. Нейтрофилы подобно макрофагам также подвержены клеточной смерти от инфекции *Mtb*. Апоптоз *Mtb*-инфицированных нейтрофилов запускает эффероцитоз, в результате

чего окружающие фагоциты начинают поглощать апоптотические клетки, дополнительно облегчая контроль *Mtb* инфекции [24]. Кроме того, нейтрофилы обладают уникальным механизмом гибели клеток, называемым NETosis (от англ. net – сеть). В результате данного типа гибели клеток происходит высвобождение хроматина, что приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек. Данные ловушки содержат бактерицидные белки гранул и цитоплазмы нейтрофилов, связывающие *Mtb*, что способствует фагоцитированию последних [3, 47].

Множественные типы запрограммированной гибели клеток, включая пироптоз, некроптоз, ферроптоз, NETosis, партанатоз и паноптоз, могут запускаться в результате инфекции *Mtb*. Поскольку особенности запрограммированной гибели клеток существенным образом определяют развитие иммунитета хозяина к *Mtb*, многие терапевтические соединения, нацеленные на сигнальные пути гибели клеток, были экспериментально протестированы на пригодность для лечения ТБ.

Иммунометаболизм

Иммунные клетки как миелоидного, так и лимфоидного происхождения подвергаются метаболическому переключению, включая активацию гликолиза в ответ на провоспалительные сигналы, в то время как ослабление иммунного ответа сопровождается метаболизмом пирувата путем окислительного фосфорилирования через цикл трикарбоновых кислот. Это переключение метаболизма активируется за счет участия иммунных рецепторов, таких как толл-подобные рецепторы (TLR), и действует посредством активации пути NF- κ B (ядерный транскрипционный фактор каппа В), включающего факторы транскрипции, такие как HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор 1 альфа), которые направляют транскрипцию в сторону экспрессии гликолитических генов [4, 31, 43].

Липидные медиаторы

Липидные медиаторы, полученные из полиненасыщенных жирных кислот, являются растворимыми факторами, критически важными для инициации и поддержания воспалительной реакции. Они могут играть как провоспалительную, так и противовоспалительную роль и быть вовлеченными в заболевания, опосредованные нарушениями разрешения воспаления, такие как муковисцидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и инсульт [18, 52]. Было продемонстрировано, что липидные медиаторы семейства эйкозаноидов могут оказывать

как защитное, так и повреждающее действие при заражении *Mtb* [1, 7, 25, 35].

Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) представляют собой кальций-зависимые эндопептидазы, которые участвуют в деградации белков внеклеточного матрикса и отвечают за тканевый гомеостаз в нормальных условиях. MMPs секретируются целым рядом иммунных клеток, включая макрофаги, ДК, нейтрофилы и клетки стромы, и вместе с провоспалительными цитокинами и хемокинами активируют миграцию клеток к очагу воспаления и усиливают повреждение тканей. Коллагеназы и MMPs мембранного типа ответственны за разрушение внеклеточного матрикса легких и имеют отношение к *Mtb*-инфекции [5, 10, 17, 32, 40].

ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТБ

Терапевтические противотуберкулезные вакцины служат иммунотерапевтическим дополнением к химиотерапии и действуют путем модуляции противотуберкулезного иммунитета хозяина. Эти вакцины вводят либо для усиления терапевтического эффекта во время лечения активного заболевания, либо для предотвращения рецидива после стандартного лечения, либо для предотвращения реактивации латентного ТБ в активный ТБ. Терапевтические вакцины вводятся в дополнение к проводимой противотуберкулезной химиотерапии, чтобы ускорить лечение, сократить продолжительность химиотерапии и улучшить результаты лечения. Вакцины, которые разрабатываются для улучшения результатов терапии активного ТБ, включают *M. vaccae*, RUTI, *Mycobacterium indicus pranii* (MIP) и AERAS-402. *M. vaccae* в настоящее время является наиболее продвинутой терапевтической противотуберкулезной вакциной-кандидатом и одобрена для введения наряду со стандартной химиотерапией у пациентов с активным ТБ в Китае [14]. В отличие от цельных, убитых нагреванием микобактерий *M. vaccae*, RUTI состоит из липосом, содержащих детоксицированные фрагменты *Mtb*, выращенных в условиях гипоксического стресса. Рост вирулентных *Mtb* в этих условиях стимулирует экспрессию ряда антигенов, связанных со стрессом и латентностью, тем самым расширяя антигенную широту состава RUTI, что теоретически позволяет адаптивно-иммунному ответу воздействовать на латентные *Mtb*. RUTI в настоящее время исследуется

как постконтактная вакцина, вводимая подкожно лицам с лекарственно-устойчивым ТБ, завершившим химиотерапию [29]. МIP представляет собой непатогенную микобактерию, чей убитый нагреванием вариант успешно используется в качестве иммунотерапевтического средства против лепры. Относительно недавно опубликованные результаты клинического исследования II фазы, в котором МIP вводили внутривожно в дополнение к химиотерапии, продемонстрировали улучшение бактериального клиренса и уменьшение патологических изменений в легких у пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ с вовлечением обоих легких после применения вакцины [39]. AERAS-402 представляет собой конструкцию на основе нереплицирующегося вируса Ad35, кодирующую синтетический белок из антигенов *Mtb* 85A, 85B и TB10.4. В клиническом исследовании I фазы была проведена оценка безопасности и иммуногенности AERAS-402 у участников, проживающих в Индии – высокоэндемичном по ТБ регионе [41]. Вакцины, предотвращающие рецидив и реинфекцию, включают субъединичные вакцины H56: IC31 и ID: GLA-SE, RUTI, БЦЖ, рекомбинантную БЦЖ-вакцину VPM1002, а также MVA-85A. Эти вакцины-кандидаты в настоящее время проходят II или III фазы клинических исследований у больных ТБ при применении во время или после завершения лечения.

ПРЕПАРАТЫ, ПРОХОДЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДОПОЛНЕНИЯ К СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТБ

Метформин – препарат из группы бигуанидов, обычно используемый для лечения диабета II типа. Интерес к изучению метформина для дополнительной терапии ТБ возник в связи с ретроспективным исследованием, показавшим, что у пациентов с активным ТБ, использующих метформин для лечения диабета, степень тяжести заболевания и показатели смертности ниже [34, 45]. Изучение механизма действия метформина на модели культивируемых *in vitro* макрофагов показало, что обработка препаратом ведет к повышению бактерицидной функции фагоцитов в отношении *Mtb*. При этом усиление метформин-индуцированной бактерицидности макрофагов опосредовано повышением продукции реактивных производных кислорода и акти-

вацией слияния *Mtb*-содержащих фагосом с лизосомами [19]. Не менее двух новых клинических исследований было недавно зарегистрировано для тестирования эффективности метформина в сочетании с противотуберкулезными препаратами у разных групп пациентов [26, 36]. Эти исследования возможно проложат путь клиническому применению метформина вместе с противотуберкулезными препаратами в качестве иммунотерапевтического средства для регуляции воспаления.

Статины представляют собой класс соединений, широко используемых для снижения концентрации холестерина в крови и предупреждения сердечной патологии. Статины ингибируют редуктазу HMG-CoA, фермент, задействованный в биосинтезе мевалоната – молекулы-предшественника в синтезе холестерина. Кроме того, статины обладают выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. На модели культивируемых *in vitro* зараженных *Mtb* макрофагов человека и мыши показано, что статины снижают содержание холестерина в мембране фагосомы, что способствует созреванию фагосомы, аутофагии и ограничению роста *Mtb* [33]. Правастатин в настоящее время изучается в клиническом исследовании II фазы (NCT03882177) отдельно и в сочетании с витамином B6 в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения четырьмя препаратами у больных активным ТБ [16].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой класс противовоспалительных препаратов, ингибирующих циклооксигеназу и применяемых для лечения ряда хронических заболеваний. Обычно используемые НПВП неспецифичны и нацелены на ферменты COX-1 и COX-2, которые участвуют в биосинтезе простагландинов и других эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. НПВП ингибируют продукцию простагландина (PG) E-2 и усиливают генерацию липоксина A-4 (LXA-4), что приводит к снижению уровня TNF и системному уменьшению воспаления тканей. В рандомизированном клиническом исследовании (фаза II) был протестирован ибупрофен в сочетании с рекомендованной ВОЗ стандартной терапией ШЛУ ТБ (NCT02781909). Относительно недавно было зарегистрировано еще одно клиническое исследование (фаза II) с целью изучения эффекта добавления ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты к стандартным схемам химиотерапии лекарственно-чувствительного ТБ и с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (NCT04575519).

Иматиниб представляет собой тирозинкиназу с-Abl и используется в онкологии для лечения хронического миелоидного лейкоза. Показано, что низкие дозы иматиниба усиливают миелопоз и способствуют снижению микобактериальной нагрузки в селезенках инфицированных мышей [8, 28]. В настоящее время проводится клиническое исследование (фаза II) для оценки способности иматиниба повышать эффективность химиотерапии у больных активным ТБ [13].

СС-11050 – это новое противовоспалительное соединение, способное лечить различные хронические воспалительные состояния и цитокиновые бури, связанные с инфекционными заболеваниями. СС-11050 представляет собой селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (PDE4), который активен в нескольких моделях воспалительных заболеваний *in vivo*, ингибируя системную выработку TNF, уменьшая симптомы колита, артрита, псориазоподобные признаки на коже, нейтрофилию и эозинофилию в легких, а также снижая хориоидальную неоваскуляризацию. Результаты проведенного Wallis R.S. et al. исследования показали, что у пациентов, получавших СС-11050 в качестве дополнения в течение первых 112 дней стандартного лечения ТБ, СС-11050 может останавливать механизмы, ответственные за необратимую потерю функции легких [48]. В настоящее время продолжается фаза II рандомизированных контролируемых клинических испытаний СС-11050 [48].

N-ацетилцистеин

Окислительный стресс является основным последствием инфекции *Mtb*, которое способствует некротическому повреждению тканей, а также распространению бактерий, частично из-за вызванного перекисным окислением липидов повреждения мембран клеток-хозяев. Таким образом, это логичная цель для направленной на хозяина терапии, для уменьшения иммунопатологии. В ряде исследований на животных было показано, что N-ацетилцистеин за счет нормализации клеточных уровней восстановленной формы глутатиона, основного антиоксиданта, защищающего клетки от окислительного повреждения, уменьшает патологические изменения и бактериальную нагрузку *Mtb* в легких, а также снижает толерантность бактерий к изониазиду *in vitro* [46]. В настоящее время перспективность применения N-ацетилцистеина в комплексной терапии лекарственно-чувствительного и рифампицин-устойчивого ТБ проходит проверку в трех независимых клинических испытаниях (NCT03702738; RIA2019AMR-2647; 202007736854169).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные за последние годы исследования подтверждают, что целенаправленная иммунотерапия в сочетании с антимикробной терапией позволяет эффективно контролировать ТБ-ассоциированную патологию и повреждение тканей. Однако ассоциация между иммуносупрессией и реактивацией ТБ хорошо известна, и потребуются серьезные исследования и большое количество клинических испытаний, прежде чем эти методы лечения станут общепризнанными в противотуберкулезных учреждениях. Выбор правильного временного интервала для включения ИТ в программу лечения ТБ будет иметь решающее значение при разработке схем лечения. Многие из критических иммунных мишеней, здесь упомянутых, имеют очень узкое терапевтическое окно. Не следует также забывать о существенной гетерогенности в выраженности проявлений и характере течения ТБ у отдельных лиц. Тщательно разработанные и успешно проведенные клинические испытания с использованием стратегий ИТ в сочетании с противотуберкулезной терапией проливают свет на будущее, когда ИТ станет неотъемлемой частью лечения ТБ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agard M., Asakrah S., Morici L.A. PGE (2) suppression of innate immunity during mucosal bacterial infection. *Front Cell Infect Microbiol*, 2013;3:45. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00045
2. Barber D.L., Mayer-Barber K.D., Feng C.G. et al. CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1-mediated inhibition. *J Immunol*, 2011;186(3):1598-1607. DOI: 10.4049/jimmunol.1003304
3. Braian C., Hoge V., Stendahl O. Mycobacterium tuberculosis-induced neutrophil extracellular traps activate human macrophages. *J Innate Immun*, 2013;5(6):591-602. DOI: 10.1159/000348676
4. Braverman J., Sogi K.M., Benjamin D. et al. HIF-1alpha Is an Essential Mediator of IFN-gamma-Dependent Immunity to Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol*, 2016;197(4):1287-1297. DOI: 10.4049/jimmunol.1600266
5. Brilha S., Sathyamoorthy T., Stuttaford L.H. et al. Early secretory antigenic target-6 drives matrix metalloproteinase-10 gene expression and secretion in tuberculosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017;56(2):223-232. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0162OC
6. Chen L., Deng H., Cui H. et al. Inflammatory responses and inflammation associated diseases in organs. *Oncotarget*, 2018;9(6):7204-7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208
7. Chen M., Divangahi M., Gan H. et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: Opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of mac-

- rophage death. *J Exp Med*, 2008;205(12):2791-2801. DOI: 10.1084/jem.20080767
8. Daniels J.M., Vonk-Noordegraaf A., Janssen J.J. et al. Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J*, 2009; 33:670-672. DOI: 10.1183/09031936.00025408
 9. Duque G.A., Descoteaux A. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*, 2014;5:491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491
 10. Elkington P., Shiomi T., Breen R. et al. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J Clin Invest*, 2011;121(5):1827-1833. DOI: 10.1172/jci45666
 11. Flannagan R.S., Cosio G., Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nat Rev Microbiol*, 2009;7(5):355-66,355-366. DOI: 10.1038/nrmicro2128
 12. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity*, 1995;2(6):561-572. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90001-2
 13. Giver C.R., Shaw P.A., Fletcher H. et al. IMPACT-TB: a phase II trial assessing the capacity of low dose imatinib to induce myelopoiesis and enhance host anti-microbial immunity against tuberculosis. Imatinib mesylate per oral as a clinical therapeutic for TB. *Blood*, 2019;134(Supp.1):1050. DOI: 10.1182/blood-2019-130275
 14. Huang C., Hsieh W. Efficacy of Mycobacterium vaccae immunotherapy for patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*, 2017;13:1960-1971. DOI: 10.1080/21645515.2017.1335374
 15. Juffermans N.P., Florquin S., Camoglio L. et al. Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*, 2000;182(3):902-908. DOI: 10.1086/315771
 16. Karakousis P.C., Hafner R., Gennaro M.L. Advances in Host-Directed Therapies Against Tuberculosis. Berlin: Springer. 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-56905-1
 17. Kathamuthu G.R., Kumar N.P., Moideen K. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Front Immunol*, 2020;11:419. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00419
 18. Kloska A., Malinowska M., Gabig-Cimińska M. et al. Lipids and lipid mediators associated with the risk and pathology of ischemic stroke. *Int J Mo Sci*, 2020;21(19):3618. DOI: 10.3390/ijms21103618
 19. Lachmandas E., Eckold C., Böhme J. et al. Metformin Alters Human Host Responses to Mycobacterium tuberculosis in Healthy Subjects. *J Infect Dis*, 2019;220(1):139-150. DOI: 10.1093/infdis/jiz064
 20. Lam A., Prabhu R., Gross C.M. et al. Role of apoptosis and autophagy in tuberculosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017;313(2):L218-L229. DOI: 10.1152/ajplung.00162.2017
 21. Lin P.L., Flynn J.L. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol*, 2015;37(3):239-249. DOI: 10.1007/s00281-015-0490-8
 22. Lyadova I.V., Pantelev A.V. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators Inflamm*, 2015:854507. DOI: 10.1155/2015/854507
 23. Ma J., Chen T., Mandelin J. et al. Regulation of macrophage activation. *Cell Mol Life Sci*, 2003;60(11):2334-2346. DOI: 10.1007/s00018-003-3020-0
 24. Martin C.J., Booty M.G., Rosebrock T.R. Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism. *Cell Host Microbe*, 2012;12(3):289-300. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.010
 25. Mayer-Barber K.D., Sher A. Cytokine and lipid mediator networks in tuberculosis. *Immunol Rev*, 2015;264:264-275. DOI: 10.1111/immr.12249
 26. Kornfeld H. A Prospective, Randomized Open-Label Phase II Study of the Safety and Tolerability of Metformin in Combination With Standard Antimicrobial Treatment of Pulmonary Tuberculosis in People With TB and Co-infected With HIV. [Clinical trial registration]. *ClinicalTrials.gov*, 2022. (Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930744> (24.05.2023))
 27. Nair S., Huynh J.P., Lampropoulou V. et al. Irg1 expression in myeloid cells prevents immunopathology during M. tuberculosis infection. *J Exp Med*, 2018; 215(4):1035-1045. DOI: 10.1084/jem.20180118
 28. Napier R.J., Norris B.A., Swimm A. et al. Low doses of imatinib induce myelopoiesis and enhance host anti-microbial immunity. *PLoS Pathog*, 2015;11:e1004770. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004770
 29. Nell A.S., D'lom E., Bouic P. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. *PLoS One*, 2014;9:e89612. DOI: 10.1371/journal.pone.0089612
 30. North R.J., Jung Y.J. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol*, 2004; 22:599-623. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635
 31. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*, 2016;16:553-565. DOI: 10.1038/nri.2016.70
 32. Ong C.W., Elkington P.T., Brilha S. et al. Neutrophil-derived MMP-8 drives AMPK-dependent matrix destruction in human pulmonary tuberculosis. *PLoS Pathog*, 2015;11(5):e1004917. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004917
 33. Parihar S.P., Guler R., Khutlang R. et al. Statin therapy reduces the Mycobacterium tuberculosis burden in human macrophages and in mice by enhancing autophagy and phagosome maturation. *J Infect Dis*, 2014;209(5):754-763. DOI: 10.1093/infdis/jit550
 34. Park S., Yang B.R., Song H.J. et al. Metformin and tuberculosis risk in elderly patients with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019; 23(8):924-930. DOI: 10.5588/ijtld.18.0687
 35. Pellegrini J.M., Martin C., Morelli M.P. et al. PGE2 displays immunosuppressive effects during human active tuberculosis. *Sci Rep*, 2021;11:13559. DOI: 10.1038/s41598-021-92667-1
 36. Phuphuakrat A. Efficacy of Metformin for Sputum Conversion in Patients With Active Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. [Clinical trial registration]. *ClinicalTrials.gov*, 2022; Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215990> (24.05.2023)

37. Ravesloot-Chavez M.M., Van Dis E., Stanley S.A. The Innate Immune Response to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Annu Rev Immunol*, 2021;39:611-637. DOI: 10.1146/annurev-immunol-093019-010426
38. Schaible U.E., Sturgill-Koszycki S., Schlesinger P.H., Russell D.G. Cytokine activation leads to acidification and increases maturation of Mycobacterium avium-containing phagosomes in murine macrophages. *J Immunol*, 1998;160(3):1290-1296
39. Sharma S.K., Katoch K., Sarin R. et al. Efficacy and safety of Mycobacterium indicus pranii as an adjunct therapy in category II pulmonary tuberculosis in a randomized trial. *Sci Rep*, 2017;7(1):3354. DOI: 10.1038/s41598-017-03514-1
40. Singh S., Maniakis-Grivas G., Singh U.K. et al. Interleukin-17 regulates matrix metalloproteinase activity in human pulmonary tuberculosis. *J Pathol*, 2018;244(3):311-322. DOI: 10.1002/path.5013
41. Sivakumaran D., Blatner G., Bakken R. et al. A 2-Dose AERAS-402 Regimen Boosts CD8+ Polyfunctionality in HIV-Negative, BCG-Vaccinated Recipients. *Front Immunol*, 2021;12:673532. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673532
42. Szondy Z., Sarang Z., Kiss B. et al. Anti-inflammatory Mechanisms Triggered by Apoptotic Cells during Their Clearance. *Front Immunol*, 2017;8:909. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00909
43. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1beta through HIF-1alpha. *Nature*, 2013;496(7444):238-242. DOI: 10.1038/nature11986
44. Torrado E., Cooper A.M. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010;21:455-462
45. Tseng C.H. Metformin decreases risk of tuberculosis infection in type 2 diabetes patients. *J Clin Med*, 2018;7(9):264. DOI: 10.3390/jcm7090264
46. Vilcheze C., Jacobs W.R. Jr. The promises and limitations of N-acetylcysteine as a potentiator of first-line and second-line tuberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021;65(5):e01703-20. DOI: 10.1128/AAC.01703-20
47. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry*, 2020;85(10):1178-1190. DOI: 10.1134/S0006297920100065
48. Wallis R.S., Ginindza S., Beattie T. et al. Adjunctive host-directed therapies for pulmonary tuberculosis: a prospective, open-label, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2021;9(8):897-908. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30448-3
49. Winau F., Weber S., Sad S. et al. Apoptotic vesicles crossprime CD8 T cells and protect against tuberculosis. *Immunity*, 2006;24(1):105-117. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.12.001
50. Woo Y., Lee H.J., Jung Y.M., Jung Y.J. Regulated Necrotic Cell Death in Alternative Tumor Therapeutic Strategies. *Cells*, 2020;9(12):2709. DOI: 10.3390/cells9122709
51. Xie X., Li F., Chen J.W., Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF-alpha biological therapy: From bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014;47(4):268-274. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.03.005
52. Yang A., Wu Y., Yu G., Wang H. Role of specialized pro-resolving lipid mediators in pulmonary inflammation diseases: mechanisms and development. *Respir Res*, 2021;22(1):204. DOI: 10.1186/s12931-021-01792-y
53. Zhang Y., Chen X., Gueydan C., Han J. Plasma membrane changes during programmed cell deaths. *Cell Res*, 2018;28(1):9-21. DOI: 10.1038/cr.2017.133

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Еремеев Владимир Витальевич – д.м.н., главный научный сотрудник, зав. отделом иммунологии
Тел.: +7 (499) 785-90-72
E-mail: yeremeev56@mail.ru

Шепелькова Галина Сергеевна – к.б.н., старший научный сотрудник, зав. лабораторией биотехнологии, отдел иммунологии
Тел.: +7 (499) 785-90-35
E-mail: shepelkovag@yahoo.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

Vladimir V. Yeremeev, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher,
Head, Immunology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-72
E-mail: yeremeev56@mail.ru

Galina S. Shepelkova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Chief of Biotechnology Laboratory, Immunology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-35
E-mail: shepelkovag@yahoo.com

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА

© 2023 г. Маликова О.Г.¹, Комиссарова О.Г.^{1, 2},
Чумоватов Н.В.¹, Эргешов А.Э.^{1, 3}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

³ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 04.05.2023

В последние годы наблюдается положительная тенденция к улучшению эпидемических показателей по туберкулезу (ТБ) в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность достигли рекордного снижения. Однако стало отмечаться увеличение доли больных с распространенным и осложненным ТБ легких. В представленном обзоре освещены данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении больных ТБ органов дыхания (ОД), осложненного туберкулезным поражением трахеи и бронхов на современном этапе.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, туберкулез трахеи и бронхов.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-12-22

PULMONARY TB COMPLICATED BY TRACHEOBRONCHIAL TB

Malikova O.G.¹, Komissarova O.G.^{1, 2}, Chumovатов N.V.¹, Ergeshov A.E.^{1, 3}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Submitted as of 04.05.2023

In the recent years we have observed a positive tendency towards better epidemiological rates of TB in the Russian Federation. Incidence and mortality rates fell to a record low. However, a share of patients with advanced or complicated pulmonary TB increased. Our review highlights epidemiological data, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management of pulmonary TB complicated by tracheobronchial TB nowadays.

Keywords: pulmonary TB, tracheobronchial TB.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на определенные успехи в борьбе с ТБ, эпидемическая ситуация в мире остается непростой. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021 г. заболеваемость ТБ составила 10,6 млн человек, тогда как в 2020 г. данный показатель составлял 9,9 млн. Число умерших от ТБ в 2020 г. в мире составило 1 514 000 человек, из них 214 000 – от ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией [35]. В 2021 г. от ТБ умерло 1,6 млн человек, из них ВИЧ-положительных больных – 187 000. Отмечалось увеличение распространения лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБ

на 3%. Среди них лекарственная устойчивость к рифампицину составила около 450 000 новых случаев [36].

В Российской Федерации за последние годы заболеваемость ТБ имела выраженную тенденцию к снижению. Так, в период с 2010 по 2021 г. уровень заболеваемости снизился на 59,6%. Если в 2010 г. она составляла 77,19 человек на 100 000 населения, то в 2021 г. ее уровень снизился до 31,15 человека на 100 000 населения [10]. Необходимо отметить, что снижение заболеваемости ТБ органов дыхания (ОД) происходило ежегодно, несмотря на влияние пандемии COVID-19 [5]. Снижение смертности от ТБ происходило еще

более быстрыми темпами по сравнению с заболеваемостью, и за период с 2010 по 2021 г. этот показатель снизился на 71,9%. Смертность от ТБ в 2021 г. составила 4,3 на 100 000 населения [10]. Однако в 2021 г. в России стало отмечаться увеличение числа впервые выявленных больных ТБ с бактериовыделением по данным микроскопии мокроты. Данный показатель увеличился с 10,0 до 10,2 на 100 000 населения. Также отмечался рост доли впервые выявленных больных ТБ с деструкцией легочной ткани, составив 2,9%, частота фиброзно-кавернозного ТБ повысилась на 0,2% [4].

ТБ трахеи и бронхов, как осложнение ТБ ОД, особенно при деструктивных процессах, остается актуальной проблемой в связи с отсутствием комплексного подхода к лечению данной категории больных, несмотря на успехи фтизиатрической службы Российской Федерации в снижении эпидемических показателей.

Цель исследования: провести обзор актуальных литературных данных о ТБ ОД с поражением трахеобронхиального дерева (ТБД), клинических проявлениях данной патологии, подходах к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При подборе источников литературы использовалась международная база данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) и научная электронная библиотека eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru>). Данный обзор охватывает 64 источника отечественной и зарубежной литературы. В анализ включены обзорные статьи, мета-анализы и оригинальные исследования за период 80 лет.

Ни в мире, ни в Российской Федерации точной статистики по заболеваемости ТБ ТБД нет. Имеется ряд исследований, в которых описывается частота встречаемости, особенности клинических проявлений и лечения ТБ ТБД среди фтизиатрических пациентов в пределах локальных фтизиатрических учреждений [14, 43, 48]. По данным современной литературы, увеличилась частота встречаемости осложненного ТБ ОД, к которому относится и ТБ ТБД [4, 52]. Распространенность ТБ ОД в сочетании с ТБ бронхов составляет от 6 до 50% по данным разных авторов [37, 48]. В то же время в 5,7–15,8% случаев ТБ бронхов является единственным проявлением ТБ ОД [6, 9]. Жингель И. П. приводил данные о наблюдении за больными с различными формами ТБ ОД и отмечал, что в 15,8% случаев ТБ бронхов был основным и единственным проявлением ТБ ОД [6].

Следует также отметить классификацию ТБ бронхов, принятую на VI съезде фтизиатров СССР в 1957 г., в которой были выделены 4 формы туберкулезного поражения бронхов:

- инфильтративное поражение слизистой оболочки бронхов со стенозом и без него;
- инфильтративно-язвенный ТБ бронхов со стенозом и без него;
- бронхо-фистулезный ТБ со стенозом и без него;
- рубцовый стеноз бронха [23].

В классификации ТБ бронхов, принятой в 1961 г., выделяли три его формы: инфильтративную, язвенную и рубцовую со стенозом воспалительного или фиброзного генеза [21].

Особенности эндоскопической картины ТБД при различных формах ТБ бронхов описаны рядом авторов [29, 44, 50, 51, 53, 59].

Инфильтративная форма характеризуется развитием гиперемии и отека в стенке бронха на ограниченном участке с образованием нерезко очерченного инфильтрата, часто покрытого бело-серым или бело-желтым налетом. При казеозном некрозе и распаде инфильтрата на покрывающей его слизистой оболочке образуется язва, развивается язвенный ТБ бронха.

Разрастания грануляционной ткани в просвет бронха вызывают воспалительный стеноз и имитируют опухоль. При свищевой форме в стенке бронха формируется фистула из подлежащего лимфатического узла. Исходом выявленного ТБ ТБД на поздних стадиях является развитие фиброзной деформации и стеноза бронхов, частота которых может достигать 68% в первые 4–6 месяцев заболевания и далее возрастает в случае хронизации процесса [9].

При ТБ бронхов часто наблюдаются бронхонодулярные свищи, которые имеют несколько стадий развития: грануляции, бугорок с «казеозной» головкой свища, выпадение казеифицированного лимфатического узла в просвет бронха, рубцевание, образование дивертикулов [11].

Стоит отметить, что в исследованиях, проведенных в Республике Корея, по бронхоскопическим признакам ТБ бронхов разделяют на семь подтипов: активно-казеозный, фибростенотический, отечно-гиперемический, опухолевидный, язвенный, гранулярный, неспецифический бронхит. Данное исследование было проведено у 114 пациентов Сеульской больницы, соотношение мужчин и женщин составляло 1 : 5. Активно казеозный тип ТБ бронхов выявлялся чаще всего – в 43% случаев. Наименее распространенным был язвенный тип ТБ бронхов – около 2,7% [29].

Liu R. et al. (2010) на основании анализа 288 случаев ТБ бронхов выделили 5 типов: вос-

палительно-инфильтративный 47,9% (138 из 288), язвенно-некротический 33,3% (96 из 288), гранулематозная гиперплазия 5,2% (15 из 288), рубцовая стриктура 7,3% (21 из 288), бронхомалиция 0,4% (1 из 288) [44].

По данным Pathak V. et al. (2016), туберкулезное поражение левого главного бронха отмечалось чаще всего, что было обусловлено особенностью его анатомического расположения и сдавления дугой аорты и левыми внутригрудными паратрахеальными лимфатическими узлами средостения [51]. Однако результаты исследования Shim Y.S. (1996) показали, что поражение правого главного бронха выявлялось чаще – в 44,9% случаев, тогда как левый главный бронх поражался в 37,8% случаев. Частота встречаемости поражения ТБ долевых бронхов была следующей: левый верхнедолевой бронх вовлекался в процесс в 18,4% случаев, правый верхнедолевой бронх – в 17,9%, правый нижнедолевой бронх – в 15,1%, двухстороннее поражение бронхов наблюдалось в 15% наблюдений [57].

Имеются данные о том, что ТБ бронхов наиболее часто заболевают женщины репродуктивного возраста [28, 30, 40, 44, 63, 64]. Вероятно, это связано с особенностями гормонального фона. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Гендерные соотношения изучены в исследовании Fu J. et al. (2022). В данном исследовании участвовал 331 пациент, среди них женщин – 238 (71,9%), мужчин – 93 (28,1%) с диагнозом ТБ. У 6,3% пациентов (17,2% у пациентов мужского пола и 2,1% у пациентов женского пола) имелся сопутствующий сахарный диабет. Было установлено, что ТБ ТБД чаще встречался у молодых женщин, а у пациентов мужского пола наиболее часто встречались свищи и бактериовыделение при ТБ ТБД [33].

ТБ бронхов у детей чаще всего развивается в сочетании с ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) в результате эрозии лимфатических узлов в ТБД [7, 44]. У пожилых людей ТБ бронхов возникает вследствие реактивации старого туберкулезного процесса в легочной ткани или ВГЛУ [9, 53]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией также отмечается широкое распространение ТБ бронхов как осложнения ТБ ВГЛУ [3, 32]. У таких пациентов часто регистрируют бронхонодулярные свищи, развитие которых объясняется разрушением тесно прилежащих к бронхам лимфатических узлов средостения и расплавлением стенки бронха с формированием свищевых ходов. Соответствующие данные приводят в своем исследовании Сеницын М.В. и соавт. В их работе установлено, что выявление бронхонодулярной (свищевой) формы ТБ бронхов наблюдалось

у 40,4% больных с ВИЧ-инфекцией, в то время как язвенная форма ТБ бронхов чаще наблюдалась у пациентов без ВИЧ-инфекции [18].

Существуют разные взгляды ученых на механизм развития ТБ бронхов. По данным некоторых авторов, ТБ бронхов является осложнением ТБ легких, а также ТБ ВГЛУ [11, 20, 25, 39]. Еще в 1904 г. Абрикосов А.И. отметил факт аэрогенного инфицирования ТБ стенки бронхов мелкого калибра с последующим образованием очагов первичного аффекта, а также развитие очагового и инфильтративного ТБ легких [1]. Huzly A. (1973) и Шестерина М.В. (1976) доказали лимфогематогенный путь возникновения ТБ стенки бронхов более крупного калибра [25, 38].

Smart J. продемонстрировал пять механизмов развития ТБ бронхов: прямое проникновение из инфицированной легочной паренхимы, гематогенное распространение, через инфицированную мокроту, эрозия лимфоузлов в просвет бронха при туберкулезном расплавлении лимфадените средостения, лимфодренаж (лимфоканаликулярный механизм) [60].

Аналогичные механизмы формирования ТБ бронхов приводили Moon W.K. et al.: прямое инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) из пораженной легочной паренхимы или каверн, по лимфатическим сосудам по току лимфы из пораженной легочной ткани происходит распространение МБТ [48]. По данным Daly J.F. et al., при прямом механизме, подтвержденном гистологическим исследованием биоптатов пораженных бронхов, слизистая интактна, подслизистая основа имеет признаки специфического воспаления. При образовании бронхонодулярного свища происходит инфицирование бронха из прилежащих бронхопультмональных и медиастинальных лимфатических узлов. Данный механизм распространен у детей, так как у них диаметр бронха меньше, а местная иммунная система не достигает функциональной зрелости [31]. Возможно также проникновение МБТ в слизистую бронхов воздушно-капельным путем, т.е. прямое инфицирование [47].

Необходимо отметить, что ТБ бронхов часто может протекать бессимптомно, в связи с чем возможны трудности ранней диагностики ТБ ТБД.

Для клинической картины чаще всего характерно наличие длительно сохраняющегося кашля, выделения мокроты, слабости, потливости, повышения температуры тела. Боли в грудной клетке, кровохарканье, одышка могут появиться вследствие развития осложнений длительно текущего ТБ [54, 56].

Клиническая картина эндобронхиального ТБ может имитировать обострение бронхиальной

астмы, хронической обструктивной болезни легких, наличие опухоли бронхолегочной системы, инородного тела, развитие неспецифической пневмонии [34, 54, 57].

По данным рентгенологического обследования, изменения в легочной ткани при ТБ ТБД являются не всегда, лишь в 10% случаев. Наиболее частыми рентгенологическими синдромами при ТБ бронха являются: «раздутые» каверны, гиповентиляция легкого (вплоть до ателектаза), выявление сужения просвета бронха и утолщение бронхиальной стенки [11, 54].

Проблема диагностики ТБ бронхов является наиболее важной. В результате неправильной интерпретации изменений, выявленных в бронхах, диагноз ТБ устанавливается спустя длительное время.

Для точной постановки диагноза ТБ бронхов используют диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с биопсией и взятием материала для микробиологического и/или гистологического исследования. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученного при ФБС, а также мокроты в течение последующих двух дней после ФБС, применение молекулярно-генетических методов, люминесцентной микроскопии, выполнение посевов патологического материала на твердые и жидкие питательные среды повышают частоту обнаружения МБТ и позволяют выявить лекарственную устойчивость МБТ. Однако по данным некоторых исследований, частота обнаружения МБТ при ТБ бронхов составляет лишь 16–53,3% случаев [15].

Для точной диагностики ТБ ТБД применяют различные виды биопсии: трансбронхиальную классическую игловую аспирационную биопсию, эндобронхиальную биопсию бронха (браш-биопсию и прямую щипцовую биопсию). Также применяют БАЛ, бронхоальвеолярный смыв [15, 44, 48]. Результаты аспирационной бронхобиопсии бывают малоинформативными и подходят лишь для цитологической верификации диагноза. По данным многих исследователей, информативность браш-биопсии составляет 84,88% случаев, БАЛ информативен в 10–37,5% случаев. Эффективность щипцовой биопсии в верификации диагноза ТБ варьирует в интервале от 30,35 до 84% случаев [15, 43, 58].

При щипцовой биопсии стенки бронха частота обнаружения специфического туберкулезного воспаления при морфологическом исследовании составляет, по данным разных авторов, от 10 до 85% [4, 16, 48].

Серов О.А. и соавт. (2013) проводили исследование, в котором участвовали 379 пациентов с ТБ легких, у 98 из них был выявлен ТБ бронхов.

У 50% из 49 пациентов с ТБ бронхов диагностировали фиброзно-кавернозный ТБ легких, из них с бактериовыделением – в 85,7% (n = 42) случаев. Из 37 (37,8%) пациентов с инфильтративным ТБ легких имелись распад легочной ткани у 35 (94,6%) и бактериовыделение у 31 (83,8%). Туберкулема легкого наблюдалась у 12 (12,2%) больных, во всех случаях с распадом, бактериовыделение определялось у 82,7% (n = 8) пациентов. При сравнении с группой больных, не имевших поражения бронхов, среди пациентов с ТБ бронхов выявлено более частое наличие бактериовыделения. В группе больных с ТБ бронхов бактериовыделение встречалось у 69,4% (n = 68) пациентов, в то время как в другой группе – только у 29,9% (n = 84). При сравнении частоты бактериовыделения у пациентов из двух групп с одинаковыми клиническими формами выявилась значительная разница: у больных с инфильтративным ТБ – у 70,3% (n = 26) и 34,4% (n = 22), при фиброзно-кавернозном – у 75,7% (n = 37) и 56,3% (n = 36), при туберкулемах – у 41,7% (n = 5) и 17,0% (n = 26) соответственно. Было обнаружено, что более распространенный процесс в бронхе соответствовал более интенсивному бактериовыделению [17].

Агеевой Т.С. и соавт. (2014) приводится клинический пример истории болезни молодой девушки с клиническими проявлениями заболевания в виде длительно сохранявшегося кашля, невозможности сделать полноценный вдох, которой в течение 5 месяцев проводилось лечение по поводу бронхиальной астмы. Только после исследования биоптатов слизистой бронхов и патологических образований, взятых во время бронхоскопии, выделения МБТ в БАЛ был установлен диагноз ТБ бронха. При лечении по I режиму химиотерапии сформировался стеноз бронха II степени, как исход туберкулезного процесса [2].

Обсуждаются вопросы своевременного проведения бронхологического исследования для раннего выявления туберкулезного поражения ТБД, что позволяет получить наиболее оптимистичные результаты при лечении ТБ бронхов и предотвратить развитие клинически значимого осложнения – стеноза крупных воздухоносных путей (трахеи и главных бронхов) [2].

При лечении ТБ бронхов выделяют два основных принципа: уничтожение/подавление размножения МБТ и предотвращение развития наиболее частого осложнения – рубцового стеноза [55, 62].

Лечение ТБ трахеи и бронхов прежде всего осуществляется проведением химиотерапии согласно разработанным режимам. В соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез

у взрослых» (2022) лечение ТБ осуществляется по данным лекарственной чувствительности / лекарственной устойчивости (ЛЧ/ЛУ) МБТ. Разработаны 5 режимов противотуберкулезной химиотерапии: режим для больных ЛЧ ТБ, изониазид-резистентным ТБ, ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, пред-широкой ЛУ (пре-ШЛУ) и широкой ЛУ (ШЛУ) [8].

В литературе нет описанных случаев применения конкретного режима химиотерапии для лечения ТБ бронхов и предотвращения стенозов.

В исследовании Chung H. et al. (2000) проводилось лечение пациентов с ТБ бронхов препаратами: изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол или стрептомицин. Продолжительность лечения составляла 9 месяцев, но могла быть продлена в зависимости от полученных бронхоскопических данных в динамике [29]. Несмотря на назначение адекватной схемы химиотерапии, после завершения курса лечения у 43 из 62 (69,4%) пациентов сохранялся активный ТБ бронхов, и у 22 (51,2%) из них сформировался стеноз бронхов.

Ловачева О.В. и соавт. (2006) проводили сравнительный анализ лечения 46 пациентов с активным ТБ ТБД. Все пациенты принимали от 4 до 7 противотуберкулезных препаратов в зависимости от индивидуальной переносимости и ЛЧ МБТ. В основную группу вошли 24 человека, в контрольную – 22. Пациентам основной группы было проведено 8 сеансов эндобронхиального лазерного облучения слизистой бронхов с использованием терапевтического ультрафиолетового лазера, по одному сеансу еженедельно. Было обнаружено, что у пациентов, которым проводилась лазеротерапия, проявления ТБ бронхов через 8 недель лечения регрессировали достоверно чаще. Так, кашель уменьшился у 87,5 и 59,09% пациентов в основной и контрольной группах, гиперемия слизистой оболочки бронха – у 54,17 и 18,18%, инфильтрация слизистой оболочки бронха – у 95,83 и 63,64%, отсутствие МБТ в материале браш-биопсии определялось у 100 и 86,36% больных соответственно. Кроме того, стеноз бронхов I-II степеней в исходе туберкулезного процесса сформировался у пациентов основной группы в 16,67% случаев, а у пациентов контрольной группы – в 36,36%, и у 9% из них сформировался стеноз III степени [12].

Существуют различные взгляды на эффективность применения глюкокортикостероидов (ГКС) у больных с ТБ бронхов. В исследовании Um S.W et al. (2008) применение системных ГКС в дозе более 30 мг в сутки не влияло на исход туберкулезного процесса в бронхах. Более того,

применение ГКС приводило к более длительному сохранению симптомов по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС [61].

Результаты исследования Мышковой Е.П. и соавт. (2020) показали эффективность применения препарата Гианеб (Hyaneb®) – раствора гиалуроната натрия и натрия хлорида для лечения больных ТБ легких и ТБД с МЛУ/ШЛУ МБТ. В исследовании этих авторов 30 пациентов принимали противотуберкулезную терапию, состоящую из 6 препаратов с обязательным включением в схему внутримышечного введения амикацина. Через 7 дней после начала химиотерапии в схему лечения добавлялись ингаляции через небулайзер препарата Гианеб по 7 мл 2 раза в день (через 2 часа после инъекционного введения противотуберкулезных препаратов утром и через 1 час после ужина) в течение 10 дней подряд с последующим повтором курса через 10 дней. Всего было проведено 40 процедур. По результатам контрольного исследования, наблюдались устранение респираторных симптомов, улучшение и нормализация эндоскопической картины [13].

По данным ряда авторов, использование ингаляций с раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида и изониазида лиофилизата для лечения ТБ бронхов приводит к более быстрому исчезновению симптомов, регрессу туберкулезного процесса в бронхах по данным эндоскопии. Также было отмечено сокращение сроков достижения прекращения бактериовыделения с заживлением полостей распада [16, 19].

Применение методов клапанной бронхоблокации, искусственного пневмоторакса у больных ТБ легких противопоказано при наличии активного туберкулезного поражения ТБД [8].

Отсутствие разработанных оптимальных методов лечения ТБ ТБД способствует развитию частых осложнений в виде рубцовых стенозов и ателектазов. Стеноз трахеи и бронхов является наиболее значимым осложнением ТБ легких и требует своевременной диагностики и лечения [42, 46].

Среди стенозов трахеобронхиального дерева выделяют конусовидные, парусовидные, мембранные (циркулярные). По степени выраженности различают стенозы I, II и III степеней. Для стеноза I степени характерно сужение просвета бронха на одну треть, II степени – на две трети, при стенозе III степени отмечается сужение просвета бронха вплоть до закрытия. Бронхостеноз при ТБ ТБД может развиваться в 60–95% случаев и поражать главные бронхи и трахею [12].

Многие авторы приводят данные о лечении стеноза бронхов с помощью эндоскопических методик: баллонной дилатации с установкой

стента или без нее, лазерной фоторезекции, коагуляции с помощью аргоновой плазмы и криотерапии [22, 24, 30, 43, 49, 57].

Cavaliere S. et al. (1988) получили данные об эффективности применения YAG-лазерной терапии у 6 пациентов с трахеобронхиальным стенозом. Пройодимость бронхов была достигнута не полностью, однако произошло значительное улучшение вентиляционной способности [26].

Для лечения трахеобронхиального стеноза использовали также методы баллонной дилатации. Mondoni M. et al., Shitrit D. et al. при лечении фиброзного процесса с фиксированным стенозом методом баллонной дилатации установили, что этот метод может быть более эффективным, чем у пациентов с активным воспалением или в случае разрушения окружающего хряща [47, 58].

Установка эндобронхиальных стентов является важной частью лечения эндобронхиального стеноза [41]. Стентирование обычно проводится после баллонной дилатации при условии прекращения бактериовыделения. В исследовании Iwamoto Y. et al. (2004) была проанализирована эффективность установки долгосрочных стентов по типу Dumon (как трубчатых, так и Y-образных) у шести пациентов для восстановления проходимости дыхательных путей без осложнений. Также применялся расширяемый металлический стент (Ultraflex). Исследователи отмечали рост грануляционной ткани при применении стента Ultraflex, при применении стентов Dumon роста грануляционной ткани не отмечалось [40].

Low S.Y. et al. (2004) описали быстрое и долгосрочное клиническое выздоровление у 7 из 11 (63,6%) пациентов, которым были установлены стенты Dumon [45].

Подобные результаты получили в своем исследовании Ryu Y.J. et al. (2006). У 75 пациентов с трахеобронхиальным туберкулезным стенозом были установлены силиконовые стенты Dumon и натуральные стенты, которые привели к быстрому уменьшению выраженности симптомов и улучшили функцию легких в 88% случаев. Частыми осложнениями были миграция стента – в 51% случаев, рестеноз – в 40%, образование грануляционных разрастаний – в 49%, мукостаз – в 19% наблюдений [55].

Методика предотвращения рецидива стеноза с помощью местной аппликации митомицина-С на слизистую бронхов была описана несколькими авторами в качестве дополнительного лечения к интервенционным бронхоскопическим процедурам. Исследователи считают, что применение данного метода может способствовать предотвращению повторного стеноза и заменить стентирование [27, 48].

Бронхопластическая хирургия является лучшим методом лечения стриктуры бронхов при неактивном ТБ ТБД. Хирургическое лечение, такое как бронхопластика, может быть рассмотрено, в частности, при рубцовом стенозе, когда переносимость противотуберкулезной химиотерапии плохая [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТБ ТБД является важной проблемой современной фтизиатрии. Официальной статистики по данной нозологии не ведется. Наиболее подверженный ТБ ТБД контингент – это женщины. Кроме того, ТБ бронха часто выявляется у пациентов с ВИЧ-инфекцией и детей, что связано с особенностями течения туберкулезного процесса у данных категорий пациентов. Невозможность проведения искусственного пневмоторакса, клапанной бронхоблокации, а также удлинение сроков лечения пациентов при ТБ ТБД вызывает определенные сложности. Несмотря на внимание исследователей к данному вопросу, четкой стратегии лечения ТБ бронхов до настоящего времени не разработано, но стоит отметить, что ранняя диагностика и раннее назначение адекватной противотуберкулезной химиотерапии важны для предотвращения необратимых последствий вследствие развития стеноза бронхов у пациентов с ТБ ТБД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. М.: Медгиз. 1947, т. 3, 576 с.
2. Агеева Т.С., Волкова Л.И., Мишустина Е.Л., Мишустин С.П. Туберкулез бронхов в общеврачебной практике. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(7):1265-1268.
3. Антипов А.Г., Аралова И.С., Матросов М.В. и др. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ-статуса больных. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;91(9):8-9. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-8-9
4. 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
5. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н. и др. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(11):17-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26

6. Жингель И.П. Туберкулез бронхов – проблемы патогенеза и дифференциальной диагностики. *Лечащий врач*. 2000;(3):81-84.
7. Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Власова Е.Е., Ширшов И.В. Бронхолегочное поражение у ребенка раннего возраста, больного туберкулезом. *Детские инфекции*. 2014;13(4):64-66. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-64-66
8. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». РОФ. 2022, с. 151.
9. Кольникова О.В., Гудова С.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(5):154. DOI: 10.17513/spno.30224
10. Куликова И.Б., Паролина Л.Е., Тестов В.В. и др. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(12):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14
11. Ловачева О.В., Шабалина И.Ю. Туберкулез верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов. *Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей*. 2017. с. 173-181.
12. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Сидорова Н.Ф. и др. Использование эндобронхиального лазерного ультрафиолетового излучения в комплексном лечении туберкулеза бронхов. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006;(12):20-24.
13. Мышкова Е.П., Склюев С.В., Краснов Д.В. и др. Способ лечения туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Патент на изобретение 2727760 С1, 23.07.2020. Заявка № 2019143721 от 23.12.2019.
14. Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы). РИО ЦНИИОИЗ. 2021, 112 с.
15. Пак А.В. Диагностическая ценность бронхоскопии при подозрении на туберкулез бронхов. *Фтизиопульмонология*. 2016;27(1):34-37. DOI: 616-002.5:579.252.55]07
16. Разнатовская Е.Н., Хлыстун В.Н., Грицова Н.А. и др. Эффективность лечения больных химиорезистентным туберкулезом легких при наличии полостей распада в S6 легких и сопутствующей эндобронхиальной патологией с использованием в комплексном лечении изониазид-гидроксиметилхиноксалиндиоксида. *Актуальная инфектология*. 2015;4(9):55-58.
17. Серов О.А., Колпакова Т.А., Краснов В.А. Значение диагностики локальных изменений бронхиального дерева в комплексном обследовании больных туберкулезом легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(1):136-138. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-1-136-138
18. Синицын М.В., Быков С.В., Решетников М.Н. и др. Эндоскопическая диагностика туберкулеза бронхов у больных туберкулезом легких с разным ВИЧ-статусом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(7):28-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-28-33
19. Старшинова А.А. Эффективность комбинированного препарата гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид в лечении туберкулеза бронхов. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(4):30-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34
20. Филиппов В.П. Туберкулез органов дыхания. *Руководство для врачей*. М.: Медицина, 1981, 315 с.
21. Филиппов В.П., Черниченко Н.В. Бронхоскопия при заболеваниях легких. М.: Издательство Бином. 2014, 183 с.
22. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Ловачева О.В. Использование СО2-лазера при эндобронхиальной патологии. *Проблемы туберкулеза*. 1989;(4):33-36.
23. Чернеховская Н.Е., Свистунова А.С., Свистунов Б.Д. и др. Туберкулез трахеи и бронхов. Учебное пособие для врачей. М., 1999, с. 26-27.
24. Шабалина И.Ю. Возможности диагностической и лечебной бронхоскопии в дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания. *Вестник ЦНИИТ. Специальный выпуск*. 2020;(1):165-176. DOI: 10.7868/S2587667820050738
25. Шестерина М.В. Изменения бронхов при туберкулезе легких. М.: Медицина, 1976, 168 с.
26. Cavaliere S., Foccoli P., Farina P.L. Nd:YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest*, 1988;94(1):15-21. DOI: 10.1378/chest.94.1.15
27. Cary C., Jhaji M., Cinicola J. A rare case of stenotic endobronchial tuberculosis of trachea. *Ann Med Surg*, 2015;(4):479-482. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.10.007
28. Chen Q., Huang T., Zou L. et al. Differences in epidemiological and clinical features between adult and pediatric tracheobronchial tuberculosis patients in Southwest China. *Front Public Health*, 2023;11:1225267. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1225267
29. Chung H.S., Lee J.H. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*, 2000;117(2):385-92. DOI: 10.1378/chest.117.2.385
30. Chiang C.Y., Riley L.W. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2005;5(10):629-636. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70240-1
31. Daly J.F., Brown D.S., Lincoln E.M. Endobronchial tuberculosis in children. *Dis Chest The American College of Chest Physicians*, 1952;22(4):380-398. DOI: 10.1378/chest.22.4.380
32. Du Plessis D.G., Warren R., Richardson M. Demonstration of reinfection and reactivation in HIV-negative autopsied cases of secondary tuberculosis: multiresolution genotyping of Mycobacterium tuberculosis utilizing Is6110 and other repetitive element-based dna fingerprinting. *Tuberculosis*, 2001;81:211-220. DOI: 10.1054/tube.2000.0278
33. Fu J., Li J., Liu Z. et al. Sex-Specific Differences in the Clinical Profile Among Patients with Tracheobronchial Tuberculosis: A Hospital-Based Cross-Sectional Study in Shenzhen, China. *Int J Gen Med*, 2022;15:5741-5750. DOI: 10.2147/IJGM.S367070
34. Galy P., Schweiz Z. Tuberculous bronchoceles. *Tuberc Pneumonol*, 1959;(16):16-22.
35. Global Tuberculosis Report 2020. WHO. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 05.12.2022).

36. Global Tuberculosis Report 2021. WHO. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic> (дата обращения: 05.12.2022).
37. Hartung W. Handbuch der Tuberkulose. Thime Verlag, 1982;(1):33-36.
38. Huzly A. Bronchus and tuberculosis from the current viewpoint. *Internist (Berlin)*, 1973;14(3):88-95.
39. Idrees F., Saima K., Muhammad I. Endobronchial tuberculosis presented as multiple endobronchial vesicular lesions. *Asian African Society for Mycobacteriology*, 2015;4(2):154-157. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2015.02.005
40. Iwamoto Y., Miyazawa T., Kurimoto N. et al. Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis. *Chest*, 2004;126 (40):1344-1352. DOI: 10.1378/chest.126.4.1344
41. Jin F., Mu D., Xie Y. et al. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013;145(6):1650-1653. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.042
42. Kashyap S., Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulmonary Medicine*, 2014;1-9. DOI: 10.1155/2014/594806
43. Kashyap S., Mohapatra P.R., Saini V. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2003;45(4):247-256
44. Liu R., Wu Q., Chen X.P. et al. Clinical classification of 288 cases of bronchial tuberculosis based on an expert consensus. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2010;33(12):896-9.
45. Low S.Y., Hsu A., Eng P. Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J*, 2004;24(3):345-7. DOI: 10.1183/09031936.04.00003604
46. Mariotta S., Guidi L., Aquilini M. Airway stenosis after tracheobronchial tuberculosis. *Respir Med*, 1997;91(2):107-110. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90076-7
47. Mondoni M., Repossi A., Carlucci P., Centanni S. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis*, 2017;64:27-37. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.08.008
48. Moon W.K., Im J.G., Yeon K.M., Han M.C. Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease. *AJR Am J Roentgenol*, 1997;169:649-653. DOI: 10.2214/ajr.169.3.9275870
49. Mu D., Nan D., Li W. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis. *Respiration*, 2011;82(3):268-272. DOI: 10.1159/000322142
50. Ozkaya S., Bilgin S., Findik S. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results. *Multidiscip Respir Med*, 2012;7:34. DOI: 10.1186/2049-6958-7-34
51. Pathak V., Shepherd R.W., Shojae S. Tracheobronchial tuberculosis. *Thorac Dis*, 2016;8(12):3818-3825. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.75
52. Paul M., Van den Brande P.M., Van de Mierop F. et al. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Arch Intern Med*, 1990;150(10):2105-2108. DOI: 10.1001/archinte.150.10.2105
53. Qingliang X., Jianxin W. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases. *Eur J Med Res*, 2010;15(7):309-313. DOI: 10.1186/2047-783x-15-7-309
54. Rikimaru T. Endobronchial tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004;2(2):245-251. DOI: 10.1586/14787210.2.2.245
55. Ryu Y.J., Kim H., Yu C.M. et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J*, 2006;28(5):1029-1035. DOI: 10.1183/09031936.00020906
56. Samardziu N. Clinical features of endobronchial tuberculosis. *Vojnosanit Pregl*, 2014;71(2):156-160. DOI: 10.2298/vsp1402156s
57. Shim Y.S. Endobronchial tuberculosis. *Respirology*, 1996;1(2):95-106. DOI: 10.1111/j.1440-1843.1996.tb00017.x
58. Shitrit D., Kuchuk M., Zismanov V. Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010;38(2):198-202. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.056
59. Smart J. Endo-bronchial tuberculosis. *Br J Tuberc Dis Chest*, 1951;45(2):61-8. DOI: 10.1016/s0366-0869(51)80003-0
60. Tong M.C., Van Hasselt C.A. Tuberculous tracheobronchial strictures: clinicopathological features and management with the bronchoscopic carbon dioxide laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1993;250(2):110-114. DOI: 10.1007/BF00179309
61. Um S.W., Yoon Y.S., Lee S.M. Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008;12(1):57-62.
62. Van Rie A., Warren R., Richardson M. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*, 1999;341(16):1174-1179. DOI: 10.1056/NEJM199910143411602
63. Verver S., Warren R.M., Beyers N. et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171(12):1430-1435. DOI: 10.1164/rccm.200409-1200OC
64. WHO. [Интернет]. 2022. <https://www.who.int/ru/news/item/27-10-2022-tuberculosis-deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic> (дата обращения: 10.01.2023).

REFERENCES

1. Abrikosov A.I. Private pathological anatomy. Moscow, Medgis, 1947, 576 p. (In Russ.)
2. Ageeva T.S., Volkova L.I., Mishustina E.L., Mishustin S.P. Endobronchial tuberculosis in general clinical practice. *Fundamentalnyie issledovaniya*, 2014;10(7):1265-1268. (In Russ.)
3. Antipov A.G., Aralova I.S., Matrosov M.V. et al. The comparative analysis of the association between endobronchial tuberculosis and HIV-status of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014;91(9):8-9. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-8-9

4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemic 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
5. Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Muravyev A.N. et al. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis (various localizations) in the Russian Federation: Changes over the 21st century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(11):17-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26
6. Zhingel I.P. Endobronchial TB – the issues of pathogenesis and differential diagnosis. *Lechashchy vrach*, 2000;(3):81-84. (In Russ.)
7. Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Vlasova E.E., Shishov I.V. Bronchopulmonary lesions in an early-age child with TB. *Detskiye infektsii*, 2014;13(4):64-66. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-64-66
8. TB in adults. Clinical recommendations. The Russian Society of Phthisiologists, 2022, 151 p. (In Russ.)
9. Kolnikova O.V., Gudova S.V. The peculiarities of detection of endobronchial TB as a complication of intrathoracic lymph node TB in an elderly patient. *Modern Problems of Science and Education*, 2020;(5):154. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.30224
10. Kulikova I.B., Parolina L.E., Testov V.V. et al. Monitoring of the epidemic situation as a basis for better quality of medical care to people with socially significant diseases in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(12):6-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14
11. Lovacheva O.V., Shabalina I.Yu. TB of the upper respiratory tract, trachea, and bronchi. Pulmonary TB. A manual for physicians, 2017, pp. 173-181. (In Russ.)
12. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Sidorova N.F. et al. The use of endobronchial laser ultraviolet irradiation in the complex treatment for endobronchial TB. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2006;(12):20-24. (In Russ.)
13. Myshkova E.P., Sklyuev S.V., Krasnov D.V. et al. The method of treatment for endobronchial TB in patients with MDR/XDR pulmonary TB. Patent for invention no. 2727760 C1, 23.07.2020. Application no. 2019143721 of 23.12.2019. (In Russ.)
14. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V. et al. Resources and activities of TB organizations of the Russian Federation in 2019–2020 (statistical data). RIO CNII OIZ, 2021, 112 p. (In Russ.)
15. Pak A.V. The diagnostic value of bronchoscopy in suspected endobronchial tuberculosis. *Ftziopulmonologiya*, 2016;27(1):34-37. (In Russ.) DOI: 616-002.5:579.252.55]-07
16. Raznatovskaya E.N., Khlystun V.N., Gritsova N.A. et al. Treatment effectiveness in drug-resistant TB patients with cavities in S6 of the lungs and concomitant endobronchial pathology under the complex treatment containing isoniazid-hydroxymethylquinoloxalindioxide. *Aktualnaya intektologiya*, 2015;4(9):55-58. (In Russ.)
17. Serov O.A., Kolpakova T.A., Krasnov V.A. The role of diagnosis of local changes in the bronchial tree in the complex examination of pulmonary TB patients. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2013;12(1):136–138. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2013-1-136-138
18. Sinitsyn M.V., Bykov S.V., Reshetnikov M.N. et al. Endoscopic diagnostics of endobronchial TB in HIV-positive and HIV-negative patients with pulmonary TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(7):28-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-28-33
19. Starshinova A.A. Effectiveness of the hydroxymethylquinoloxalindioxide + isoniazid combined form in the treatment for endobronchial TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019;97(4):30-34. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-30-34
20. Filippov V.P. Pulmonary TB. A manual for physicians. Moscow, Meditsina, 1981, 315 p. (In Russ.)
21. Filippov V.P., Chernichenko N.V. Bronchoscopy for pulmonary diseases. Moscow, Binom, 2014, 183 p. (In Russ.)
22. Filippov V.P., Lebedev K.M., Lovacheva O.V. Applications of CO2 laser in the treatment for endobronchial diseases. *Problems of Tuberculosis*, 1989;(4):33-36. (In Russ.)
23. Chernekhovskaya N.E., Svistunova A.S., Svistunov B.D. et al. Tracheobronchial TB. An educational manual for physicians. Moscow, 1999, pp. 26-27. (In Russ.)
24. Shabalina I.Yu. The potentials of diagnostic and therapeutic bronchoscopy in the differential diagnosis of pulmonary TB. *CTRI Bulletin, Special Issue*, 2020;(1):165-176. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667820050738
25. Shesterina M.V. Changes in the bronchi in patients with pulmonary TB. Moscow, Meditsina, 1976, 168 p. (In Russ.)
26. Cavaliere S., Foccoli P., Farina P.L. Nd:YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest*, 1988;94(1):15-21. DOI: 10.1378/chest.94.1.15
27. Cary C., Jhaji M., Cinicola J. A rare case of stenotic endobronchial tuberculosis of trachea. *Ann Med Surg*, 2015;(4):479-482. DOI: 10.1016/j.amsu.2015.10.007
28. Chen Q., Huang T., Zou L. et al. Differences in epidemiological and clinical features between adult and pediatric tracheobronchial tuberculosis patients in Southwest China. *Front Public Health*, 2023;11:1225267. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1225267
29. Chung H.S., Lee J.H. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*, 2000;117(2):385-92. DOI: 10.1378/chest.117.2.385
30. Chiang C.Y., Riley L.W. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2005;5(10):629-636. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70240-1
31. Daly J.F., Brown D.S., Lincoln E.M. Endobronchial tuberculosis in children. *Dis Chest The American College of Chest Physicians*, 1952;22(4):380-398. DOI: 10.1378/chest.22.4.380
32. Du Plessis D.G., Warren R., Richardson M. Demonstration of reinfection and reactivation in HIV-negative autopsied cases of secondary tuberculosis: multilesional genotyping of Mycobacterium tuberculosis utilizing Is6110 and other repetitive element-based

- dna fingerprinting. *Tuberculosis*, 2001;81:211-220. DOI: 10.1054/tube.2000.0278
33. Fu J., Li J., Liu Z. et al. Sex-Specific Differences in the Clinical Profile Among Patients with Tracheobronchial Tuberculosis: A Hospital-Based Cross-Sectional Study in Shenzhen, China. *Int J Gen Med*, 2022;15:5741-5750. DOI: 10.2147/IJGM.S367070
34. Galy P. Schweiz Z. Tuberculous bronchoceles. *Tuberc Pneumonol*, 1959;(16):16-22.
35. Global Tuberculosis Report 2020. WHO. [Internet]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (date of access: 05.12.2022).
36. Global Tuberculosis Report 2021. WHO. [Internet]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic> (date of access: 05.12.2022).
37. Hartung W. Handbuch der Tuberkulose. *Thime Verlag*, 1982;(1):33-36.
38. Huzly A. Bronchus and tuberculosis from the current viewpoint. *Internist (Berlin)*, 1973;14(3):88-95.
39. Idrees F., Saima K., Muhammad I. Endobronchial tuberculosis presented as multiple endobronchial vesicular lesions. *Asian African Society for Mycobacteriology*. 2015;4(2):154-157. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2015.02.005
40. Iwamoto Y., Miyazawa T., Kurimoto N. et al. Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis. *Chest*, 2004;126(40):1344-1352. DOI:10.1378/chest.126.4.1344
41. Jin F., Mu D., Xie Y. et al. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013;145(6):1650-1653. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.042
42. Kashyap S., Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulmonary Medicine*, 2014;1-9. DOI: 10.1155/2014/594806
43. Kashyap S., Mohapatra P.R., Saini V. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2003;45(4):247-256
44. Liu R., Wu Q., Chen X.P. et al. Clinical classification of 288 cases of bronchial tuberculosis based on an expert consensus. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2010;33(12):896-9
45. Low S.Y., Hsu A., Eng P. Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J*, 2004;24(3):345-7. DOI: 10.1183/09031936.04.00003604
46. Mariotta S., Guidi L., Aquilini M. Airway stenosis after tracheobronchial tuberculosis. *Respir Med*, 1997;91(2):107-110. DOI: 10.1016/s0954-6111(97)90076-7
47. Mondoni M., Repossi A., Carlucci P., Centanni S. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis*, 2017;64:27-37. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.08.008
48. Moon W.K., Im J.G., Yeon K.M., Han M.C. Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease. *AJR Am J Roentgenol*, 1997;169:649-653. DOI: 10.2214/ajr.169.3.9275870
49. Mu D., Nan D., Li W. Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis. *Respiration*, 2011;82(3):268-272. DOI: 10.1159/000322142
50. Ozkaya S., Bilgin S., Findik S. Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results. *Multidiscip Respir Med*, 2012;7:34. DOI: 10.1186/2049-6958-7-34
51. Pathak V., Shepherd R.W., Shojaae S. Tracheobronchial tuberculosis. *Thorac Dis*, 2016;8(12):3818-3825. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.75
52. Paul M., Van den Brande P.M., Van de Mierop F. et al. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Arch Intern Med*, 1990;150(10):2105-2108. DOI: 10.1001/archinte.150.10.2105
53. Qingliang X., Jianxin W. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases. *Eur J Med Res*, 2010;15(7):309-313. DOI: 10.1186/2047-783x-15-7-309
54. Rikimaru T. Endobronchial tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004;2(2):245-251. DOI: 10.1586/14787210.2.2.245
55. Ryu Y.J., Kim H., Yu C.M. et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J*, 2006;28(5):1029-1035. DOI:10.1183/09031936.00020906
56. Samardziu N. Clinical features of endobronchial tuberculosis. *Vojnosanit Pregl*, 2014;71(2):156-160. DOI: 10.2298/vsp1402156s
57. Shim Y.S. Endobronchial tuberculosis. *Respirology*, 1996;1(2):95-106. DOI: 10.1111/j.1440-1843.1996.tb00017.x
58. Shitrit D., Kuchuk M., Zismanov V. Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010;38(2):198-202. DOI:10.1016/j.ejcts.2009.11.056
59. Smart J. Endo-bronchial tuberculosis. *Br J Tuberc Dis Chest*, 1951;45(2):61-8. DOI: 10.1016/s0366-0869(51)80003-0
60. Tong M.C., Van Hasselt C.A. Tuberculous tracheobronchial strictures: clinicopathological features and management with the bronchoscopic carbon dioxide laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1993;250(2):110-114. DOI: 10.1007/BF00179309
61. Um S.W., Yoon Y.S., Lee S.M. Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008;12(1):57-62.
62. Van Rie A., Warren R., Richardson M. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*, 1999;341(16):1174-1179. DOI:10.1056/NEJM199910143411602
63. Verver S., Warren R.M., Beyers N. et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171(12):1430-1435. DOI: 10.1164/rccm.200409-1200OC
64. WHO. [Internet]. 2022. <https://www.who.int/ru/news/item/27-10-2022-tuberculosis-deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic> (date of access: 10.01.2023).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Маликова Ольга Геннадьевна – младший научный сотрудник, отдел фтизиатрии

Тел.: +7 (977) 726-98-80

E-mail: olya.malikova.94@mail.ru

Чумоватов Никита Владимирович – аспирант, отдел фтизиатрии

Тел.: +7 (903) 624-34-82

E-mail: Necro5412@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

117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии, лечебный факультет ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Тел.: +7 (903) 118-48-18

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

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

ФГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Эргешов Атаджан Эргешович – член-корр. РАН, д.м.н, профессор, директор ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГОУ ВО «МГМСУ им. 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

Olga G. Malikova, Junior Researcher, Phthisiology Department

Tel.: +7 (977) 726-98-80

E-mail: olya.malikova.94@mail.ru

Nikita V. Chumovатов, Postgraduate, Phthisiology Department

Tel.: +7 (903) 624-34-82

E-mail: Necro5412@mail.ru

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov St., 117513, Moscow, Russia

Oksana G. Komissarova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research and Treatment, Central TB Research Institute; Professor, Phthisiology Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Tel.: +7 (903) 118-48-18

E-mail: oksana.komissarova.72@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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, 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

Оригинальные статьи

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. tuberculosis* ГЕНОТИПИЧЕСКИМ И ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

© 2023 г. Петрова Л.В.¹, Севастьянова Э.В.², Ларионова Е.Е.², Смирнова Т.Г.²

¹ ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Йошкар-Ола, Россия

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

Поступила 21.06.2023

Проведен сравнительный анализ результатов определения устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам первого ряда, полученных различными методами исследования. В Республике Марий Эл протестированы выделенные от больных туберкулезом образцы диагностического материала и полученные из них культуры *M. tuberculosis*.

Установлено, что расхождения в результатах тестирования устойчивости к изониазиду, полученных генотипическим и фенотипическими методами, не превышали 4%, к рифампицину – 3,9%. При этом в большинстве случаев отмечалось отсутствие мутаций, ассоциированных с резистентностью к изониазиду и рифампицину, при наличии фенотипической устойчивости. Однако расхождения в результатах между генотипическим и различными фенотипическими методами имели место не только для *M. tuberculosis*, протестированных генотипическим методом, как чувствительные, но и для *M. tuberculosis*, протестированных генотипическим методом, как лекарственно-устойчивые.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, тестирование лекарственной чувствительности, генотипический и фенотипический методы, расхождение результатов резистентности, алгоритм диагностики.

Работа выполнена в рамках темы НИР № 122041100246-3 «Межвидовой и внутривидовой полиморфизм микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом на фоне специфической терапии».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-23-28

Original Articles

GENOTYPIC AND PHENOTYPIC COMPARISON OF DRUG RESISTANCE PROFILES OF *M. tuberculosis* ISOLATES

Petrova L.V.¹, Sevastyanova E.V.², Larionova E.E.², Smirnova T.G.²

¹ Republican TB Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia

² Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 21.06.2023

We conducted a comparative analysis of drug resistance of *M. tuberculosis* isolates to first-line TB drugs. The diagnostic samples and cultures of *M. tuberculosis* from TB patients were tested in the Mari El Republic.

It was established that the divergence between genotypic and phenotypic isoniazid resistance did not exceed 4%, and rifampicin resistance – 3.9%. In most cases there was lack of mutations associated with resistance to isoniazid or rifampicin in the presence of phenotypic resistance. However, the divergence between results obtained by genotypic and different phenotypic methods was not only seen for *M. tuberculosis* isolates genotypically referred to sensitive, but also for *M. tuberculosis* isolates genotypically referred to resistant.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility testing, genotypic and phenotypic methods, divergence between resistance results, algorithm for diagnosis.

The study was conducted under research topic no. 122041100246-3: “Interspecies and intraspecies polymorphism of mycobacteria from patients with TB or non-tuberculous mycobacterial disease on specific therapy”.

ВВЕДЕНИЕ

Все современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза (ТБ) включают в себя как генотипические, так и фенотипические методы тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Применение какого-либо генотипического метода исследования позволяет в очень короткие сроки получить результаты ТЛЧ МБТ и быстро назначить больному соответствующую схему химиотерапии, которая при необходимости корректируется по результатам, получаемым впоследствии с помощью фенотипических методов [1–5].

Использование в диагностическом алгоритме комплекса генотипических и фенотипических методов обусловлено в том числе тем, что между ними имеют место некоторые расхождения в получаемых результатах исследования. Существует ряд причин, по которым результаты определения лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ генотипическими и фенотипическими методами могут различаться [1]. Для минимизации расхождений в результатах определения ЛУ МБТ, получаемых генотипическими и фенотипическими методами, ВОЗ в 2021 г. приняла решение пересмотреть рекомендации по критическим концентрациям (критическая концентрация – наименьшая концентрация противотуберкулезных препаратов (ПТП) *in vitro*, ингибирующая рост 99% фенотипически дикого типа изолята *Mycobacterium tuberculosis complex*) к изониазиду и рифампицину [6]. Таким образом, исследования по сопоставлению результатов устойчивости МБТ к ПТП первого ряда, получаемых разными методами, сохраняют свою актуальность.

В настоящее время «золотым» стандартом ТЛЧ является фенотипический метод пропорций на жидкой среде (ЖС) в автоматизированной системе ВАСТЕС MIGT 960. Однако ряд лабораторий России по экономическим причинам продолжает использовать для определения устойчивости к ПТП первого ряда фенотипический метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде (ППС) Левенштейна–Йенсена. Отметим, что согласно последним клиническим рекомендациям по туберкулезу, определять чувствительность МБТ к ПТП второго ряда следует только методом пропорций [4], однако ТЛЧ к препаратам первого ряда допускается осуществлять как методом пропорций, так и методом абсолютных концентраций. Между этими двумя фенотипическими методами также существуют расхождения результатов ТЛЧ, что еще раз указывает на актуальность изучаемой проблемы.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов определения устойчивости МБТ к ПТП первого ряда, полученных разными методами исследования. Оценить необходимость использования в диагностическом алгоритме комплекса различных методов ТЛЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 706 образцов диагностического материала, взятых у больных ТБ в Республике Марий Эл, имевших положительный результат на наличие ДНК МБТ, и полученные из них культуры *M. tuberculosis*.

Образцы материала подвергали предпосевной обработке с применением NALC-NaOH. Полученный осадок использовали для выделения ДНК МБТ и определения мутаций, ассоциированных с ЛУ, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Параллельно осуществляли посев осадка на ЖС Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе ВАСТЕС MIGT 960 и на ППС Левенштейна–Йенсена и Финна-II. Выросшие культуры МБТ подвергали ТЛЧ фенотипическими методами.

Выделение ДНК МБТ из образцов проводили набором реагентов «Амплитуб-РВ», комплект № 1 («Синтол», Россия). Выявление мутаций, ассоциированных с резистентностью к изониазиду и рифампицину, осуществляли с использованием наборов реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ» («Синтол», Россия).

ТЛЧ на ЖС Middlebrook 7H9 проводили методом пропорций в автоматизированной системе ВАСТЕС MIGT 960 согласно протоколу, предусмотренному методикой. ТЛЧ на ППС Левенштейна–Йенсена проводили методом абсолютных концентраций, согласно методике, прописанной в Приказе МЗ РФ от 2003 г. № 109.

Результаты определения ЛУ МБТ, полученные разными методами исследования из одного образца, сравнивали между собой, оценивая степень их совпадения. Все полученные данные обработаны методами статистики с помощью программы Statgraphics Plus 5.0. Значимость различий между параметрами оценивалась с помощью критериев Мак-Немара с поправкой Йетса ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально проведен сравнительный анализ результатов определения чувствительности МБТ к ПТП первого ряда, полученных двумя

фенотипическими методами – методом пропорций в системе BACTEC M1GT 960 на ЖС и методом абсолютных концентраций на ППС, выполненными параллельно для 706 штаммов МБТ, 598 из которых были выделены на ЖС и 108 – на ППС. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сопоставление результатов определения лекарственной чувствительности 706 штаммов *M. tuberculosis*, полученных методом пропорций на жидкой среде Middlebrook 7H9 в системе BACTEC M1GT 960 и методом абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна–Йенсена

Table 1. Comparison of drug susceptibility testing results of 706 *M. tuberculosis* strains obtained by the proportion method on Middlebrook 7H9 liquid medium in the BACTEC M1GT 960 system and by the absolute concentration method on solid Lewenstein–Jensen medium

| Препарат | Число штаммов МБТ | | | |
|--------------|------------------------|-------|-------------------------|------|
| | Совпадение результатов | | Расхождение результатов | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Изониазид | 698 | 98,87 | 8 | 1,13 |
| Рифампицин | 702 | 99,43 | 4 | 0,57 |
| Стрептомицин | 696 | 98,58 | 10 | 1,42 |
| Этамбутол | 675 | 95,61 | 31 | 4,39 |

Из представленных данных следует, что, за исключением этамбутола, процент совпадения результатов ТЛЧ МБТ к ПТП первого ряда очень высокий, особенно для рифампицина – 99,4%.

Далее был проведен сравнительный анализ результатов определения устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину, полученных одновременно тремя различными методами – выше-

указанными фенотипическими и генотипическим (метод ПЦР-РВ). Выявление мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, выполнили из 700 образцов диагностического материала. Из этих же образцов были проведены посевы на ЖС и ППС, и в дальнейшем было выполнено ТЛЧ полученных культур фенотипическими методами. Результаты представлены в табл. 2.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что в целом процент совпадения результатов определения резистентности МБТ к изониазиду и рифампицину, полученных разными методами, высокий.

Отмечено, что процент совпадения результатов определения ЛУ МБТ был чуть выше для методов ПЦР-РВ и абсолютных концентраций на ППС, чем для методов ПЦР-РВ и пропорций на ЖС. Однако статистические расчеты показали, что разница в расхождениях результатов между генотипическим методом в сравнении с фенотипическим на ППС и генотипическим методом в сравнении с фенотипическим на ЖС недостоверна ($p > 0,05$).

Анализ характера расхождения результатов ЛУ МБТ, полученных генотипическим методом ПЦР-РВ и фенотипическими методами, показал, что в большинстве случаев отмечалось отсутствие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, при наличии фенотипической устойчивости (табл. 3).

Так, для изониазида в 20 (90,9%) из 22 случаев с расхождениями результатов, мутации, ассоциированные с ЛУ МБТ, не были выявлены методом ПЦР-РВ при выявлении фенотипической ЛУ МБТ на ППС и, аналогично, в 24 (85,7%) из 28 случаев не было обнаружено мутаций при выявлении ЛУ МБТ на ЖС.

Таблица 2. Совпадение результатов тестирования устойчивости *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину различными методами исследования, выполненными из одного образца диагностического материала

Table 2. Concordance of *M. tuberculosis* resistance testing results to isoniazid and rifampicin by different testing methods performed from one sample of the diagnostic material

| Препарат | Всего (n = 700) | | | | | | Число совпадений результатов | | | | Число расхождений результатов | |
|------------|-----------------|------|------|------|------|------|------------------------------|-------|-------------|-------|-------------------------------|-------------|
| | ПЦР-РВ | | ППС | | ЖС | | ПЦР-РВ и ППС | | ПЦР-РВ и ЖС | | ПЦР-РВ и ППС | ПЦР-РВ и ЖС |
| | чув. | уст. | чув. | уст. | чув. | уст. | абс. | % | абс. | % | абс. | абс. |
| Изониазид | 453 | 247 | 435 | 265 | 433 | 267 | 678 | 96,86 | 672 | 96,00 | 22 | 28 |
| Рифампицин | 542 | 158 | 532 | 168 | 533 | 167 | 674 | 96,29 | 673 | 96,14 | 26 | 27 |

ПЦР-РВ – полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени, ППС – плотная питательная среда, ЖС – жидкая среда

RT PCR – real-time polymerase-chain reaction, SM – solid media, LM – liquid media

Таблица 3. Характер расхождения результатов тестирования лекарственной устойчивости МБТ, полученных методом ПЦР-РВ, в сравнении с методом абсолютных концентраций на ППС и методом пропорций на ЖС

Table 3. Pattern of discrepancy in the results of drug resistance testing of MBTs obtained by PCR-RT method in comparison with the method of absolute concentrations on solid media and the method of proportions on liquid media

| Препарат | ПЦР-РВ | | ППС | | Всего расхождений | | ПЦР-РВ | | ЖС | | Всего расхождений | |
|------------|--------|------|------|------|-------------------|------|--------|------|------|------|-------------------|------|
| | чув. | уст. | чув. | уст. | абс. | % | чув. | уст. | чув. | уст. | абс. | % |
| Изониазид | 20 | 2 | 2 | 20 | 22 | 3,14 | 24 | 4 | 4 | 24 | 28 | 4,00 |
| Рифампицин | 18 | 8 | 8 | 18 | 26 | 3,71 | 18 | 9 | 9 | 18 | 27 | 3,86 |

ПЦР-РВ – полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени, ППС – плотная питательная среда, ЖС – жидкая среда

RT PCR – real-time polymerase-chain reaction, SM – solid media, LM – liquid media

Для рифампицина мутации не обнаружены в 18 из 26 (69,2%) случаев при наличии ЛУ МБТ на ППС, и в 18 из 27 (66,7%) – при наличии ЛУ МБТ на ЖС.

Скорее всего, указанные факты объясняются наличием достаточно редко встречающихся мутаций у данных штаммов МБТ, выявление которых не предусмотрено использовавшимися тест-системами (редкие случаи устойчивости, вызванные мутациями, произошедшими за пределами «горячей точки» гена).

Было также отмечено, что расхождения в результатах между генотипическим методом ПЦР-РВ и различными фенотипическими методами имели место не только для МБТ, протестированных методом ПЦР-РВ, как чувствительные, но также и для МБТ, протестированных методом ПЦР-РВ, как устойчивые. Эти случаи можно объяснить, в частности, тем, что генотипическим методом могут быть выявлены редкие или спорные мутации, обуславливающие наличие резистентности низкого уровня, которая может оставаться недиагностированной при использовании фенотипических методов ТЛЧ.

Проведен анализ частоты встречаемости различных видов мутаций, выявленных генотипическим методом ПЦР-РВ в тех случаях, когда штамм МБТ определялся фенотипическими методами ТЛЧ как чувствительный. Установлено, что у фенотипически чувствительных к изониазиду штаммов встречались мутации двух видов: *inhA_C(-15)T* (23% случаев) и *katG 315_Ser-Thr2* (77% случаев). У фенотипически чувствительных к рифампицину штаммов встречались следующие мутации: *rpoB 516_Asp-Val*, *rpoB 516_Asp-Tyr*, *rpoB 526_His-Pro*, *rpoB 526_His-Leu*, *rpoB 531_Ser-Leu*, *rpoB 533_Leu-Pro*. При этом наиболее часто встречались мутации в гене *rpoB 533* с заменой Leu-Pro (57% случаев) и мутации в гене *rpoB 526* с заменой His-Leu (17% случаев); остальные мутации были единичными. Следует отметить, что

в целом среди всех имевшихся вариантов мутаций, выявленных при исследовании 700 образцов диагностического материала, указанные выше типы мутаций встречались редко, за исключением мутации *rpoB 531_Ser-Leu*.

Подводя итоги исследования, отметим, что в любом случае при наличии расхождений в результатах ЛУ МБТ, полученных генотипическим и фенотипическим методами, необходимо исключить присутствие лабораторных ошибок при выполнении каждого из методов.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что генотипический метод ПЦР-РВ, будучи высокочувствительным и высокоспецифичным для определения мутаций, ассоциированных с ЛУ, должен быть включен в диагностический алгоритм для получения быстрых и точных данных по резистентности МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину. Однако впоследствии при получении культуры МБТ методом ПЦР-РВ следует обязательно продублировать фенотипическим методом ТЛЧ, преимущественно методом пропорций на ЖС в системе ВАСТЕС MGIT 960, так как этот метод максимально стандартизован и автоматизирован и является «золотым» стандартом для ТЛЧ МБТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены определенные расхождения в результатах определения устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину, полученных разными методами тестирования. Показана необходимость одновременного параллельного применения в клинической практике для определения спектра ЛУ МБТ как генотипического, так и фенотипического методов исследования.

Анализ характера расхождения результатов ТЛУ МБТ генотипическим методом ПЦР-РВ и классическими фенотипическими методами

показал, что в большинстве случаев отмечалось отсутствие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, при наличии фенотипической устойчивости. Однако расхождения в результатах между генотипическим методом ПЦР-РВ и различными фенотипическими методами имели место не только для МБТ, протестированных генотипическим методом как чувствительные, но и для МБТ, протестированных генотипическим методом как лекарственно-устойчивые. При этом обычно наблюдалось наличие редких мутаций, которые, как правило, имели место в таких случаях.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что генотипический метод определения мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ, необходим для быстрого получения результатов устойчивости МБТ к ключевым ПТП, что позволит врачу в самом начале лечения назначить больному адекватную схему химиотерапии. Однако в дальнейшем, при получении культуры МБТ, генотипический метод должен быть обязательно продублирован фенотипическим методом ТЛЧ, по результатам которого, при необходимости, будет скорректирована схема лечения.

Что касается исследований чувствительности МБТ к ПТП первого ряда различными фенотипическими методами, установлено, что, за исключением результатов резистентности к этамбутолу, процент совпадения получаемых результатов методом абсолютных концентраций на ППС и методом пропорций на ЖС очень высокий. Таким образом, эти методы могут быть в различных вариантах включены в региональный диагностический алгоритм в зависимости от имеющихся условий и возможностей в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»
424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Больничная, д. 22

Петрова Людмила Витальевна – зав. бактериологической лабораторией
Тел.: +7 (8362) 45-88-64
E-mail: lvps@bk.ru

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

Севастьянова Элина Викторовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник, отдел микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

2. Приказ МЗ РФ «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» от 29.12.14 № 951.
3. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(7):11-17.
4. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2022, 151 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М.: РОФ. 2015, 35 с.
6. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). WHO, 2021, 107 p.

REFERENCES

1. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid diagnostic technologies. WHO/EURO, 2017, 29 p. (In Russ.) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1
2. Order No. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 on approving practical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. (In Russ.)
3. Sevastyanova E.V., Chernousova L.N. The current algorithms for microbiology diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(7):11-17. (In Russ.)
4. TB in adults. Clinical recommendations. 2022, 151 p. (In Russ.)
5. Federal clinical recommendations on organization and implementation of microbiological and molecular genetic diagnostics of TB. The Russian Society of Phthisiologists. Moscow, 35 p. (In Russ.)
6. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). WHO, 2021, 107 p.

Ларионова Елена Евгеньевна – к.б.н., старший научный сотрудник, отдел микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. отделом микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Republican TB Dispensary
22, Bolnichnaya St., 424037, Yoshkar-Ola, the Mari El Republic, Russia

Ludmila V. Petrova, Head, Bacteriology Laboratory
Tel.: +7 (8362) 45-88-64
E-mail: lvps@bk.ru

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

Elina V. Sevastyanova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: elinasev@yandex.ru

Elena E. Larionova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Tatyana G. Smirnova, Candidate of Medical Sciences, Head, Microbiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: s_tatka@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕРИФИКАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ВНЕЛЕГОЧНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

© 2023 г. Карпина Н.Л., Колесникова М.А., Шабалина И.Ю., Гордеева О.М., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е.

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

Поступила 18.06.2023

Цель исследования: провести анализ эффективности алгоритма верификации туберкулеза (ТБ) органов дыхания и структуры клинических форм ТБ органов дыхания у больных со злокачественными образованиями внелегочной и легочной локализаций. **Материалы и методы.** В когортное ретроспективное исследование включено 126 пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО), которым по результатам исследования мокроты (I этап), материала бронхобиопсий (II этап) и хирургических диагностических вмешательств (III этап) был верифицирован диагноз активного ТБ или остаточных посттуберкулезных изменений (ОПТИ) и других заболеваний легких. **Результаты.** Эффективность верификации диагноза после 3 этапов составила 96%. Диагноз ТБ установлен значимо чаще – в 40,5% случаев ($p < 0,001$), чем саркоидные реакции – 11,1%, метастазы в легкие – 15,1%, впервые выявленные ЗНО в сочетании с ТБ – 6,3%, бронхоэктазы – 27%. Первый этап верификации диагноза был эффективен у 30,9% обследованных, II этап – у 61,6%, III этап – у 100%. У 51 пациента с ТБ преобладали внелегочные ЗНО – 84,3% по сравнению с ЗНО легочной локализации – 15,7% ($p = 0,001$), наиболее часто наблюдались рак молочной железы – 25,4%, гастроинтестинальные ЗНО – 15,7%. У 60,8% пациентов ТБ был выявлен в период полной/неполной ремиссии ЗНО, у 21,5% – при впервые выявленном сочетании ЗНО и ТБ, у 17,6% – при рецидиве ЗНО ($p < 0,001$). Активный ТБ был диагностирован в 60,8% случаев, ОПТИ – в 39,2% ($p < 0,05$). Выявлено преобладание частоты инфильтративного ТБ легких – 25,8% и ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 25,8% по сравнению с другими формами ТБ легких ($p < 0,05$). Выявление ДНК возбудителя ТБ молекулярно-генетическими методами (МГМ) достигалось чаще – в 77,4% наблюдений, чем кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) методом люминесцентной микроскопии – в 58,1% или микобактерий ТБ (МБТ) культуральным методом – в 38,7% наблюдений ($p < 0,05$). В 67,9% были получены данные теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ). ТБ был вызван лекарственно-чувствительными (ЛЧ) МБТ в 68,4% случаев – чаще, чем лекарственно-устойчивыми (ЛУ) МБТ (31,6%), ($p < 0,05$). Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) была выявлена в 15,7%, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – в 5,2%, поли-монорезистентность – по 5,2% случаев. **Заключение.** Среди пациентов с ЗНО активный ТБ органов дыхания чаще выявляется в период ремиссии ЗНО, в 2/3 наблюдений подтверждается обнаружением возбудителя в биообразцах мокроты и бронхобиопсий, преимущественно посредством использования МГМ, в 2/3 случаев была сохранена ЛЧ возбудителя туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, злокачественные новообразования, диагностика, молекулярно-генетические методы, мокрота, материал бронхоскопии.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-29-38

EFFECTIVENESS OF PULMONARY TB VERIFICATION IN PATIENTS WITH EXTRAPULMONARY OR PULMONARY MALIGNANCIES

Karpina N.L., Kolesnikova M.A., Shabalina I.Yu., Gordееva O.M., Smirnova T.G., Larionova E.E.

Central TB Research Institute, Moscow, Russia

Submitted as of 18.06.2023

Aim: to analyze effectiveness of the algorithm for verification of pulmonary TB and the structure of clinical forms of pulmonary TB in patients with malignancies of extrapulmonary or pulmonary localizations. **Materials and methods.** A cohort retrospective study included 126 patients with malignancies and the diagnosis of active TB or residual post-TB changes or other lung diseases verified by sputum studies (stage 1), bronchoscopy (stage 2), and diagnostic surgery (stage 3).

Results. The effectiveness of diagnosis verification based on three stages was 96%. The diagnosis of TB was significantly more frequent – in 40.5% ($p < 0.001$) than sarcoid reactions – 11.1%, metastatic tumors in the lungs – 15.1%, newly detected malignancies with comorbid TB – 6.3%, or bronchiectasis – 27% of cases. Stage 1 was effective for diagnosis verification in 30.9%, stage 2 – 61.6%, and stage 3 – 100% of cases. In 51 TB patients extrapulmonary malignancies prevailed – 84.3% vs lung cancer – 15.7% ($p = 0.001$); the most common were breast cancer (25.4%) and gastrointestinal cancer (15.7%). In 60.8% of cases TB was detected during complete/incomplete remission of cancer, in 21.5% – during new detection of cancer/TB comorbidity, in 17.6% – during cancer recurrence ($p < 0.001$). Active TB was diagnosed in 60.8%, residual post-TB changes – 39.2% of cases ($p < 0.05$). We established the prevalence of infiltrative pulmonary TB (25.8%) and intrathoracic lymph node TB (25.8%) vs other forms of pulmonary TB ($p < 0.05$). The detection of *M. tuberculosis* (MTB) DNA by molecular genetic methods was higher (77.4% of observations) than the detection of AFB by luminescent microscopy (58.1%) or MTB by cultural methods (38.7%) ($p < 0.05$). We obtained results of drug susceptibility testing in 67.9% of cases. TB was caused by drug susceptible MTB in 68.4% and drug resistant MTB – 31.6% of cases ($p < 0.05$). Extensive drug resistance was determined in 15.7%, multiple drug resistance – 5.2%, and poly/monoresistance – 5.2% of cases. **Conclusion.** Among patients with malignancies, pulmonary TB was commonly detected during cancer remission; in two thirds of observations TB was confirmed by detection of MTB in sputum samples and bronchobiopsies, predominantly by molecular genetic methods; two thirds of cases had drug susceptible TB.

Keywords: TB, malignancies, diagnostics, molecular genetic methods, sputum, bronchobiopsy.

The article was prepared under research topic no. 122041200022-2: "Tuberculosis and pulmonary diseases – modern multimodal diagnosis and rehabilitation in patients with comorbidities".

ВВЕДЕНИЕ

ТБ и рак легкого (РЛ) представляют собой проблемы, тесно связанные друг с другом. ТБ рассматривается как фактор риска развития РЛ. Частота выявления РЛ у больных ТБ в 4,5–7 раз выше, чем в общей популяции, и, по данным ряда авторов, колеблется от 0,4 до 8,2% [9]. Выявляемость ОПТИ и активного ТБ у больных РЛ составляет 2–5% [9]. Трудности возникают и при дифференциальной диагностике ТБ и РЛ, поскольку оба заболевания имеют схожие клинико-рентгенологические проявления.

В течение последних лет в России отмечается устойчивая положительная динамика в снижении заболеваемости ТБ, которая в 2015 г. составляла 57,7, а в 2021 г. – 31,1 на 100 000 населения [3]. В настоящее время отмечается рост распространенности ЗНО. Так, в 2021 г. в Российской Федерации впервые выявлено 580 415 случаев ЗНО. Рост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4%. На конец 2021 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 940 529 пациентов (2020 г. – 3 973 295). Совокупный показатель распространенности составил 2 690,5 на 100 000 населения [3]. Диагноз ЗНО был подтвержден морфологически в 95,2% случаев (2011 г. – 85,8%), наиболее низкий удельный вес морфологической верификации диагноза наблюдался при опухолях поджелудочной железы (75,8%), печени (77,5%), трахеи, бронхов и легкого (86,7%) [3].

Каждое фоновое заболевание вносит свою специфику в течение туберкулезного процесса, при этом заболевания оказывают отягощающее воздействие, что делает ТБ длительное время

неузнаваемым, поздно диагностируемым. Среди причин прогрессирования, отрицательной динамики туберкулезного процесса, неэффективности лечения больных ТБ наряду с уклонением от лечения и несистематическим приемом противотуберкулезных препаратов (ПТП), ЛУ МБТ следует выделить наличие сопутствующих фоновых заболеваний, их обострения в период химиотерапии ТБ [6].

Цель исследования: провести анализ эффективности алгоритма верификации диагноза ТБ органов дыхания, а также структуры клинических форм ТБ органов дыхания у больных с ЗНО внелегочной и легочной локализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2019 по 2023 г. на базе Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» обследованы 126 пациентов с верифицированным диагнозом ЗНО внелегочной и легочной локализаций. Пациенты обращались за консультацией при подозрении на ТБ органов дыхания.

Критерии включения в исследование: пациенты с верифицированным диагнозом ЗНО внелегочной или легочной локализаций и изменениями в легких и/или ВГЛУ, требующими дифференциальной диагностики с ТБ, в возрасте 18 лет и старше.

Критерии невключения в исследование: наличие ВИЧ-инфекции, психических, венерических заболеваний.

Тип исследования: ретроспективное когортное открытое.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ТБ

I этап. Выявление групповой или нозологической принадлежности легочного процесса на основании клинико-лабораторного и рентгенологического обследований:

1) сбор жалоб, изучение анамнеза жизни, анамнеза бронхолегочного заболевания, сопутствующих заболеваний, осмотр и физикальное обследование пациентов;

2) анализ данных лабораторных методов обследования (клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови);

3) анализ рентгенологического архива (рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК), мультиспиральные компьютерные томограммы (МСКТ) ОГК);

4) иммунодиагностика ТБ: кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР);

5) микробиологические и молекулярно-генетические исследования мокроты для выявления КУМ методом люминесцентной микроскопии, микобактерий ТБ (МБТ) культуральными методами (посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960, посев на плотные питательные среды), ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), определение ЛЧ МБТ методом пропорций, выявление мутаций в геноме МБТ, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам.

II этап. Бронхологическое обследование. Пациентам, которым не удалось поставить диагноз на основании результатов перечисленных методов обследования, выполняли бронхологическое обследование, которое включало: бронхоскопию с комплексом биопсий (бронхиальный смыв, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биопсия, трансbronхиальная биопсия легких, пункционная биопсия ВГЛУ под контролем эндосонографии, навигационная трансbronхиальная биопсия легкого). Полученные биообразцы направлялись для микробиологических, МГМ исследований, перечисленных выше, а также для цитологического и гистологического исследований.

III этап. Лечебно-диагностические операции. Пациентам, которым не удалось поставить диагноз на основании результатов исследования биообразцов, полученных при бронхологическом обследовании, выполняли лечебно-диагностические операции – видеоторакоскопические

(ВАТС) резекции легких. Операционный материал направляли на цитологическое, гистологическое и микробиологические исследования, перечисленные выше.

Статистическая обработка данных: для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение $m \pm s$. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость была зафиксирована на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica.10 и SAS JMP.11.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам, включенным в исследование, были проведены исследования в соответствии с этапами (табл. 1).

В результате выполнения I этапа алгоритма верификации заболеваний органов дыхания диагноз был верифицирован у 39 из 126 пациентов (30,9%).

Обследование по программе II этапа алгоритма верификации диагноза заболеваний органов дыхания требовалось провести 77 из 126 пациентов. У 4 пациентов были выявлены противопоказания к проведению малоинвазивных исследований, в связи с чем на II этапе были обследованы 73 человека из 126 (57,9%). По результатам проведения II этапа у 45 из 73 больных (61,6%) был верифицирован диагноз заболевания органов дыхания.

Таким образом, на амбулаторном этапе обследования (I и II этапы алгоритма верификации диагноза) природа заболеваний органов дыхания была установлена у 66,7% (84 из 126) обследованных. Остальным 37 из 126 пациентов (29,4%) потребовалась госпитализация в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» для выполнения диагностических операций.

В целом различные виды бронхобиопсий и диагностические операции были выполнены 110 пациентам из 126 (87,3%). По результатам выполнения трех этапов алгоритма верификации диагноза, эффективность диагностики составила 96% (у 121 из 126 обследованных).

Ретроспективный анализ результатов проведенного 3-этапного обследования пациентов с ЗНО и изменениями в легких неуточненного генеза показал преобладание ТБ легких – 51 пациент из 126 (40,5%) по сравнению с дру-

Таблица 1. Этапы верификации заболеваний органов дыхания у пациентов с ЗНО**Table 1.** The diagnostics steps of verification pulmonary diseases in patients with malignant neoplasms

| Этапы верификации диагноза заболеваний органов дыхания | Всего обследовано пациентов на данном этапе диагностики абс. (%) | Эффективность каждого этапа обследования. Число пациентов с верифицированным диагнозом абс. (%) |
|---|--|---|
| I | 126 из 126 (100) | 39 из 126 (30,9) |
| II | 73 из 126 (57,9) | 45 из 73 (61,6) |
| Результативность I и II этапов амбулаторного обследования | | 84 из 126 (66,7) |
| III | 37 из 126 (29,4) в условиях стационара | 37 из 37 (100,0) |
| Результативность 3 этапов обследования | | 121 из 126 (96) |

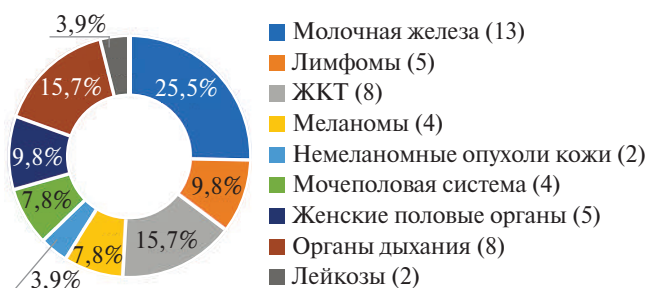
гими верифицированными заболеваниями органов дыхания: саркоидоз / саркоидная реакция – 14 из 126 (11,1%) больных ($p < 0,001$; $\chi^2 = 28,382$); метастазы в легких – 19 из 126 (15,1%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 20,255$); ЗНО легких (впервые выявленные в сочетании с ТБ) – 8 из 126 (6,3%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 40,919$); бронхоэктазы – 34 из 126 больных (27,0%) ($p = 0,024$; $\chi^2 = 5,131$).

Среди пациентов с ЗНО в сочетании с ТБ преобладали женщины – 33 из 51 (64,7%), мужчин было 18 (35,3%) ($p = 0,003$; $\chi^2 = 8,824$). Возраст пациентов варьировал от 18 до 84 лет и в среднем составил $58,3 \pm 11,2$ лет (95% ДИ (55,23; 61,37)).

Проведенный анализ системно-органной локализации ЗНО у пациентов с верифицированным диагнозом ТБ легких показал преобладание ЗНО внелегочной локализации – 43 случая из 51 (84,3%) по сравнению с легочной локализацией заболевания – 8 из 51 (15,7%) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 48,039$).

В структуре ЗНО у пациентов при выявлении ТБ отмечена тенденция к преобладанию рака молочной железы – 13 из 51 (25,5%) ($p = 0,038$), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 8 (15,7%) и новообразований органов дыхания – 8 из 51 (15,7%). Другие локализации ЗНО имели место в единичных случаях: лимфома и поражение женских половых органов – 5 из 51 (9,8%) на каждую нозологию, меланома и поражение мочеполовой системы – 4 из 51 (7,8%) на каждую нозологию, немеланомные опухоли кожи и лейкозы – 2 из 51 (3,9%) на каждую нозологию (рис. 1).

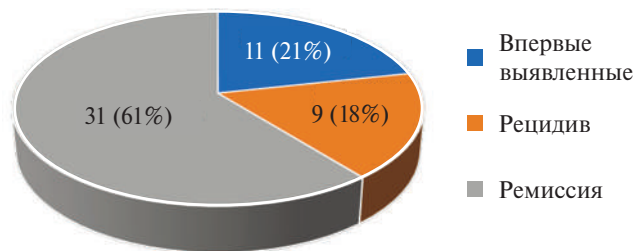
Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что у большей части – 31 из 51 (61%) пациентов с ЗНО ТБ был диагностирован в период ремиссии ЗНО после курсов противоопухолевого лечения (химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение) по сравнению с пациентами, у которых имели место впервые выявленные ЗНО, сочетанные с ТБ/ОПТИ – 11 из 51 (21%) и/или рецидив заболевания – 9 из 51 (18%) ($p < 0,001$) (рис. 2).

**Рисунок 1.** Структура ЗНО у пациентов с ТБ органов дыхания.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Figure 1. The structure of malignancies in patients with pulmonary TB.

GIT – gastrointestinal tract

**Рисунок 2.** Периоды течения ЗНО, в которые был диагностирован ТБ ОД, и число пациентов n (%).**Figure 2.** The phases of malignancies when pulmonary TB was diagnosed, and the number of patients n (%).

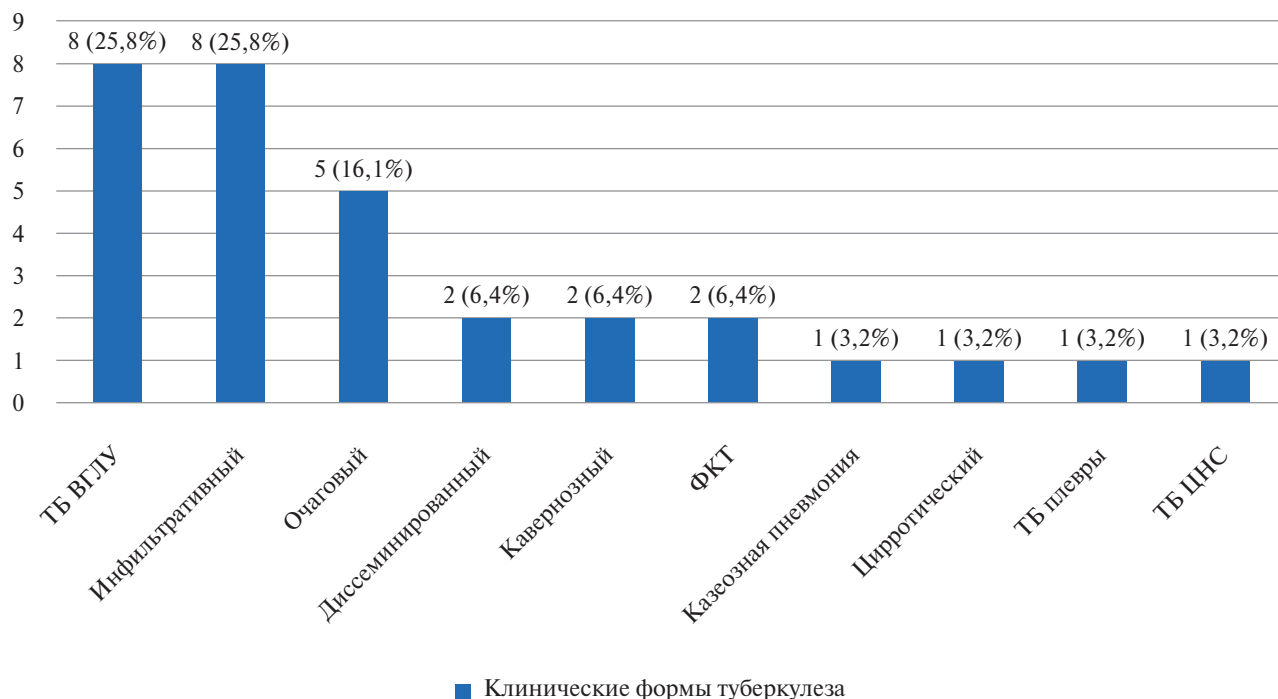


Рисунок 3. Частота клинических форм активного ТБ у пациентов со злокачественными новообразованиями. ТБ ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, ЦНС – центральная нервная система.

Figure 3. The frequency of clinical forms of active TB in patients with malignancies. ITLN TB – intrathoracic lymph node TB, FCTB – fibrocavernous TB, CNS – central nervous system.

Пациентам с полной ремиссией опухолевого процесса и пациентам с его рецидивом было проведено лечение: химиотерапия – 14 из 51 (27,4%), хирургическое – 9 из 51 (17,6%), лучевая терапия – 9 (17,6%), комбинированное – 8 из 51 (15,7%).

В результате проведенного комплексного обследования пациентов с ЗНО активный ТБ был диагностирован у 31 из 51 (60,8%), ОПТИ в виде кальцинатов во ВГЛУ и/или в легких – у 20 из 51 (39,2%), ($p = 0,030$; $\chi^2 = 4,745$).

При анализе клинических форм ТБ органов дыхания у пациентов с ЗНО выявлено преобладание инфильтративного ТБ легких – у 8 из 31 (25,8%) и ТБ ВГЛУ – у 8 из 31 (25,8%) по сравнению с другими формами ТБ: очаговым – 16,1% (5 из 31) ($p < 0,05$), диссеминированным, фиброзно-кавернозным и кавернозным – по 2 (6,4%) случая; цирротическим ТБ и ТБ плевры – по одному случаю (3,2%). В обследованной когорте встречались и крайне тяжелые формы ТБ – казеозная пневмония и ТБ центральной нервной системы (ЦНС) – по 3,2% (рис. 3).

ТБ ЦНС – туберкулема головного мозга – был верифицирован у пациентки по результатам морфологического исследования операционного

материала (в НИИ неврологии было выполнено удаление образования головного мозга).

По результатам комплексного микробиологического исследования различного диагностического материала (мокрота, материал бронхобиопсий, операционный материал), у пациентов с активным ТБ этиологическая верификация процесса была получена в 28 из 31 (90,3%) случаях, по результатам гистологического исследования операционного материала ТБ был подтвержден у 2 больных (6,45%), и у 1 больного (3,2%) диагноз ТБ был установлен по совокупности клинико-рентгенологических данных (табл. 2).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, у 28 из 31 (90,3%) пациентов с ЗНО внелегочной и легочной локализации была достигнута этиологическая верификация диагноза ТБ, что свидетельствует о высокой эффективности этапной диагностики ТБ с комплексным исследованием диагностического материала (мокрота, БАЛ, операционный материал).

Как продемонстрировали результаты исследования (табл. 2), наиболее информативным методом верификации ТБ у пациентов исследованной когорты были МГМ, которые позволили выявить возбудителя ТБ в 24 из 31 (77,4%) на-

Таблица 2. Диагностическая эффективность различных методов исследования в выявлении возбудителя ТБ согласно этапам обследования пациентов с ЗНО и ТБ**Table 2.** Diagnostic effectiveness of different methods and the stages of examination of patients with malignancies/TB

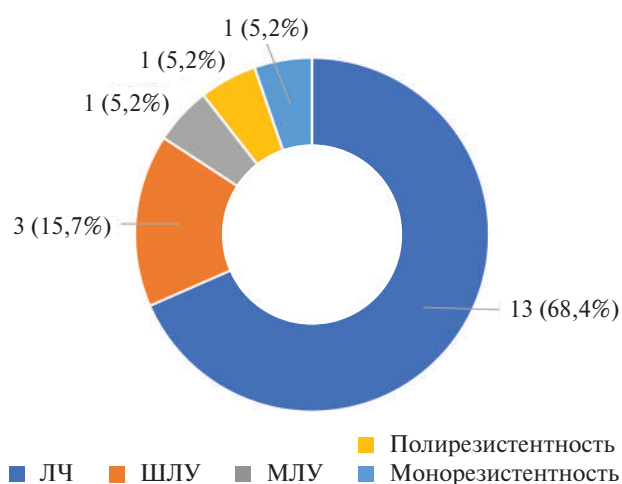
| Число больных активным ТБ, у которых был получен диагностический материал | Число случаев выявления возбудителя ТБ | | | Число больных с обнаруженным возбудителем ТБ, абс. (%) |
|---|--|--------------|-------------|--|
| | ЛЮМ | ПЦР | посев | |
| Мокрота (n = 31) | 10 | 13 | 6 | 13 (41,9) |
| Материал бронхобиопсий (n = 18) | 3 | 5 | 2 | 7 (38,9) |
| Операционный материал (n = 8) | 5 | 6 | 4 | 8 (100) |
| Всего больных активным ТБ (n = 31) | 18 58,1% | 24* 77,4% | 12 38,7% | 28 (90,3) |

* – статистически значимая разница, $p = 0,003$; $\chi^2 = 9,538$

ТБ – туберкулез, ЗНО – злокачественные новообразования, ЛЮМ – люминесцентная микроскопия, ПЦР – полимеразная цепная реакция

* – statistically significant difference, $p = 0.003$; $\chi^2 = 9.538$

TB – tuberculosis, M – malignancy, LUM – luminescent microscopy, PCR – polymerase chain reaction

**Рисунок 4.** Спектр ЛЧ МБТ у пациентов с сочетанием ЗНО и ТБ.

ЗНО – злокачественные новообразования, ЛЧ – лекарственная чувствительность, ТБ – туберкулез, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Figure 4. The drug resistance spectrum in patients with malignancies/TB.

M – malignancy, DS – drug susceptibility, TB – tuberculosis, MDR – multiple drug resistance, XDR – extensive drug resistance.

блюдения, по сравнению с люминесцентной микроскопией – 58,1% (18 из 31) и культуральным методом – 38,7% (12 из 31), ($p = 0,003$; $\chi^2 = 9,538$).

У 19 из 28 (67,9%) пациентов с ЗНО и подтвержденным диагнозом ТБ были получены результаты ТЛЧ МБТ. В большем числе наблюдений – 68,4% (13 из 19) была определена

ЛЧ МБТ к основным ПТП. ШЛУ МБТ была выявлена в 15,7% наблюдений (3 человека), монорезистентность, полирезистентность и МЛУ МБТ имели место в 5,2% (по 1 человеку) наблюдений (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследователей по результатам обсервационных популяционных исследований в различных странах [11, 15, 18] отмечают, что хронические воспалительные процессы, в том числе и ТБ, являются благоприятным фоном для развития злокачественных опухолей. Ряд авторов указывает на двустороннюю связь между этими процессами: не только ТБ является предпосылкой для развития злокачественной опухоли, но и рак существенно ухудшает течение ТБ [10, 12, 16]. Другим моментом связи ТБ и РЛ является реактивация ТБ, оцениваемая как установленное нежелательное явление, характерное для многих противоопухолевых лекарственных средств – иммуносупрессоров (биологических агентов, ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF- α), ингибиторов контрольных точек иммунитета, ингибиторов тирозинкиназы и т.д.) [13, 17, 19]. Частота реактивации ТБ у онкологических больных при гемобластозах выше по сравнению с солидными опухолями. Отмечено, что среди солидных опухолей самая высокая частота реактивации ТБ зарегистрирована при РЛ, за которым следуют рак желудка, рак молочной железы, рак печени и рак толстой кишки [13].

В исследовании Каращук Н.П. и Киселевой М.В. (2014) были оценены результаты морфологического и иммуногистохимического исследований операционного материала у 97 онкологических пациентов с 1968 по 2013 г. в сочетании с ТБ разной степени активности, на основании чего были выделены 3 типа патологии: РЛ в сочетании с активным ТБ (15,5%), РЛ в сочетании с ОПТИ (47,4%), рак в рубце (37,1%). Во всех группах преобладал немелкоклеточный РЛ (с доминированием плоскоклеточного рака – 49,5% и аденокарциномы – 34%). Среди активных форм ТБ (24,6%) преобладал очаговый – 80%, в 13,3% был диагностирован фиброзно-кавернозный, в 6,7% – кавернозный ТБ. В структуре посттуберкулезных изменений (75,4%) были выделены: туберкулема в 17,4%, кальцинированные очаги казеозного некроза – в 19,7%. Отмечено, что не только длительно существующий или перенесенный в прошлом ТБ является фактором риска развития РЛ, но и РЛ потенцирует развитие ТБ, о чем свидетельствует выявление активных форм ТБ в сочетании с раком [4]. В нашем исследовании получены иные данные: установлено преобладание инфильтративного ТБ легких и ТБ ВГЛУ, по 25,8% на каждую нозологию. Выявление активного ТБ статистически значимо превышало выявление ОПТИ (60,8% против 39,2%, $p < 0,05$). В исследовании Михайловского А.М. и Комиссаровой О.Г. (2020) было показано, что РЛ обнаруживается, как правило, в зонах фиброза у больных с цирротическим и фиброзно-кавернозным ТБ при вовлечении более двух долей легких [5]. В нашем исследовании отмечено преобладание ЛЧ ТБ (68,4%) и меньшее число случаев фиброзно-кавернозного и кавернозного ТБ.

Новицкая Т.А. и соавт. (2021) оценивали результаты гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала, полученного от 51 больного с сочетанием ТБ и РЛ. Отмечено, что при туберкулемах и инфильтративном ТБ легкого опухоли в основном имели периферическую локализацию. У 33% больных был активный прогрессирующий инфильтративный или фиброзно-кавернозный ТБ легких в сочетании с центральным или периферическим РЛ, примерно поровну представленным плоскоклеточным раком либо аденокарциномой. Авторы отметили, что РЛ может развиваться автономно и затем провоцировать реактивацию латентного ТБ, ослабляя иммунитет. По мнению авторов, предположение, что рак, возникший спустя десятки лет после перенесенного ТБ легких, мог иметь с ним патогенетическую связь, и, напротив, чтобы прогрессирующий ТБ явился причиной развития РЛ, безосновательно [9].

По данным Аль-Ради Л.С. и соавт. (2014), выявившим ТБ у 85 из 4422 (2%) пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), отмечено, что в 73% наблюдений процесс локализовался в легких, причем преобладал распространенный характер легочного поражения по сравнению с очаговым – 71% против 18% [1]. Частота выявления ТБ при лимфоме Ходжкина составила 3%, при агрессивных лимфомах – 1,2%, при зрелоклеточных лимфомах и хроническом лимфолейкозе – 1,4%, при волосатоклеточном лейкозе – 2,9%. По данным авторов, анализ информативности различных методов выявления ТБ у больных ЛПЗ показал, что бактериологическое исследование позволило выявить МБТ в 29% случаев, методом ПЦР – в 7%, специфические антитела и/или антигены были выявлены в 12% случаев, гистологическое исследование подтвердило диагноз ТБ в 21% случаев, у 42% больных диагноз был установлен по совокупности клинико-рентгенологических данных, а затем подтвержден эффективностью лечения *ex juvantibus*. В исследованной нами когорте в этиологической верификации ТБ МГМ обеспечили значимо более высокое выявление возбудителя (77,4%) по сравнению с люминесцентной микроскопией (58,1%) и культуральным методом (38,7%) ($p < 0,05$). Аль-Ради Л.С. и соавт. было подчеркнута, что при лимфоме Ходжкина ТБ был выявлен в фазе ремиссии заболевания, в то время как при остальных гемобластозах – в активной фазе [1]. Это соответствует результатам, полученным в нашем исследовании, в котором ТБ был диагностирован в период ремиссии ЗНО, после курсов комбинированного противоопухолевого лечения у 60,8% пациентов, что чаще, чем у пациентов с впервые выявленными ЗНО – 21,5% и рецидивом заболевания – 17,6% ($p < 0,001$). Современные представления о механизмах возникновения ТБ у пациентов с ЗНО и взаимодействие этих заболеваний требуют переосмысления из-за изменений иммунного ответа под влиянием современной таргетной противоопухолевой терапии [7, 8].

ВЫВОДЫ

1. Применение комплексного трехэтапного обследования пациентов с ЗНО позволило в преобладающем большинстве наблюдений – 96,0%, верифицировать различные заболевания органов дыхания, из них в 66,7% в амбулаторных условиях и только в трети наблюдений (29,4%) потребовалась госпитализация пациентов для выполнения диагностического хирургического

вмешательства. В целом инвазивная диагностика заболеваний органов дыхания (различные виды бронхоскопий, диагностические операции) в обследованной когорте пациентов с ЗНО потребовалась в 87,3%.

2. В структуре верифицированных заболеваний органов дыхания у пациентов с ЗНО и изменениями в легких неуточненного генеза установлено преобладание ТБ (40,5%) по сравнению с другими заболеваниями органов дыхания: саркоидной реакцией ВГЛУ и легких – 11,1% ($p < 0,001$), метастазами в легкие – 15,1% ($p < 0,001$), впервые выявленными ЗНО легких в сочетании с ТБ и ОПТИ – 6,3% ($p < 0,001$); бронхоэктазами – 27% ($p = 0,024$).

3. Установлено, что при выявлении туберкулезной инфекции у пациентов с ЗНО превалирует активный ТБ – 60,8% по сравнению с ОПТИ – 39,2% наблюдений, ($p < 0,05$).

4. У пациентов с ЗНО и активным ТБ отмечено преобладание инфильтративного ТБ легких (25,8%) и ТБ ВГЛУ (25,8%) по сравнению с другими клиническими формами ТБ ($p < 0,05$).

5. У большей части пациентов с ЗНО ТБ был диагностирован в период ремиссии ЗНО, после курсов противоопухолевого лечения – 60,8% ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, у которых имели место впервые выявленные ЗНО, сочетанные с активным ТБ и ОПТИ – 21,5% и рецидив заболевания – 17,6% наблюдений.

6. Проведенный анализ локализации ЗНО у пациентов с ТБ показал значительное преобладание внелегочной локализации ЗНО – 84,3% по сравнению с легочной – 15,7% ($p < 0,001$). В структуре ЗНО у пациентов исследованной когорты отмечена тенденция к преобладанию злокачественного заболевания молочной железы – 25,5%, ЖКТ – 15,7%.

7. Этиологическая верификация ТБ у пациентов с ЗНО была достигнута в 90,3% наблюдений, в 67,9% наблюдений были получены данные ЛЧ МБТ, что свидетельствует о высокой эффективности этапной диагностики ТБ с комплексным исследованием диагностического материала. Наиболее информативным методом этиологической верификации ТБ у пациентов исследованной когорты были МГМ, которые позволили выявить возбудитель ТБ в 77,4% наблюдений по сравнению с люминесцентной микроскопией (58,1%) и культуральным методом (38,7%) ($p < 0,05$).

8. Установлено, что в исследованной когорте пациентов с ЗНО и ТБ ЛЧ МБТ выявлялась чаще – 68,4%, чем ЛУ ТБ – 31,6% ($p = 0,002$). ШЛУ и МЛУ МБТ была выявлена в меньшем числе наблюдений – 15,7% и 5,2%, а монорезистентность и полирезистентность МБТ имели

место в единичных случаях – 5,2% соответственно. Полученные в когорте пациентов с ЗНО и ТБ данные о ЛЧ МБТ отличаются от данных общей популяции в России, где доля МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных ТБ составляет 31,5%, а доля ШЛУ МБТ – 22,3% [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Чернова Н.Г. и др. Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014;(11):42-49.
2. 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
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с.
4. Карашук Н.П., Киселева М.В. Рак и туберкулез легкого. *Научный медицинский вестник Югры*. 2014;(1-2):71-73.
5. Комиссарова О., Михайловский А., Абдуллаев Р. Туберкулез легких и злокачественные новообразования. *Врач*. 2020;31(2):3-6. DOI: 0.29296/25877305-2020-02-01
6. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011;78(2):48-51.
7. Кудряшов Г.Г., Виноградова Т.И., Змитриченко Ю.Г. и др. Влияние противоопухолевых препаратов на течение туберкулеза в эксперименте. *Молекулярная медицина*. 2023;21(2):25-32. DOI: 10.29296/24999490-2023-02-04
8. Кудряшов Г.Г., Виноградова Т.И., Змитриченко Ю.Г. и др. Экспериментальное изучение особенностей течения туберкулеза на фоне противоопухолевой терапии. Свидетельство о регистрации базы данных 2023621012, 27.03.2023. Заявка № 2023620677 от 15.03.2023.
9. Новицкая Т.А., Ариэль Б.М., Двораковская И.В. и др. Морфологические особенности сочетания туберкулеза и рака легких. *Архив патологии*. 2021;83(2):19-24. DOI: 10.17116/20218302119
10. Abdelwahab H.W., Elmaria M.O., Abdelghany D.A. et al. Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 2021;29(3):208-213. DOI: 10.1177/0218492320984881
11. Bhowmik S., Mohanto N.C., Sarker D., Sorove A.A. Incidence and risk of lung cancer in tuberculosis patients, and vice versa: a literature review of the last decade. *Biomed Res Int*, 2022:1702819. DOI: 10.1155/2022/1702819
12. Cheon J., Kim C., Park E.J. et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. *Jour-*

- nal of Thoracic Disease*, 2020;12(9):4950-4959. DOI: 10.21037/jtd.2020.02.50
13. Dobler C.C. Biological agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies. *Int J Rheum Dis*, 2015;18(3):264-267.
 14. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 15. Ho L.J., Yang H.Y., Chung C.H. et al. Increased risk of secondary lung cancer in patients with tuberculosis: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*, 2021;16(5):e0250531. DOI: 10.1371/journal.pone.0250531
 16. Huang J.Y., Jian Z.H., Ndi Nfor O. et al. The impact of co-existing asthma, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis on survival in patients with lung squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2015;10(7):e0133367. DOI: 10.1371/journal.pone.0133367
 17. Nakahama K., Kaneda H., Ogawa K. et al. Safe concurrent use of anti-tuberculosis drugs and pembrolizumab in a patient with non-small-cell lung cancer who was infected with Mycobacterium tuberculosis. *Intern Med*, 2022;61(7):1039-1042. DOI: 10.2169/internalmedicine.6811-20
 18. Qin Y., Chen Y., Chen J. et al. The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future. *Infect Agent Cancer*, 2022;17(1):20. DOI: 10.1186/s13027-022-00434-2
 19. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the 3-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009;60(7):1884-1894. DOI: 10.1002/art.24632
 7. Kudryashov G.G., Vinogradova T.I., Zmitrichenko Yu.G. et al. The impact of antitumor drugs on experimental TB. *Molekuliarnaya Meditsina*, 2023;21(2):25-32. (In Russ.) DOI: 10.29296/24999490-2023-02-04
 8. Kudryashov G.G., Vinogradova T.I., Zmitrichenko Yu.G. et al. An experimental study of the features of TB under anticancer therapy. Certificate of registration of database no. 2023621012 of 27.03.2023. Application no. 2023620677 of 15.03.2023. (In Russ.)
 9. Novitskaya T.A., Ariel B.M., Dvorakovskaya I.V. et al. Morphological features of pulmonary TB and lung cancer comorbidity. *Arkhiv Patologii*, 2021;83(2):19-24. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20218302119
 10. Abdelwahab H.W., Elmaria M.O., Abdelghany D.A. et al. Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 2021;29(3):208-213. DOI: 10.1177/0218492320984881
 11. Bhowmik S., Mohanto N.C., Sarker D., Sorove A.A. Incidence and risk of lung cancer in tuberculosis patients, and vice versa: a literature review of the last decade. *Biomed Res Int*, 2022:1702819. DOI: 10.1155/2022/1702819
 12. Cheon J., Kim C., Park E.J. et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. *Journal of Thoracic Disease*, 2020;12(9):4950-4959. DOI:10.21037/jtd.2020.02.50
 13. Dobler C.C. Biological agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies. *Int J Rheum Dis*, 2015;18(3):264-267.
 14. Global tuberculosis report 2022. Geneva. WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 15. Ho L.J., Yang H.Y., Chung C.H. et al. Increased risk of secondary lung cancer in patients with tuberculosis: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*, 2021;16(5):e0250531. DOI: 10.1371/journal.pone.0250531
 16. Huang J.Y., Jian Z.H., Ndi Nfor O. et al. The impact of co-existing asthma, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis on survival in patients with lung squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2015;10(7):e0133367. DOI: 10.1371/journal.pone.0133367
 17. Nakahama K., Kaneda H., Ogawa K. et al. Safe concurrent use of anti-tuberculosis drugs and pembrolizumab in a patient with non-small-cell lung cancer who was infected with Mycobacterium tuberculosis. *Intern Med*, 2022;61(7):1039-1042. DOI: 10.2169/internalmedicine.6811-20
 18. Qin Y., Chen Y., Chen J. et al. The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future. *Infect Agent Cancer*, 2022;17(1):20. DOI: 10.1186/s13027-022-00434-2
 19. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the 3-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009;60(7):1884-1894. DOI: 10.1002/art.24632

REFERENCES

1. Al-Radi L.S., Moiseeva T.N., Chernova N.G. et al. Tuberculosis in patients with lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2014;(11):42-49. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemic 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
3. Malignancies in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – National Medical Research Radiological Centre, 2022, 252 p. (In Russ.)
4. Karashchyuk N.P., Kiseleva M.V. Lung carcinoma and lung TB. *Nauchniy meditsinskiy vestnik Yugry*, 2014;(1-2):71-73. (In Russ.)
5. Komissarova O., Mikhailovsky A., Abdullaev R. Pulmonary TB and malignancies. *Vrach*, 2020;31(2):3-6. (In Russ.) DOI: 0.29296/25877305-2020-02-01
6. Kolpakova T.A. Comorbidities in clinical pulmonary TB. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*, 2011;78(2):48-51. (In Russ.)
7. Kudryashov G.G., Vinogradova T.I., Zmitrichenko Yu.G. et al. The impact of antitumor drugs on experimental TB. *Molekuliarnaya Meditsina*, 2023;21(2):25-32. (In Russ.) DOI: 10.29296/24999490-2023-02-04
8. Kudryashov G.G., Vinogradova T.I., Zmitrichenko Yu.G. et al. An experimental study of the features of TB under anticancer therapy. Certificate of registration of database no. 2023621012 of 27.03.2023. Application no. 2023620677 of 15.03.2023. (In Russ.)
9. Novitskaya T.A., Ariel B.M., Dvorakovskaya I.V. et al. Morphological features of pulmonary TB and lung cancer comorbidity. *Arkhiv Patologii*, 2021;83(2):19-24. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20218302119
10. Abdelwahab H.W., Elmaria M.O., Abdelghany D.A. et al. Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, 2021;29(3):208-213. DOI: 10.1177/0218492320984881
11. Bhowmik S., Mohanto N.C., Sarker D., Sorove A.A. Incidence and risk of lung cancer in tuberculosis patients, and vice versa: a literature review of the last decade. *Biomed Res Int*, 2022:1702819. DOI: 10.1155/2022/1702819
12. Cheon J., Kim C., Park E.J. et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. *Journal of Thoracic Disease*, 2020;12(9):4950-4959. DOI:10.21037/jtd.2020.02.50
13. Dobler C.C. Biological agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies. *Int J Rheum Dis*, 2015;18(3):264-267.
14. Global tuberculosis report 2022. Geneva. WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Ho L.J., Yang H.Y., Chung C.H. et al. Increased risk of secondary lung cancer in patients with tuberculosis: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*, 2021;16(5):e0250531. DOI: 10.1371/journal.pone.0250531
16. Huang J.Y., Jian Z.H., Ndi Nfor O. et al. The impact of co-existing asthma, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis on survival in patients with lung squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2015;10(7):e0133367. DOI: 10.1371/journal.pone.0133367
17. Nakahama K., Kaneda H., Ogawa K. et al. Safe concurrent use of anti-tuberculosis drugs and pembrolizumab in a patient with non-small-cell lung cancer who was infected with Mycobacterium tuberculosis. *Intern Med*, 2022;61(7):1039-1042. DOI: 10.2169/internalmedicine.6811-20
18. Qin Y., Chen Y., Chen J. et al. The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future. *Infect Agent Cancer*, 2022;17(1):20. DOI: 10.1186/s13027-022-00434-2
19. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the 3-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009;60(7):1884-1894. DOI: 10.1002/art.24632

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Карпина Наталья Леонидовна – д.м.н., заместитель директора по научной работе,
руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-91-59

E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Колесникова Марина Андреевна – аспирант, врач-фтизиатр, консультативное отделение,
Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания

Тел.: +7 (950) 044-46-96

E-mail: kolesnikovam727@gmail.com

Шабалина Ирина Юрьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение эндоскопии,
Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания

Тел.: +7 (499) 785-91-76

E-mail: bronholog@yandex.ru

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: hobbetxe@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. отделом микробиологии

Тел.: +7 (499) 785-90-91

E-mail: t.smirnova@ctri.ru

Ларионова Елена Евгеньевна – к.б.н., старший научный сотрудник, отдел микробиологии

Тел.: +7 (499) 785-90-91

E-mail: larionova_lena@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Natalya L. Karpina, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research,
Head of Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation

Tel.: +7 (499) 785-91-59

E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Marina A. Kolesnikova, Postgraduate, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation

Tel.: +7 (950) 044-46-96

E-mail: kolesnikovam727@gmail.com

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

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

E-mail: bronholog@yandex.ru

Olga M. Gordeeva, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Head, Consultation Department,
Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation

Tel.: +7 (499) 785-90-26

E-mail: hobbetxe@mail.ru

Tatiana G. Smirnova, Candidate of Medical Sciences, Head, Microbiology Department

Tel.: +7 (499) 785-90-91

E-mail: t.smirnova@ctri.ru

Elena E. Larionova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Microbiology Department

Tel.: +7 (499) 785-90-91

E-mail: larionova_lena@mail.ru

ТУБЕРКУЛЕЗ ИЛИ РАК: ПРИЧИНЫ ОШИБОК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

© 2023 г. Мякишева Т.В., Идобаева О.П.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Россия

Поступила 26.06.2023

Проведен анализ причин дифференциально-диагностических ошибок среди пациентов с опухолевой патологией, установленной в противотуберкулезных учреждениях Смоленской области за период 2017–2021 гг. Выявлены длительные сроки диагностики опухолевых заболеваний легких и плевры. Причинами гипердиагностики туберкулеза (ТБ) у больных злокачественными новообразованиями явились сходство клинико-рентгенологической картины заболеваний, изменений лабораторных показателей, ложноположительный результат обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте, отсутствие данных теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), ошибочная трактовка рентгенологических данных. В сомнительных случаях для верификации диагноза необходимо в кратчайшие сроки провести биопсию патологического образования.

Ключевые слова: туберкулез легких, рак легкого, дифференциальная диагностика, предикторы.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-39-45

TUBERCULOSIS OR CANCER: CAUSES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ERRORS

Myakisheva T.V., Idobaeva O.P.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Submitted as of 26.06.2023

We carried out an analysis of differential diagnostic errors among patients with cancer diagnosed in TB institutions in Smolensk region in 2017–2021. Delayed diagnostics of tumors in the lungs or pleura was revealed. The causes of overdiagnosis of TB in patients with malignant tumors were as follows: the similarity of clinical and radiological signs of the diseases, the similarity of laboratory test results, false positive results of *M. tuberculosis* detection in sputum, lack of the recombinant tuberculosis allergen (RTA) test, misinterpretation of radiological data. In indeterminate cases it is vital to verify the diagnosis as soon as possible by performing biopsy from the pathological site.

Keywords: pulmonary tuberculosis, lung cancer, differential diagnosis, predictors.

ВВЕДЕНИЕ

В России, как и во всем мире, ТБ остается одним из распространенных заболеваний с высокой заболеваемостью и смертностью. Эпидемиологическая ситуация по ТБ в последние годы стабилизировалась, как заболеваемость, так и смертность имеют достоверную тенденцию к снижению. Показатель заболеваемости ТБ по Российской Федерации за 2017–2021 гг. снизился с 48,1 до 31,2 на 100 000 населения, показатель смертности уменьшился за тот же период с 6,2 до 3,5 на 100 000 населения. В целом эпидемиологическая ситуация по ТБ остается напряженной [4]. В то же время в России, как и в большинстве развитых стран, эпидемиологическая ситуация по злокачественным новообразова-

ниям (трахея, бронхи, легкие) также является напряженной, показатели заболеваемости и особенно смертности превышают таковые по ТБ и имеют более медленную тенденцию к снижению. Так, показатель заболеваемости за 2017–2021 гг. уменьшился с 42,3 до 38,6 на 100 000 населения, показатель смертности снизился с 34,2 до 32,0 на 100 000 населения [3].

Вследствие полиморфизма клинико-рентгенологических проявлений ТБ легких входит в дифференциально-диагностический ряд при подавляющем большинстве патологических изменений в легких [1, 2, 9, 11]. Кроме того, в противотуберкулезные учреждения направляют не только больных с установленным диагнозом ТБ, но и определенное число лиц с заболеваниями легких, в том числе с онкопатологией, которым

требуются проведение дифференциальной диагностики и верификация диагноза [5, 7]. Клиническими проявлениями рака легкого часто являются следующие симптомы: кашель, одышка, боль в грудной клетке, слабость, кровохарканье, потеря массы тела, которые являются общими для многих заболеваний бронхолегочной системы и которые могут способствовать задержке правильной диагностики [10, 12, 13]. Помимо клинических проявлений, ТБ и злокачественные новообразования легких нередко имеют и сходную рентгенологическую картину [5, 6, 9].

В настоящее время получила распространение наиболее радикальная точка зрения, согласно которой ТБ и рак легких могут не просто сочетаться друг с другом, но и быть связаны патогенетически. Есть данные, что частота рака легких у больных ТБ составляет 0,4–8,2%, а это в 4,5–7 раз выше, чем в общей популяции [7]. Таким образом, перед фтизиатром нередко встает вопрос дифференциальной диагностики туберкулезных процессов с опухолевыми заболеваниями.

Частота диагностических ошибок в дифференциальной диагностике ТБ и рака легких по-прежнему остается на высоком уровне. Примерно у трети больных с опухолями легких ошибочно устанавливается диагноз ТБ легких [1, 5]. Кроме того, запущенность рака легкого и неудовлетворительные результаты его лечения в значительной мере связаны с несвоевременной диагностикой, поэтому необходимо установление совокупности причин дифференциально-диагностических ошибок [1, 5, 11]. В этой связи представляется крайне важным оценить динамику диагностического процесса и выявить, с чем связаны наибольшие затруднения.

Цель исследования: провести анализ причин дифференциально-диагностических ошибок у пациентов с опухолевой патологией, установленной в противотуберкулезных учреждениях, и выявить факторы, ассоциированные с трудностями диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценена эпидемиологическая ситуация по ТБ и раку легких в Смоленской области на основании данных о заболеваемости ТБ и раком за 2017–2021 гг. (форма № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях», форма № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом»).

Проведены ретроспективный анализ результатов клинко-рентгенологического, инструментального и гистологического обследований больных и оценка факторов, связанных с продолжительностью и качеством диагностики у 13 пациентов, поступивших в ОГБУЗ Смоленской областной «Противотуберкулезный клинический диспансер» за 2017–2021 гг. по поводу ТБ легких. Критерием включения в исследование являлся заключительный диагноз рака легкого, установленный во фтизиатрическом стационаре.

Изучена информация о пациентах (возраст, пол, место жительства), анамнестические данные (наличие и тип контакта с больным ТБ, сведения о перенесенном ТБ в анамнезе, сроки флюорографического обследования, профессиональные вредности, сопутствующие заболевания и вредные привычки), клинические признаки заболевания, сведения о результатах лабораторного и инструментального обследований (гематологические показатели, рентгенологические признаки заболевания, микробиологическое тестирование, иммунологические пробы с АТР, изменения при фибробронхоскопии (ФБС), данные биопсии и/или изучения операционного материала), отраженные в историях болезни. Анализировали продолжительность периода от момента госпитализации до установления окончательного диагноза.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью оценки шансов установления диагноза в определенные сроки и выявления факторов, ассоциированных с этими шансами – отношение шансов (ОШ) с 95%-ными доверительными интервалами (ДИ) с использованием программы R version 3.2.2. Статистическую значимость оценивали с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ТБ в Смоленской области за период 2017–2021 гг. значительно улучшилась, так заболеваемость за данный период снизилась с 48,4 до 31,1 на 100 000 населения. Заболеваемость раком органов дыхания, напротив, в 2021 г. увеличилась до 44,5 на 100 000 населения по сравнению с уровнем 2017 г. – 41,3 на 100 000 населения (табл. 1).

Общее число заболевших ТБ в Смоленской области за период 2017–2021 гг. составило

Таблица 1. Заболеваемость ТБ и раком органов дыхания на 100 000 населения и число впервые выявленных больных ТБ в Смоленской области за 2017–2021 гг.**Table 1.** The incidence of TB and lung cancer per 100,000 population and the number of newly diagnosed patients with TB in Smolensk region in 2017–2021

| Нозология \ Годы | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | Средняя/всего абс. (%) |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| Туберкулез | 48,4 | 48,4 | 42 | 38,6 | 31,1 | 41,7 |
| Рак | 41,3 | 36,3 | 40,7 | 40,9 | 44,5 | 40,7 |
| Число больных ТБ женщин | 144 (26%) | 113 (20%) | 123 (22%) | 97 (17%) | 82 (15%) | 559 (32,3%) |
| Число больных ТБ мужчин | 315 (27%) | 264 (23%) | 245 (21%) | 196 (17%) | 151 (12%) | 1171 (67,7%) |
| Общее число больных ТБ | 459 (27%) | 377 (22%) | 368 (21%) | 293 (17%) | 233 (13%) | 1730 (100%) |

1730 человек. В динамике число заболевших ТБ уменьшилось почти в 2 раза с 459 человек в 2017 г. до 233 человек в 2021 г. Число больных ТБ мужчин сократилось в 2 раза, женщин – в 1,8 раза ($p > 0,05$). За весь период наблюдения среди выявленных больных ТБ преобладали мужчины – 67,7% (1171 из 1730), женщин было в 2,1 раза меньше – 32,3% (559 из 1730), но разница не была достоверной ($p > 0,05$).

За исследуемый период среди впервые выявленных больных с первоначальным диагнозом ТБ при обследовании у 13 пациентов были диагностированы злокачественные новообразования легких. Отношение пациентов, у которых был верифицирован рак, к общему числу впервые выявленных больных ТБ составило 0,75%. Мужчин от общего числа больных ТБ за весь период было 0,58%, число женщин – 0,54% ($p > 0,05$). Из 13 вошедших в исследование пациентов в 4 случаях была выявлена сочетанная патология – рак и ТБ, при этом был диагностирован рак с внелегочной локализацией (пищевод – 1 человек, гортань – 2, полость рта – 1 человек). У 9 из 13 пациентов было диагностировано только опухолевое заболевание, из них с поражением легких – 8 человек и 1 человек с мезотелиомой

плевры. При изучении гендерной структуры группы исследования мужчин было 9 из 13, а женщин – 4 из 13, таким образом численность мужчин преобладала над женщинами в 2,25 (табл. 2).

Среди женщин преимущественно были городские жители (3 из 4), среди мужчин чаще встречались сельские жители (6 из 9), в целом же среди пациентов преобладали сельские жители – 7 из 13. При анализе возрастной структуры преобладали лица 60–69 лет (6 из 13), второе место занимали лица в возрасте 70–79 лет (4 из 13), реже встречались лица 80–89 лет (2 из 13) и 40–59 лет (1 из 13). Среди женщин преобладал возраст 60–69 лет (3 из 4), среди мужчин с равной частотой встречались возрастные категории 60–69 лет и 70–79 лет – по 3 из 9, 80–89 лет – 2 из 9. Средний возраст женщин составил $65,4 \pm 12,4$ лет, средний возраст мужчин – $73,6 \pm 13,6$ лет.

Обследование пациентов должно проводиться согласно алгоритму, приведенному в Клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых», где одним из важных элементов является эпидемиологический анамнез [4]. При подозрении на злокачественную этиологию заболевания дальнейшие действия должны соответствовать Клиническим рекомендациям «Злокачественное

Таблица 2. Распределение пациентов с верифицированным диагнозом «рак» по полу за период 2017–2021 гг.**Table 2.** The distribution of patients with a verified diagnosis of cancer by gender in 2017–2021

| Год | 2017 | | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | Всего | |
|--------|------|---|------|----|------|----|------|----|------|----|-------|-----|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Женщин | 1 | 5 | – | – | 2 | 0 | 1 | 5 | – | – | 4 | 100 |
| Мужчин | – | – | 4 | 5 | 3 | 3 | 1 | 11 | 1 | 11 | 9 | 100 |
| Всего | 1 | 8 | 4 | 31 | 5 | 38 | 2 | 15 | 1 | 8 | 13 | 100 |

новообразование бронхов и легкого» с обязательным включением биопсии патологических образований с последующим цитологическим и гистологическим исследованиями полученных биоптатов [3].

Согласно данным алгоритмам обследования была проанализирована медицинская документация. У всех пациентов был собран эпидемиологический анамнез, из них контакт с больным ТБ был у 1 пациента, курили 6 человек, злоупотребляли алкоголем 3 из 13, все больные были впервые выявленными. Обращались к участковому терапевту по месту жительства с жалобами на кашель, кровохарканье, субфебрильное повышение температуры тела, одышку, слабость, похудание, снижение аппетита 8 из 13 пациентов. Изменения при профилактическом флюорографическом обследовании были выявлены у 5 из 13 больных.

До выявления заболевания флюорографическое обследование проводилось год назад у 6 из 13 больных, в то время как 4 из 13 пациентов не проходили профилактического обследования более 5 лет, 3 из 13 обследовались 2-3 года назад. Частота флюорографического обследования была различна у мужчин и женщин: среди женщин 2 из 4 обследовались в течение года и 2 – 2-3 года назад, среди мужчин 4 из 9 проходили флюорографическое обследование более 5 лет назад, 1 – 2-3 года назад и только 4 из 9 – в течение последнего года. Таким образом, чаще нерегулярный скрининг наблюдался среди мужчин.

При поступлении в стационар всем пациентам был поставлен диагноз ТБ легких: 10 из 13 – инфильтративный, 2 из 13 – очаговый и 1 из 13 – диссеминированный, чаще – в 9 из 13 случаев – была установлена фаза инфильтрации, в 4 из 13 случаев наблюдалась фаза распада, фаза обсеменения – в 2 из 13.

При первоначальном обследовании 6 из 13 пациентов были выполнены обзорные рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК) и 7 из 13 – компьютерная томография (КТ) ОГК, для дообследования в последующем всем пациентам провели КТ ОГК. Были выявлены изменения типичные для ТБ: деструкция легочной ткани была установлена в 6 из 13 случаев, очаги отсевов в другие отделы легких – в 2 из 13, остаточные изменения перенесенного ТБ в виде кальцинатов – в 3 из 13. Однако имели место и нехарактерные для ТБ легких проявления: наличие тяжей к плевре – в 2 из 13 случаев, лучистый контур – в 1 из 13, кроме того, было обнаружено уменьшение объема пораженного легкого (признаки гиповентиляции) в 5 из 13 случаев, расширение

корня легкого и увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – в 3 из 13, сужение просвета бронха/культия бронха – в 3 из 13, гидроторакс/гидроперикард – в 4 из 13 случаев. Таким образом, большинство пациентов (69%) имели рентгенологические признаки, не типичные для ТБ, а более характерные для злокачественных образований легких, в то же время у 31% пациентов рентгенологическая картина не вызывала сомнений в диагнозе ТБ.

Нами была изучена кратность контрольных рентгенологических обследований в процессе противотуберкулезного лечения (рентгенограммы и КТ ОГК) у больных с легочной локализацией рака до верификации диагноза. Частота рентгенологических обследований составила от 1 до 5 раз. Чаще всего – у 4 из 9 пациентов был осуществлен двукратный контроль, однократно контроль был проведен в 3 из 9 случаев, повторные трехкратные и пятикратные обследования были проведены с одинаковой частотой – в 1 из 9 случаев. При анализе рентгенологической картины ОГК, полученной всеми методами, установлено, что в 6 из 9 случаев преобладала отрицательная динамика, отсутствие динамики имело место в 2 из 9, в то же время в 1 из 9 наблюдений наблюдалась положительная динамика, что подтверждало мнение врачей о туберкулезной этиологии заболевания. Негативная рентгенологическая динамика имела следующие проявления: увеличение в размере участка поражения – в 3 из 9 случаев, уменьшение объема пораженного отдела легкого – в 3 из 9, сужение просвета бронха – в 2 из 9, появление лучистости контура тени – в 1 из 9, появление тяжей к плевре – в 1 из 9, расширение корня легкого – в 2 из 9. В то же время в 1 из 9 случаев регистрировалось частичное рассасывание инфильтрации, что расценивалось как критерий эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

Исследования крови (общий и биохимический анализы) и общий анализ мочи проводились ежемесячно. При изучении лабораторных данных мы отметили, что в спектре гематологических нарушений у пациентов со злокачественными заболеваниями отмечались следующие изменения: анемия – у 3 из 13 пациентов, эозинофилия – у 2 из 13, лимфоцитоз – у 2 из 13, лимфопения – у 4 из 13, лейкоцитоз – у 5 из 13, увеличение СОЭ – у 10 из 13. У 2 из 13 пациентов отклонений гематологических показателей от нормы не зарегистрировано.

Исследование мокроты на наличие МБТ проведено всем пациентам, отсутствие возбудителя в мокроте имело место в 10 из 13 случаев,

МБТ(+) – в 3 из 13, из них у 2 пациентов с сочетанной патологией ТБ легких и рака внелегочной локализации. Люминесцентная микроскопия и посевы мокроты на жидкие и плотные питательные среды выявили возбудитель туберкулеза у пациентов, которые имели сочетание ТБ легких и рака внелегочной локализации. Кроме того, ДНК МБТ в мокроте были найдены методом ПЦР в 2 из 13 случаев. Обращает на себя внимание факт, что у 1 пациента с раком легкого методом ПЦР была обнаружена ДНК МБТ, но известно, что это может быть генный материал нежизнеспособных МБТ из остаточных изменений туберкулезного процесса, которые оказались в зоне распада рака или его роста [2].

Иммунодиагностика с помощью АТР была проведена только четырьмя из 13 пациентов, среди них у 3 из 13 была отрицательная проба и у 1 из 13 положительная нормергическая реакция (папула 12 мм) в случае сочетания ТБ легких и рака внелегочной локализации. Таким образом, иммунодиагностика с помощью пробы с АТР показала достаточную информативность, однако алгоритм обследования на ТБ, включающий проведение данной пробы, был выполнен не всем пациентам.

Трое из 13 анализируемых пациентов ранее состояли в онкологическом диспансере на учете с внелегочной локализацией рака. Выявленная патология в легких у данных пациентов требовала дифференциальной диагностики как минимум между ТБ и раком. У всех больных с внелегочной локализацией рака туберкулезная этиология легочного процесса была верифицирована в течение трех месяцев. Пациентам, имеющим только изменения в легких, диагноз опухолевого заболевания был установлен в течение разного времени: за 1-2 месяца – у 7 из 9 пациентов, за 3-4 месяца – у 1 из 9, за 12 месяцев – у 1 из 9 пациентов. Наиболее длительный срок верификации диагноза был связан с ложноположительным результатом анализа мокроты методом ПЦР с обнаружением ДНК МБТ, разнонаправленной динамикой при контрольном рентгенологическом обследовании, отсутствием данных пробы с АТР и поздним проведением ФБС с биопсией. Средняя продолжительность верификации диагноза рака легкого в противотуберкулезном учреждении составила $87,7 \pm 32,2$ дня.

При дообследовании пациентов с легочной патологией применение инвазивных методов составило 69,2% (9 из 13): ФБС с биопсией – 7 из 13, видеоторакоскопия с биопсией – 1 из 13, гистологическое исследование операционного материала при проведении сегментарной резекции – 1 из 13. При внелегочной локали-

зации злокачественных процессов верификация диагноза была проведена во всех случаях на основании биопсии патологических образований с последующим гистологическим исследованием на базе онкодиспансера – в 4 из 13 случаев. По результатам гистологических исследований патологических процессов легочной локализации, наиболее часто выявлялась аденокарцинома – в 5 из 13 случаев, плоскоклеточный рак – в 3 из 13, мезотелиома плевры – в 1 из 13.

Результаты проведенного анализа показали, что предикторами задержки установления диагноза у больных с онкопатологией явились острое начало заболевания (ОШ 0,36; $p = 0,005$), наличие лихорадки (ОШ 0,35; $p = 0,01$), отсутствие изменений со стороны крови (ОШ 0,30; $p = 0,001$), однократное обнаружение ДНК МБТ в мокроте (ОШ 0,20; $p = 0,0001$), наличие деструктивных изменений в легких при рентгенологическом исследовании (ОШ 0,54; $p = 0,035$), ошибочная интерпретация рентгенологической картины (ОШ 0,11; $p = 0,002$).

Факторами, ассоциированными с сокращением диагностического периода, являлись возраст старше 49 лет (ОШ 4,87; $p = 0,001$), постепенное начало заболевания (ОШ 4,52; $p = 0,002$), жалобы на одышку (ОШ 3,66; $p = 0,002$), потерю массы тела (ОШ 4,45; $p = 0,0001$), снижение аппетита (ОШ 8,93; $p = 0,001$); лейкоцитоз в гемограмме (ОШ 2,82; $p = 0,01$), увеличение СОЭ (ОШ 3,52; $p = 0,002$), лимфопения (ОШ 2,84; $p = 0,003$), наличие участка гиповентиляции в легком при рентгенологическом обследовании (ОШ 2,22; $p = 0,013$), увеличение ВГЛУ (ОШ 5,22; $p = 0,013$), проведение пробы с АТР (ОШ 2,84; $p = 0,003$), отсутствие бактериовыделения (ОШ 3,6; $p = 0,004$), проведение биопсии (ОШ 4,54; $p = 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало сохраняющиеся до настоящего времени трудности дифференциальной диагностики ТБ и опухолевых заболеваний органов дыхания, приводящие к госпитализации больных со злокачественными заболеваниями в противотуберкулезные стационары. Выявлены длительные сроки диагностики онкологических заболеваний легких и плевры. Анализ причин ошибочной диагностики показал, что к гипердиагностике ТБ у больных злокачественными новообразованиями приводят сходство клинико-рентгенологической картины заболеваний, незначительные изменения лабораторных показателей, ложноположительный результат

обнаружения ДНК МБТ в мокроте, ошибочная трактовка рентгенологических данных.

В сомнительных случаях окончательно подтвердить или исключить у больного опухолевое заболевание можно только с помощью биопсии патологического образования, которая должна быть проведена в кратчайшие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова О.С., Комаров И.Г. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор. *Современная онкология*. 2018;20(3):56-61. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.56-61
2. Вахрушева Д.В., Васильева И.А. К вопросу о стандартизации и качестве лабораторных исследований для диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(9):57-62. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-57-62
3. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»: МЗ России, 2021, 84 с.
4. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»: МЗ России, 2022, 151 с.
5. Корж Е.В., Подчос Н.А., Завгородний А.Ф. Гипердиагностика туберкулеза у больных, направляемых на госпитализацию в противотуберкулезное отделение. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):55-62. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62
6. Курчин В.П., Акопов А.Л., Кузнецова Т.А. Опухоль верхней легочной борозды (опухоль Панкоста): исторический аспект, термины и определения. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):565-570. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-565-570
7. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. *Вопросы онкологии*. 2023;69(2):227-237. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237
8. Новицкая Т.А., Ариэль Б.М., Двораковская И.В. и др. Морфологические особенности сочетания туберкулеза и рака легких. *Архив патологии. Вопросы онкологии*. 2021;83(2):19-24. DOI: 10.17116/patol20218302119.
9. Стогова Н.А. Клинические аспекты туберкулезно-го плеврита у больных раком различных локализаций. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(2):35-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-35-40
10. Abdelwahab H.W., Elmaria M.O., Abdelghany D.A. et al. Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2021;29(3):208-213. DOI: 10.1177/0218492320984881
11. Jin C., Yang B. A case of delayed diagnostic pulmonary tuberculosis during targeted therapy in an EGFR mutant non-small cell lung cancer patient. *Case Rep Oncol*, 2021;14(1):659-663. DOI: 10.1159/000514050
12. Nanthanangkul S., Promthet S., Suwanrungruang K. et al. Incidence of and risk factors for tuberculosis among cancer patients in endemic area: a regional cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020;21(9):2715-2721. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.9.2715
13. Tezera L.B., Bielecka M.K., Ogongo P. et al. Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- α . *ELife*, 2020;9:e52668. DOI: 10.7554/eLife.52668

REFERENCES

1. Belova O.S., Komarov I.G. Differential diagnosis between tumoral lesions and pulmonary TB: a review. *Journal of Modern Oncology*, 2018;20(3):56-61. (In Russ.) DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.56-61
2. Vakhrusheva D.V., Vasilyeva I.A. On the question of standardization and quality of laboratory studies for diagnosis and control of TB chemotherapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(9):57-62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-57-62
3. Malignant tumors in the bronchi and lungs. Clinical recommendations. The All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia", the All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", RF MoH, 2021, 84 p. (In Russ.)
4. TB in adults. Clinical recommendations. The All-Russian Public Society "Russian Society of Phthisiologists", RF MoH, 2022, 151 p. (In Russ.)
5. Korzh E.V., Podchos N.A., Zavgorodny A.F. Overdiagnosis of TB in patients referred to a TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023;101(1):55-62. (In Russ.) DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62
6. Kurchin V.P., Akopov A.L., Kuznetsova T.A. A tumor of the apex of the lung (a Pancoast tumor): the history, terms, and definitions. *Problems in Oncology*, 2023;69(3):565-570. (In Russ.) DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-565-570
7. Merabishvili V.M., Belyaev A.M. Oncology care in Russia: the five-year dynamics of survival among cancer patients and its rank distribution between cancer localizations. A population study in the North-Western federal district. *Problems in Oncology*, 2023;69(2):227-237. (In Russ.) DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237
8. Novitskaya T.A., Ariel B.M., Dvorakovskaya I.V. et al. Morphological features of TB and lung cancer comorbidity. *Records of pathology. Problems in Oncology*, 2021;83(2):19-24. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20218302119.
9. Stogova N.A. Clinical aspects of tuberculous pleurisy in patients with cancer of various localizations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020;98(2):35-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-35-40

10. *Abdelwahab H.W., Elmaria M.O., Abdelghany D.A. et al.* Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2021;29(3):208-213. DOI: 10.1177/0218492320984881
11. *Jin C., Yang B.* A case of delayed diagnostic pulmonary tuberculosis during targeted therapy in an EGFR mutant non-small cell lung cancer patient. *Case Rep Oncol*, 2021;14(1):659-663. DOI: 10.1159/000514050
12. *Nanthanangkul S., Promthet S., Suwanrungruang K. et al.* Incidence of and risk factors for tuberculosis among cancer patients in endemic area: a regional cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020;21(9):2715–2721. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.9.2715
13. *Tezera L.B., Bielecka M.K., Ogongo P. et al.* Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- α . *ELife*, 2020;9:e52668. DOI: 10.7554/eLife.52668

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России
214005, г. Смоленск, Московское шоссе, д. 33

Мякишева Татьяна Владимировна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (910) 713-12-04
E-mail: tatya-myakisheva@yandex.ru

Идобаева Ольга Павловна – ординатор, кафедра фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (960) 653-49-27
E-mail: olidob@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Smolensk State Medical University
33, Moskovskoye highway, 214005, Smolensk, Russia

Tatyana V. Myakisheva, Doctor of Medical Sciences, Docent, Head, Phthisiopulmonology Department
Tel.: +7 (910) 713-12-04
E-mail: tatya-myakisheva@yandex.ru

Olga P. Idobaeva, Resident Physician, Phthisiopulmonology Department
Tel.: +7 (960) 653-49-27
E-mail: olidob@yandex.ru

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ А16.0 – РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

© 2023 г. Карпина Н.Л.¹, Чащина М.В.¹, Егорова А.Д.¹, Смирнова Т.Г.¹, Багиров М.А.^{1, 2}, Эргешов А.Э.^{1, 3}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 21.06.2023

Цель исследования: оценить эффективность этиологической верификации микобактериоза легких (МЛ) у пациентов с диагнозом «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (А16.0) по МКБ-10 и видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) в операционном материале пациентов исследуемой когорты. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов обследования 28 пациентов с исходным диагнозом «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (А16.0) по МКБ-10, у которых по результатам исследования операционного материала был верифицирован МЛ. Микробиологическое исследование диагностического материала (не менее двух образцов мокроты, одного образца материала бронхобиопсий, одного образца операционного материала) включало люминесцентную микроскопию (ЛЮМ), выявление ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и ДНК НТМБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), культивирование на жидкой питательной среде в системе ВАСТЕС MGIT 960, идентификацию выделенных микобактерий молекулярно-генетическими методами: ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на наличие ДНК *M. tuberculosis* («Синтол», Россия) и на ДНК-стрипах (GenoType Mycobacterium CM/AS Hain Lifescience). **Результаты.** При анализе направительных диагнозов установлено, что в большей половине наблюдений у пациентов с диагнозом «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (А16.0) изменения в легких были расценены как «туберкулема» – 64,3% случаев и «инфильтративный туберкулез» – 21,4% случаев, 28,6% пациентов проводилась противотуберкулезная терапия (ПТТ) по 3-му режиму химиотерапии (РХТ), в 17,8% случаев назначали курсы антибиотиков широкого спектра действия. Продолжительность ПТТ варьировала от 4 до 28 месяцев. Большинству (75%) пациентов были выполнены атипичные резекции легких. Наиболее информативным методом этиологической верификации МЛ при исследовании операционного материала был молекулярно-генетический – обнаружение ДНК НТМБ (в 100% случаев). При использовании культурального метода рост НТМБ был получен лишь в 17,9% случаев. Как этиологически значимые в исследуемой когорте пациентов были представлены только медленно растущие НТМБ. **Заключение.** Верификация диагноза основывается на данных микробиологических и/или гистологических, цитологических методов исследования. Исследование операционного материала при подозрении на ТБ значительно повышает эффективность диагностики.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз легких, хирургическая биопсия легких.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-46-56

ETIOLOGICAL VERIFICATION OF PULMONARY MYCOBACTERIOSIS BASED ON EXAMINATION OF RESECTION SAMPLES FROM PATIENTS WITH DIAGNOSIS A16.0 – ACTUAL PRACTICE

Karpina N.L.¹, Chashchina M.V.¹, Egorova A.D.¹, Smirnova T.G.¹, Bagirov M.A.^{1, 2}, Ergeshov A.E.^{1, 3}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Submitted as of 21.06.2023

Objective: to evaluate effectiveness of etiological verification of pulmonary mycobacteriosis (PM) in patients with diagnosed “pulmonary TB without bacteriological or histological confirmation” (A16.0) as per ICD-10 and species diversity of nontuberculous mycobacteria (NTM) in resection samples from the studied cohort. **Materials and methods.**

We analyzed test results from 28 patients with initially diagnosed "pulmonary TB without bacteriological or histological confirmation" (A16.0) as per ICD-10 and verified PM according to resection sample studies. The microbiological study (at least two sputum samples, one bronchobiopsy sample, and one resection sample) included luminescent microscopy (LUM), extraction of *M. tuberculosis* DNA or NTM DNA by polymerase chain reaction (PCR), culture growth on liquid media in the BACTEC MGIT 960 system, identification of mycobacteria by molecular genetic methods: real-time PCR for *M. tuberculosis* DNA detection (Syntol, Russia) and DNA-strip technology (GenoType Mycobacterium CM/AS Hain Lifescience). **Results.** The analysis of referral diagnoses established that in more than half of patients with diagnosed "pulmonary TB without bacteriological or histological confirmation" (A16.0) changes in the lungs had been referred to tuberculoma (64.3%) or infiltrative TB (21.4%); 28.6% of patients had received TB treatment as per chemotherapy regimen no. 3, and 17.8% of patients – broad-spectrum antibiotics. TB treatment duration varied from 4 to 28 months. Atypical lung resections were performed in most cases (75%). NTM DNA detection in resection samples was the most informative method of etiological verification of PMB (100% of cases). NTM culture growth was observed in 17.9% of cases. Only slowly-growing NTM were represented in the studied cohort as etiologically significant. **Conclusion.** The diagnosis verification is based on data obtained by microbiological and/or histological, cytological studies. Studies of resection samples from TB suspects significantly improve diagnostic effectiveness.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, pulmonary mycobacteriosis, lung biopsy.

The article was prepared under research topic no. 122041200022-2: "Tuberculosis and pulmonary diseases – modern multimodal diagnosis and rehabilitation in patients with comorbidities".

ВВЕДЕНИЕ

НТМБ – условно-патогенные сапрофитные микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде, проявляющие природную устойчивость к антибиотикам и дезинфицирующим средствам [8, 12]. К роду *Mycobacterium*, включая микобактерии ТБ (МБТ) и *Mycobacterium leprae*, принадлежат более 170 идентифицированных видов НТМБ, число новых идентифицированных видов увеличивается с каждым годом. НТМБ встречаются по всему миру и в некоторых случаях становятся патогенными, вызывая трудно диагностируемое и тяжело поддающееся лечению заболевание – микобактериоз [8]. Заболеваемость и число смертей от микобактериозов неуклонно растут во всем мире [1]. Ранее считалось, что НТМБ опасны лишь для людей с дефектами легочной ткани или ослабленным иммунитетом. В настоящее время отмечается все большее распространение МЛ среди иммунокомпетентных лиц. С учетом устойчивости ко многим антибиотикам, отсутствия достоверных данных о механизмах передачи микобактериальной инфекции, тенденции к увеличению случаев МЛ, данная проблема является актуальной в настоящее время [15].

Отчетные протоколы, регистрирующие все случаи заболевания МЛ на территориях Северной Америки, Европы, а также Новой Зеландии и Австралии, подтверждают продолжающийся рост распространенности МЛ. Ежегодная распространенность в Северной Америке и Австралии, варьирующая от 3,2 до 9,8 на 100 000 человек в целом выше, чем в Европе, где все имеющиеся оценки составляют менее 2 случаев на 100 000 человек [11, 14]. В последние годы

в Японии отмечается выраженное повышение заболеваемости и смертности от МЛ. По данным Morimoto K., Iwai K., Uchimura K. et al. (2014), ежегодная смертность пациентов с впервые диагностированным МЛ составляла 1-2%, а показатель распространенности в Японии оценивался в 33–65 на 100 000 населения. Распространенность микобактериальных заболеваний в Японии выше, чем сообщается в большинстве других стран. Установлено, что 90% всех микобактериозов в Японии вызывается *Mycobacterium avium* complex (MAC), при этом основную часть микобактериальных инфекций составляет именно микобактериоз легких, ассоциированный с MAC [13]. Рост заболеваемости и распространенности МЛ во всем мире связан не только с фактическим увеличением случаев заболевания, но и с улучшением методов идентификации НТМБ, а также с большей осведомленностью врачей [13]. В Российской Федерации (РФ) в настоящее время МЛ не подлежат официальной статистической регистрации, поэтому достоверно оценить уровень заболеваемости не представляется возможным [7]. Отдельные проведенные исследования отражают видовую структуру НТМБ, вызывающих МЛ в отдельных регионах страны и на территории оссийской Федерации в целом. Так, при исследовании спектра НТМБ, циркулирующих в регионах Российской Федерации, проведенного Смирновой Т.Г., Андреевской С.Н., Ларионовой Е.Е. и др. (2017) определено, что на территории страны преобладали медленнорастущие НТМБ (564/727; 77,58%), а наиболее распространенным видом была *M. avium* (210/727; 28,89%). Также с высокой частотой встречались (в порядке убывания) *M. gordonae* (99/727; 13,62%), *M. intracellulare* (68/727; 9,35%),

M. lentiflavum и *M. fortuitum* (по 66/727; 9,08%), *M. abscessus* (49/727; 6,74%), *M. kansasii* (48/727; 6,60%), *M. xenopi* (29/727; 3,99%) [5]. Исследование видовой структуры НТМБ в г. Москве среди 165 пациентов с диагностированными МЛ показало, что основными возбудителями явились медленно растущие НТМБ (*M. abscessus* – 44,8%, *M. kansasii* – 22,4% и *M. xenopi* – 13,3%), далее по распространенности – быстрорастущие (*M. chelonae* complex – 16,4%, *M. fortuitum* complex – 7,9%) [4].

Таким образом, данные, основанные на популяционных исследованиях, зафиксировали всемирное увеличение распространенности нетуберкулезных микобактериальных инфекций с 2000 г. [9, 14, 16].

Несмотря на получение новых знаний о микобактериальных инфекциях, важной нерешенной проблемой настоящего времени остается дифференциальная диагностика МЛ, сопряженная с высокой частотой диагностических ошибок. При диагностике МЛ возникают сложности ввиду отсутствия специфичности клинических и рентгенологических проявлений заболевания, большой доли положительных иммунологических тестов на туберкулез (ТБ), обнаружения кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) в диагностическом материале без дальнейшей идентификации возбудителя до вида [1, 6]. По данным Карпиной Н.Л., Асанова Р.Б. (2021), на сегодняшний день в структуре полостных образований в легких превалирует микобактериальная инфекция (82,8% наблюдений), среди которой в равных соотношениях диагностированы ТБ (41,8%) и МЛ (41,0%), $p > 0,05$. Анализ частоты и структуры диагностических ошибок при полостных образованиях легких показал гипердиагностику деструктивного ТБ легких (60,8%) и деструктивной пневмонии (85,7%), что происходит за счет гиподиагностики МЛ в региональных медицинских учреждениях.

В связи с вышесказанным этиологическая верификация МЛ является решающим диагностическим критерием установления правильного диагноза. Для исключения ошибок в диагностике МЛ требуется внедрение этапного подхода, обеспечивающего микробиологическую верификацию микобактерий до вида [3].

Хирургические методы являются важным компонентом диагностических мероприятий в диагностике МЛ. Так, по данным Гунтуповой Л.Д., Борисова С.Е. и соавт. (2016), в 35,4% случаев только оперативное вмешательство позволило верифицировать диагноз МЛ [2]. По данным Карпиной Н.Л., Асанова Р.Б., Эргешова А.Э., даже при полостных образованиях в легких микобактериоз был верифицирован только по результа-

там микробиологического исследования операционного материала в 16,4% случаев из когорты 122 пациентов [3].

Таким образом, представленные данные подтверждают актуальность этиологической верификации МЛ с использованием хирургических методов, особенно в группе пациентов с диагнозом «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (А16.0).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования 28 пациентов, находившихся на лечении в отделе хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2012 по 2021 г., с исходным диагнозом «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (А16.0) по МКБ-10, у которых по результатам исследования операционного материала был верифицирован МЛ. Для верификации диагноза пациентам были проведены клиничко-лабораторные исследования крови, кожный иммунологический тест для выявления туберкулезной инфекции (кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), бронхоскопия с комплексом биопсий: бронхиальный смыв, бронхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия легких. Полученный диагностический материал направлялся в лабораторию для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Пациентам, которым не удалось верифицировать диагноз по результатам исследования мокроты и биообразцов, полученных при бронхоскопии, были выполнены диагностические резекции легкого.

Микробиологическое исследование диагностического материала (мокрота – не менее 2 образцов, материал бронхобиопсий – 1 образец, операционный материал – 1 образец) включало: ЛЮМ, ПЦР на выявление ДНК МБТ и ДНК НТМБ, культивирование материала на жидкой питательной среде в системе ВАСТЕС MGIT 960 (BD, USA), идентификацию выделенных микобактерий молекулярно-генетическими методами: ПЦР-РВ на наличие ДНК *M. tuberculosis* («Синтол», Россия) и на ДНК-стрипах (GenoType Mycobacterium CM/AS Hain Lifescience, Германия). Диагноз МЛ был установлен по результатам выявления одного и того же возбудителя в 2 образцах мокроты или в 1 образце материала, полученного при бронхоскопии, или в опера-

ционном материале, в соответствии с диагностическими критериями Британского торакального общества (2017) [10]. В дополнение к существующим критериям в данном исследовании диагноз МЛ был установлен также при одновременном обнаружении КУМ и подтверждении их принадлежности к НТМБ с использованием молекулярно-генетических методов в одном образце операционного материала. Тип исследования: ретроспективное когортное открытое.

Критерии включения:

1) отсутствие КУМ, ДНК МБТ в диагностическом материале (мокрота – не менее 2 образцов, материал бронхобиопсий – 1 образец) на предшествующих этапах обследования;

2) диагноз А16.0 – «туберкулез легких, установленный на основании клинико-рентгенологической картины»;

3) этиологическая верификация МЛ по результатам исследования операционного материала.

Критерии невключения:

1) пациенты с иными заболеваниями органов дыхания, исключенными этиологически или морфологически;

2) наличие ВИЧ-инфекции.

Все пациенты, включенные в исследование, обращались в ФГБНУ «ЦНИИТ» с направительным диагнозом «туберкулез легких без этиологической и/или морфологической верификации» (А16.0 по МКБ-10) для определения тактики лечения в случаях: 1) впервые установленного диагноза ТБ, 2) для коррекции ПТТ ввиду отсутствия улучшения либо отрицательной рентгенологической динамики при проведении ПТТ по 3-му РХТ.

Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что всем пациентам диагноз ТБ был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, при этом по результатам микробиологического исследования мокроты, материала бронхобиопсий, возбудитель ТБ не был выявлен ни одним из методов микробиологического и молекулярно-генетического исследований.

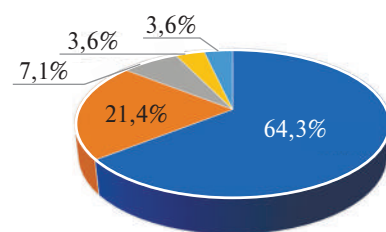
При поступлении пациентов в клинику был проведен анализ клинико-anamnestических, рентгенологических, микробиологических данных. После комплексного обследования всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены лечебно-диагностические операции в условиях хирургического отделения ФГБНУ «ЦНИИТ».

Для этиологической верификации диагноза выполнялось комплексное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования операционного материала.

Статистическая обработка данных: сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость была зафиксирована на уровне вероятности ошибки $p \leq 0,05$. После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Для статистической обработки результатов использовали программы MS Excel, GraphPad (GraphPad Software Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software Inc., Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе структуры направительного диагноза «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (А16.0) у пациентов, включенных в исследование, было установлено, что в большей части случаев ошибочной диагностики ТБ изменения в легких были расценены как «туберкулема» (64,3% – 18/28 случаев) и «инфильтративный туберкулез» (21,4% – 6/28 случаев). В единичных случаях диагностировали: диссеминированный ТБ легких (7,1% – 2/28), кавернозный ТБ легких (3,6% – 1/28), цирротический ТБ легких (3,6% – 1/28), $p < 0,05$ (рис. 1).



- Туберкулема
- Инфильтративный туберкулез
- Диссеминированный туберкулез
- Кавернозный туберкулез
- Цирротический туберкулез

Рисунок 1. Структура направительных диагнозов у пациентов, включенных в исследование.

Figure 1. The structure of referral diagnoses in patients enrolled in the study.

Анализ вида лечения у пациентов с диагнозом «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (A16.0) до обращения в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» показал, что в половине наблюдений ПТТ не проводилась (53,6% (15/28) пациентов). В 28,6% (11/28) наблюдений проводилась ПТТ по 3-му РХТ и в 17,8% (5/28) наблюдений были проведены курсы антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия (рис. 2).

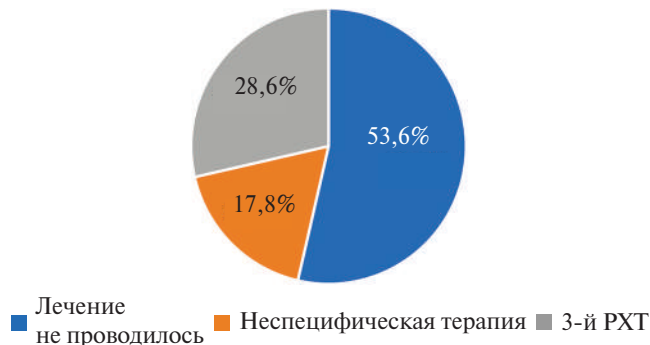


Рисунок 2. Виды лечения у пациентов с диагнозом A16.0 до обращения в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ». 3-й РХТ – третий режим химиотерапии

Figure 2. Types of treatment in patients with diagnosed A16.0 before referral to the Central TB Research Institute.

3-1-й РХТ - chemotherapy regimen no. 3

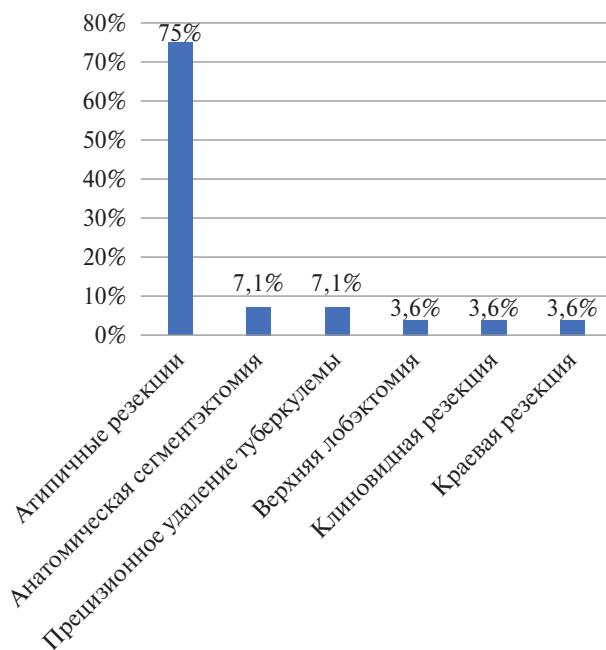


Рисунок 3. Структура операций, выполненных пациентам, включенным в исследование.

Figure 3. The structure of surgical interventions to patients enrolled in the study.

Продолжительность ПТТ варьировала от 4 до 28 месяцев. Средняя продолжительность приема противотуберкулезных препаратов составила $8,6 \pm 7,8$ месяцев.

ПРОВЕДЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Всего 28 пациентам выполнено 28 лечебно-диагностических операций. Проведен анализ структуры операций, выполненных пациентам, включенным в исследование (рис. 3).

В структуре выполненных операций у пациентов, включенных в исследование, преобладали атипичные резекции легких – 21/28 (75%) против 7/28 (25%) прочих видов ($\chi^2 = 14,000$, $p < 0,05$). Другие виды операций имели место в единичных случаях: анатомическая сегментэктомия и прецизионное удаление туберкулемы – по 2/28 (7,1%) соответственно на каждый вид операции, верхняя лобэктомия, клиновидная резекция легкого, краевая резекция легкого – по 1/28 (3,6%) соответственно на каждый вид операции.

Продолжительность операций варьировала от 35 минут (прецизионное удаление туберкулемы) до 235 минут (верхняя лобэктомия). Продолжительность атипичной резекции легкого в среднем составила 79 минут. Кровопотеря была минимальной при всех видах операций на легком (от 5,0 до 260,0 мл). Интраоперационных осложнений не было выявлено ни в одном случае. В послеоперационном периоде имели место два осложнения после анатомической сегментэктомии и верхней лобэктомии в виде сброса воздуха по дренажу в течение более 5 суток.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ МЛ

Проведен анализ эффективности этиологической верификации МЛ при исследовании операционного материала в результате которого было установлено, что наиболее информативным методом этиологической верификации МЛ при исследовании операционного материала было обнаружение ДНК НТМБ в 71,4% случаев (табл. 1).

При использовании культурального метода рост НТМБ был получен лишь в 17,9% случаев (5/28). КУМ были выявлены более чем в половине наблюдений в операционном материале – 60,7% (17/28), что подчеркивает, с одной сторо-

Таблица 1. Эффективность этиологической верификации МЛ при исследовании операционного материала
Table 1. Effectiveness of etiological verification of mycobacteriosis based on resection sample examinations

| Диагностический материал | Микробиологические и молекулярно-генетические исследования операционного материала (n%) | | | | p |
|------------------------------|---|----------------|-----------|-----------------------------|--|
| | КУМ | КУМ + ДНК НТМБ | ДНК НТМБ | Рост НТМБ в BACTEC MGIT 960 | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Операционный материал n = 28 | 17 / 60,7 | 14 / 50,0 | 20 / 71,4 | 5 / 17,9 | $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |

ны, диагностическую значимость данного вида диагностического материала, а с другой стороны, демонстрирует необходимость комплексного исследования операционного материала, так как только применение молекулярно-генетических методов исследования позволило дифференцировать МЛ от ТБ в группе пациентов с положительным результатом исследования операционного материала методом ЛЮМ.

Идентификация НТМБ до вида была получена в 100% наблюдений (28/28) при молекулярно-генетическом исследовании операционного материала.

Как этиологически значимые, в исследуемой когорте пациентов были определены только медленно растущие НТМБ в 100% наблюдений (28/28 человек) (рис. 4). Из них чаще других были идентифицированы: *M. xenopi* – 12/28 (42,8%), *M. kansasii* – 7/28 (25,0%) и *M. avium* complex – 7/28 (25,0%). Другие виды НТМБ были выявлены в единичных случаях: *M. intracellulare* – 1/28 (3,6%), *M. malmoense* – 1/28 (3,6%) ($p < 0,05$) (рис. 4).

Полученные данные отличаются от общемировой тенденции во встречаемости НТМБ, так как по статистическим данным *M. avium* complex превалирует в популяции [4, 5, 6]. Возможно, это противоречие обусловлено малой выборкой пациентов, которым было проведено хирургическое вмешательство.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Л., 43 года. Анамнез: ранее туберкулезом не болел, достоверных контактов с больными инфекционными заболеваниями не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки в 2015 г. патологических изменений не выявлено. В мае 2017 г. при прохождении плановой флюорографии впервые выявлены изменения в легких, заподозрен ТБ. В противотуберкулезном диспансере (ПТД) по месту жительства

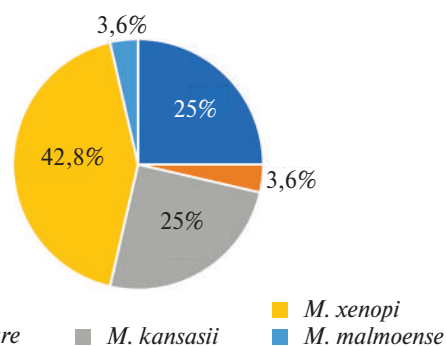


Рисунок 4. Видовая структура НТМБ.

Figure 4. Species structure of NTM.

было проведено обследование. Жалобы респираторного характера отсутствовали. На КТ ОГК от 25.05.2017 в кортикальной зоне S6 левого легкого выявлено полостное образование, бронхоэктазы и очаги в окружающей легочной ткани (рис. 5).

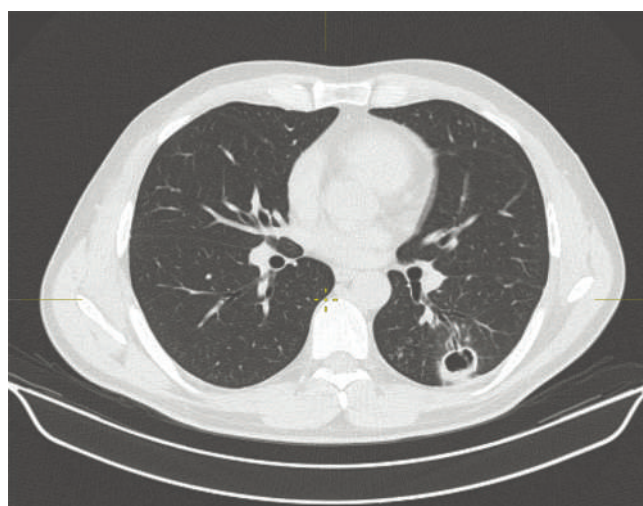


Рисунок 5. Аксиальный срез КТ ОГК от 25.05.2017 г., легочное окно.

Figure 5. An axial CT scan of 25.05.2017, lung window.

Иммунодиагностика ТБ от 20.05.2017: реакция на пробу с АТР отрицательная, реакция на пробу Манту с 2ТЕ РPD-Л – 7 мм папула. Двукратно проведено исследование образцов мокроты: ЛЮМ – КУМ не обнаружены, посев на плотной питательной среде – рост МБТ не получен. Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР не проводилось. По результатам исследования в ПТД был установлен диагноз: «инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада. МБТ(-)» и назначена ПТТ по 3-му РХТ: изониазид 0,6, рифампицин 0,6, пиразинамид 2,0, этамбутол 2,0 в течение 2 месяцев в условиях стационара. На КТ ОГК от 12.07.2017 после 2 месяцев лечения динамика изменений в левом легком отсутствовала. Пациент был выписан из стационара ПТД для продолжения лечения в амбулаторных условиях 25.07.2017, 09.09.2017 г. пациент обратился в Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» с целью определения дальнейшей тактики лечения. На КТ ОГК от 09.09.2017 отмечалась разнонаправленная динамика в виде частичного регресса инфильтрации стенки корнеальной части полости в S6 левого легкого с формированием в данном участке псевдокистозных, эмфизематозных и бронхоэктатических изменений и появления новых очагов бронхогенной диссеминации. Размеры полости деструкции – без существенной динамики (рис. 6).

Проведено двукратное исследование образцов мокроты: КУМ не обнаружены, ДНК МБТ не

обнаружена. Установлен предварительный диагноз: кавернозный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе обсеменения МБТ(-). С учетом отсутствия этиологического и/или морфологического подтверждения диагноза отсутствия положительной рентгенологической динамики после приема 60 доз ПТТ было принято решение о проведении лечебно-диагностической операции.

Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 22.09.2017. Результаты предоперационного обследования пациента от 23.09.2017: показатели общеклинического, биохимического анализов крови, мочи в пределах референсных значений; коагулограмма – состояние неустойчивого равновесия; исследование функции внешнего дыхания, газового состава крови, показатели ЭКГ – без отклонений от нормы.

Видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) анатомическая резекция S6 левого легкого была выполнена пациенту 25.09.2017. Продолжительность операции 160 мин., объем интраоперационной кровопотери – 50 мл. Дренаж из плевральной полости был удален на 5-е сутки. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По данным ЛЮМ от 26.09.2017, в операционном материале обнаружены КУМ+++, молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР («Синтол», Россия) от 26.09.2017 выявило ДНК НТМБ в результате посева на жидкую питательную среду в автоматической системе

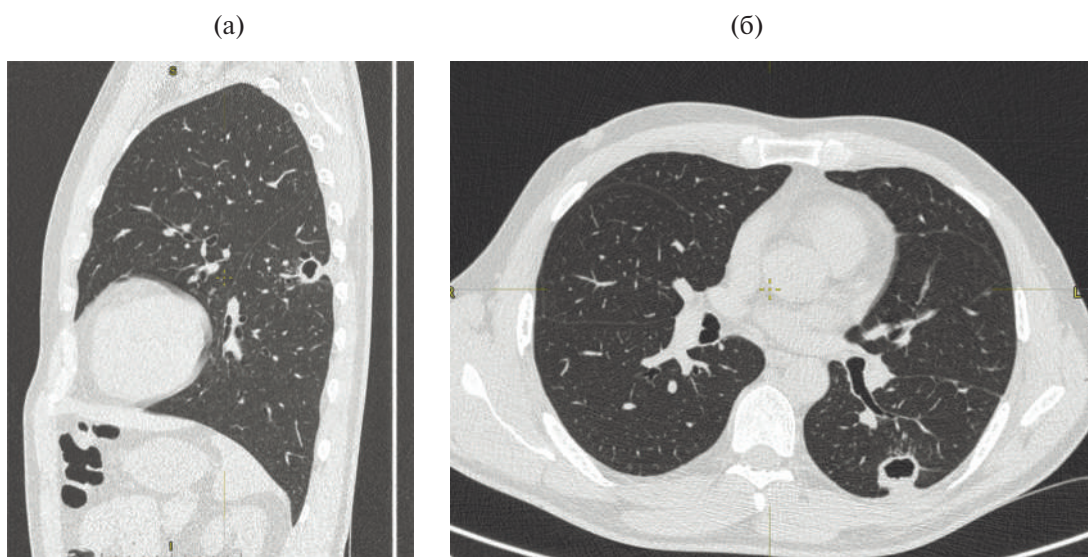


Рисунок 6. КТ ОГК пациента Л. от 09.09.2017, легочное окно: а – сагиттальная реконструкция, б – аксиальный срез.

Figure 6. Chest CT scans of 09.09.2017, lung window: a – sagittal projection, b – axial projection.

ВАСТЕС MGIT (BD, США) 20.10.2017 получен рост НТМБ, с помощью ДНК-стрипов (GenoType Mycobacterium CM/AS Hain Lifescience, Германия) идентифицирована ДНК *M. intracellulare*.

Гистологическое заключение от 18.10.2017. В биоптате легкого определяется множество разнокалиберных очагов казеозного некроза, эпителиоидно-клеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Лангханса, очаговых лимфоидных скоплений. В стенке каверны четкой структурированности не наблюдается за счет множественных эпителиоидно-клеточных гранулем сливного характера, гигантских многоядерных клеток. При окраске по Цилю–Нильсену выявлены КУМ. В лимфатических узлах определяются скопления эпителиоидных клеток, эпителиоидно-клеточные гранулемы, единичные фокусы некроза.

На врачебном консилиуме 24.10.2017 был снят диагноз кавернозного туберкулеза и установлен диагноз: «микобактериоз легких, вызванный *M. intracellulare*. Состояние после анатомической резекции S6 левого легкого от 25.09.2017 по поводу микобактериоза». Назначено лечение: изониазид 0,6 в сутки, рифампицин 0,6 в сутки, этамбутол 1,6 в сутки, кларитромицин 0,5 × 2 раза в сутки, амикацин 1,0 в/м 1 раз в сутки – на 12 месяцев. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из клиники для продолжения лечения по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре направительных диагнозов «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (A16.0) у пациентов, которым был верифицирован МЛ, преобладали ошибочно диагностированные формы ТБ – туберкулема (64,3% случаев) и инфильтративный туберкулез (21,4% случаев). Данным пациентам были преимущественно выполнены атипичные резекции легких (75%), значительно реже – другие виды операций на легких (25,0% ($\chi^2 = 14,000$, $p < 0,05$)).

Наиболее информативным методом этиологической верификации МЛ при исследовании операционного материала в исследуемой когорте было обнаружение ДНК НТМБ (в 71,4% случаев). Использование культурального метода позволило выявить рост НТМБ лишь в 17,9% случаев. При этом КУМ были выявлены в операционном материале более чем в половине наблюдений (60,7%).

Как этиологически значимые в исследуемой когорте у всех пациентов с направительным диагнозом A16.0, были определены медленнорастущие НТМБ, из них чаще других были идентифицированы: *M. xenopi* – 12/28 (42,8%), *M. kansasii* – 7/28 (25,0%) и *M. avium complex* – 7/28 (25,0%), другие виды НТМБ были выявлены в единичных случаях: *M. intracellulare* – 1/28 (3,6%), *M. malmoense* – 1/28 (3,6%) ($p < 0,05$).

В свете представленных данных, следует пересмотреть целесообразность выделения диагноза «туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически» (A16.0) в современных условиях, когда возможности малоинвазивной хирургии позволяют получить информативный диагностический материал, по результатам исследования которого возможно установить верифицированный диагноз и назначить пациенту адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов Р.Б., Шишкина Е.Р., Евсеева Н.И., Киселева Е.А. Возможности дифференциальной диагностики деструктивного туберкулеза легких в условиях противотуберкулезного учреждения федерального уровня. *Вестник ЦНИИТ*. 2021;(1):55-57. DOI: 10.7868/S2587667821050228
2. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древаль П.А. и др. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(5):18-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-18-26
3. Карпина Н.Л., Асанов Р.Б., Шишкина Е.Р. и др. Современный взгляд на диагностические ошибки при полостных образованиях в легких. *Врач*. 2021;32(2):32-37. DOI: 10.29296/25877305-2021-02-06
4. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. М.: МНПЦБТ, 2014, 256 с.
5. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е. и др. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия). *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(5):54-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59
6. Смольникова У.А., Гаврилов П.В., Ушков А.Д. и др. Сложности диагностики очаговой формы нетуберкулезного микобактериоза. *REJR*. 2021;11(4):158-163. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-158-163
7. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). *Пульмонология*. 2016;26(3):303-8. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
8. Falkinham J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med*, 2013;34:95-102. DOI: 10.1055/s-0033-1333568

9. Falkinham J.O. 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med*, 2002;23(3):529-51. DOI: 10.1016/s0272-5231(02)00014-x
10. 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(2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
11. Hoefsloot W., Van Ingen J., Andrejak C. et al. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*, 2013;42(6):1604-13. DOI: 10.1183/09031936.00149212
12. Koh W.-J., Schlossberg D. Nontuberculous mycobacteria – overview. *Microbiol Spectr*, 2017;5(1). DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016
13. Morimoto K., Iwai K., Uchimura K. et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc*, 2014;11(1):1-8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201303-067OC
14. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clinics in Chest Medicine*, 2015;36:1334. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.002
15. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A. et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol*, 2020;11:303. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00303
16. Wu J., Zhang Y., Li J. et al. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. *PLoS One*, 2014;16(9):e109736. DOI: 10.1371/journal.pone.0109736
5. Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E. et al. The monitoring of species diversity of nontuberculous mycobacteria in some regions of the Russian Federation using DNA-strip technology GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(5):54-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59
6. Smolnikova U.A., Gavrilov P.V., Ushkov A.D. et al. Difficulties in the diagnosis of focal nontuberculous mycobacteriosis. (In Russ.) *REJR*, 2021;11(4):158-163. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-158-163
7. Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N. et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with pulmonary diseases (clinical and laboratory studies). *Pulmonologiya*, 2016;26(3):303-8. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
8. Falkinham J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med*, 2013;34:95-102. DOI: 10.1055/s-0033-1333568
9. Falkinham J.O. 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med*, 2002;23(3):529-51. DOI: 10.1016/s0272-5231(02)00014-x
10. 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(2):ii1-ii64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
11. Hoefsloot W., Van Ingen J., Andrejak C. et al. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*, 2013;42(6):1604-13. DOI: 10.1183/09031936.00149212
12. Koh W.-J., Schlossberg D. Nontuberculous mycobacteria – overview. *Microbiol Spectr*, 2017;5(1). DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016
13. Morimoto K., Iwai K., Uchimura K. et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc*, 2014;11(1):1-8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201303-067OC
14. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clinics in Chest Medicine*, 2015;36:1334. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.002
15. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A. et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol*, 2020;11:303. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00303 PMID: 32194556
16. Wu J., Zhang Y., Li J. et al. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. *PLoS One*, 2014;16(9):e109736. DOI: 10.1371/journal.pone.0109736

REFERENCES

1. Asanov R.B., Shishkina E.R., Evseeva N.I., Kiseleva E.A. The potentials of differential diagnosis of destructive pulmonary TB in a federal TB institution. *CTRI Bulletin*, 2021;(1):55-57. (In Russ.) DOI: 10.7868/S2587667821050228
2. Guntupova L.D., Borisov S.E., Dreval P.A. et al. Pulmonary mycobacterioses: surgical aspects of diagnosis and treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016;94(5):18-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-18-26
3. Karpina N.L., Asanov R.B., Shishkina E.R. et al. A modern view on errors in the diagnosis of lung cavities. *Vrach*, 2021;32(2):32-37. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877305-2021-02-06
4. Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E. Nontuberculous mycobacteria, mycobacterioses. Moscow, 2014, 256 p. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Карпина Наталья Леонидовна – д.м.н., заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-91-59
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Чашина Маргарита Викторовна – аспирант, врач-хирург, отдел хирургии
Тел.: +7 (977) 814-94-34
E-mail: tsimbalyuck.rita@yandex.ru

Егорова Анна Дмитриевна – младший научный сотрудник,
Центр диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
Тел.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: ade2020@internet.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна – к.м.н., зав. отделом микробиологии
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: t.smirnova@ctri.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 Адилевич – д.м.н., зав. отделом хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ»;
профессор кафедры торакальной хирургии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»
Тел.: +7 (499) 785-91-96
E-mail: cniit@ctri.ru

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

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

FOR CORRESPONDENCE:

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

Natalya L. Karpina, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research,
Head of Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation
Тел.: +7 (499) 785-91-59
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Margarita V. Chashchina, Postgraduate, Surgeon, Surgery Department
Тел.: +7 (977) 814-94-34
E-mail: tsimbalyuck.rita@yandex.ru

Anna D. Egorova, Junior Researcher, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation
Тел.: +7 (499) 785-90-26
E-mail: ade2020@internet.ru

Tatiana G. Smirnova, Candidate of Medical Sciences, Head, Microbiology Department
Тел.: +7 (499) 785-90-91
E-mail: t.smirnova@ctri.ru

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

Mamed A. Bagirov, Doctor of Medical Sciences, Head, Surgery Department, Central TB Research Institute;
Professor, Thoracic Surgery Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Тел.: +7 (499) 785-91-96
E-mail: cniit@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

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗОВ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОРОТКОГО ВРАМЗ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

© 2023 г. Абдуллаев Р.Ю.¹, Шорохова В.А.¹,
Тихонов А.М.¹, Комиссарова О.Г.^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Поступила 30.08.2023

Цель исследования: изучить изменения показателей клинических анализов крови и мочи, а также биохимического анализа крови в процессе лечения больных туберкулезом (ТБ) легких с применением режима химиотерапии (РХТ), состоящим из бедаквилена, претоманида, моксифлоксацина и пиразинамида (ВРАМЗ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 7 больных лекарственно-устойчивым ТБ легких, прошедших полный 6-месячный курс лечения комбинацией препаратов ВРАМЗ. В процессе лечения изучались изменения показателей клинических анализов крови и мочи, а также биохимического анализа крови. **Результаты.** Было установлено, что применение РХТ ВРАМЗ не оказывало влияния на уровень гемоглобина, вызывало в единичных случаях лейкоцитопению, эозинофилию и тромбоцитопению. Наблюдалось повышение уровня моноцитов на ранних сроках лечения (2 недели, 1 и 2 месяца), однако в дальнейшем число пациентов с моноцитозом уменьшалось. На ранних сроках лечения также увеличивалось число пациентов с кетонурией, эритроцитурией, бактериурией, лейкоцитурией и нитридурией. Однако при дальнейшем наблюдении число пациентов с данными изменениями уменьшилось. В единичных случаях наблюдались протеинурия, альбуминурия, билирубинурия, уробилиногенурия. Среди показателей биохимического анализа крови самым существенным изменением оказалось повышение уровня мочевой кислоты, которое в процессе лечения наблюдалось у 6 из 7 пациентов на ранних сроках лечения и сохранялось до конца наблюдения более, чем у половины пациентов. В единичных случаях наблюдались патологические изменения показателей уровня калия, хлора, глюкозы, креатинина, альбумина, а также маркеров повреждения печени (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина). **Заключение.** Применение РХТ ВРАМЗ вызывает изменения показателей клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови. В подавляющем большинстве случаев эти изменения проявляются на ранних этапах лечения, выражены в легкой степени, а к 6-му месяцу лечения частота их встречаемости снижается.

Ключевые слова: туберкулез легких, укороченные режимы химиотерапии, претоманид, бедаквилин, моксифлоксацин, пиразинамид, безопасность лечения.

Статья подготовлена в ходе выполнения темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-57-63

CHANGES IN CLINICAL AND BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS CAUSED BY SHORTENED TB TREATMENT COURSE CONTAINING ВРАМЗ

Abdullaev R.Yu.¹, Shorokhova V.A.¹, Tikhonov A.M.¹, Komissarova O.G.^{1, 2}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 30.08.2023

Aim: to study changes in the parameters of clinical blood and urine tests, as well as biochemical blood tests in patients with pulmonary TB on treatment containing bedaquiline, pretomanid, moxifloxacin, and pyrazinamide (ВРАМЗ). **Materials and methods.** We studied 7 patients with drug-resistant pulmonary TB on a 6-month treatment course containing ВРАМЗ. We analyzed the changes in blood and urine parameters, as well as the changes in biochemical blood parameters. **Results.** We established that administration of ВРАМЗ did not affect hemoglobin levels, and caused leukocytopenia, eosinophilia, or thrombocytopenia in single cases. We observed elevated levels of monocytes at early stages of treatment (two weeks, one or two months), but later the number of cases with monocytosis decreased. The number of cases with ketonuria,

erythrocyturia, bacteriuria, leukocyturia, or nitrituria also increased at early stages of treatment. However, the number of such cases decreased at further stages. We observed proteinuria, albuminuria, bilirubinuria, and urobilinogenuria in single cases. The most significant change in biochemical profiles was the elevated level of uric acid, which was detected in 6 of 7 cases at early stages of treatment and in more than half of the patients until the end of the observation. Pathological changes in the levels of potassium, chlorine, glucose, creatinine, albumin, as well as the markers of liver damage (ALT, AST, and total bilirubin) were observed in single cases. **Conclusion.** The administration of BPaMZ causes changes in clinical blood and urine parameters, as well as biochemical blood parameters. Mostly, these are mild changes observed at early stages of treatment. By the 6th month of treatment the incidence of these changes decreases.

Keywords: pulmonary TB, shortened chemotherapy regimens, pretomanid, bedaquiline, moxifloxacin, pyrazinamide, treatment safety.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации сохраняется высокая доля больных ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя [1]. Одной из причин этого является низкая эффективность лечения данной категории больных, что связано, в том числе с длительным сроком приема большого количества противотуберкулезных препаратов (ПТП). Современная стратегия Всемирной организации здравоохранения по лечению больных ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя предусматривает назначение РХТ с обязательным включением новых, наиболее эффективных ПТП и сокращение сроков лечения [9]. В литературе встречаются сообщения о применении коротких РХТ в лечении больных лекарственно-устойчивым ТБ в разных регионах мира, где указывается, что короткие РХТ не уступают длительным по эффективности и безопасности [4, 5, 8]. Одним из таких РХТ является режим BPaMZ. Есть данные о том, что применение этой схемы позволяет излечивать пациентов с МЛУ ТБ в 3 раза быстрее, чем пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ, получавших лечение изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом (HRZE). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, достигалось при этом в 100% случаев [2, 3, 10]. Показана хорошая переносимость этого РХТ у больных МЛУ ТБ. Вместе с тем детальный анализ показателей биохимического и клинического анализов крови, а также клинического анализа мочи с точки зрения переносимости этого РХТ при лечении больных с МЛУ/ШЛУ ТБ до сих пор не проводился.

Цель исследования: изучить изменения показателей клинических анализов крови и мочи, а также биохимического анализа крови в процессе лечения больных ТБ легких по РХТ BPaMZ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 7 больных с лекарственно-устойчивым ТБ легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2019 по 2020 г.

Критериям включения соответствовали пациенты в возрасте 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие и имевшие положительный результат анализа мокроты на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ). Критериями невключения явились: злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе аллергических реакций, сердечно-сосудистых заболеваний, декомпенсированного сахарного диабета, устойчивость МБТ к фторхинолонам (по результатам молекулярно-генетических экспресс-тестов мокроты), лечение претоманидом или бедаквилином в течение последних 30 дней, предшествующих включению в исследование. Протокол клинического исследования был инициирован и проведен некоммерческой организацией TB-Alliance.

Все пациенты на протяжении 26 недель прошли полный курс лечения комбинацией препаратов BPaMZ: бедаквилин (по 200 мг в сутки ежедневно на протяжении 8 недель, затем в дозе 100 мг в сутки на протяжении 18 недель), претоманид (по 200 мг в сутки), моксифлоксацин (по 400 мг в сутки) и пипразинамид (по 1500 мг в сутки) ежедневно. Возраст больных варьировал от 25 до 50 лет (медиана возраста 39 лет). Женщин было 5, мужчин 2. По течению туберкулезного процесса преобладали впервые выявленные больные – 5, ранее леченных было 2. Фиброзно-кавернозный ТБ легких был диагностирован у 3, инфильтративный – у 2, кавернозный – у 2 больных. Распространенность процесса в легких у всех больных была более 1-2 сегментов. Полости распада в легочной ткани и бактериовыделение выявлялись также у всех больных. Во всех случаях определялась МЛУ МБТ. Симптомы туберкулезной интоксика-

ции наблюдались у всех обследованных. Из сопутствующих заболеваний у 3 человек имелся хронический обструктивный бронхит, у 1 больного – аутоиммунный тиреоидит, у 1 – сахарный диабет и у 1 – синдром Жильбера. Все сопутствующие заболевания в момент включения в исследование были в стадии ремиссии.

Для оценки переносимости PXT ВРамZ ретроспективно изучались изменения показателей клинических анализов крови и мочи, а также биохимического анализа крови в процессе лечения. Степень токсичности выявленных изменений определяли по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017, Version 5.0 [5].

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для описания качественных данных использовали частоты (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречались в выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вначале был проведен анализ частоты встречаемости различных отклонений в показателях клинического анализа крови на разных сроках лечения.

До начала лечения у 3 из 7 больных отмечалось снижение уровня гемоглобина: у 2 – 1-й степени токсичности. В процессе лечения у всех 3 больных уровень гемоглобина оставался пониженным. У 1 из них на 6-й месяц химиотерапии был выявлен анизоцитоз. Амплитуда индивидуальных колебаний гемоглобина составила 95–150 г/л при норме 119–169 г/л.

Лейкопения до начала лечения наблюдалась у 1 из 7 пациентов и сохранялась до конца наблюдения. В процессе лечения у 1 пациента через 2 недели лечения впервые и однократно была зафиксирована лейкопения. Еще у 1 пациента на том же сроке наблюдения отмечался лейкоцитоз. Минимальное значение количества лейкоцитов составило $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$, а максимальное – $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $3,9–10,9 \cdot 10^9/\text{л}$. До начала лечения у 2 из 7 больных отмечалась лимфопения, у 1 из них в процессе лечения уровень лимфоцитов нормализовался, у 1 оставался сниженным до 3 месяцев лечения. Минимальное значение количества лимфоцитов составило

14%, а максимальное – 50% при норме 19–48%. Моноцитоз при поступлении в стационар наблюдался у 1 из 7 пациентов и сохранялся до конца наблюдения. Появление моноцитоза в процессе лечения наблюдалось у 3 из 7 пациентов. У 1 из них эти изменения возникли через 2 недели, еще у 1 – через 2 месяца от начала лечения. Индивидуальные значения повышенного количества моноцитов колебались от 12,1 до 17% при норме 5–15,5%. Эозинофилия при поступлении в клинику наблюдалась у 1 из 7 больных и сохранялась до 1 месяца лечения. При этом по выраженности повышения эозинофилов пациент соответствовал критериям включения в исследование. В процессе лечения у 1 из 7 больных впервые было зафиксировано однократное увеличение числа эозинофилов на втором месяце и еще у 1 пациента – на третьем месяце лечения. Минимальное значение количества эозинофилов составило 7,6%, а максимальное – 7,9% при норме 0–7,5%. Тромбоцитопения при поступлении наблюдалась у 1 больного. В процессе лечения еще у 1 пациента была зафиксирована тромбоцитопения. Минимальное значение количества тромбоцитов составило $116 \cdot 10^9/\text{л}$, а максимальное – $411 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $165–390 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом тромбоцитопения в этих двух случаях сохранялась до конца наблюдения. Все изменения по шкале CTCAE имели 1-ю (легкую) степень токсичности.

Далее мы провели анализ частоты встречаемости патологических изменений в показателях общего анализа мочи у больных до начала и в процессе лечения по режиму ВРамZ. В процессе проведения химиотерапии отклонения в клиническом анализе мочи проявлялись в виде кетонурии, лейкоцитурии, протеинурии, билирубиноурии, оксалурии и эритроцитурии. Кетонурия возникала у 3 из 7 больных: у 1 пациента через 1 месяц и у 2 – через 2 месяца от начала лечения. У одного из этих пациентов имелся сопутствующий сахарный диабет. После 6 месяцев лечения кетонурия у больных исследуемой группы не наблюдалась. Лейкоцитурия до начала лечения отсутствовала у всех пациентов. В процессе лечения у 1 пациента через 2 недели впервые возникла лейкоцитурия. Еще у 2 пациентов через 2 месяца от начала лечения однократно наблюдалась лейкоцитурия. У 1 пациента лейкоцитурия сохранялась до конца лечения. Протеинурии до начала лечения не отмечалось ни в одном случае. В процессе лечения она впервые появилась у 1 пациента через 2 недели лечения и еще у 1 – через 4 месяца от начала лечения и сохранялась до его окончания. Кристаллы оксалатов в моче однократно определялись у 2

из 7 больных после 2 недель лечения. Эритроцитурия до начала лечения определялась у 1 пациента. У 2 больных эритроцитурия впервые появилась после 2 недель лечения и сохранялась до 2 месяцев лечения. Только в одном случае эритроцитурия сохранялась до конца наблюдения. Бактериурию до начала лечения у обследованных больных не наблюдали. В процессе лечения бактериурия впервые была выявлена у 2 из 7 пациентов через 2 недели от начала лечения. Еще у 1 больного бактериурия выявлялась после 2 месяцев лечения. Только у 1 из них бактериурия сохранялась до конца наблюдения. До начала лечения нитритурия у обследованных больных не отмечалась. В процессе лечения у 5 из 7 пациентов в моче впервые были обнаружены нитриты: у 3 – через 2 недели, у 1 – через 1 месяц и еще у 1 – через 2 месяца после начала лечения. У 2 из них нитриты в моче определялись до конца наблюдения. Появление нитритов в моче косвенно свидетельствует о наличии бактерий в мочеполовой системе, поскольку нитриты образуются из нитратов под влиянием бактерий [7]. Кроме вышеуказанных изменений в процессе лечения в единичных случаях наблюдалось появление в моче уробилиногена и эпителиальных клеток. Уробилиногенурия отмечалась у 1 пациента на 4-м месяце лечения и сохранялась до конца наблюдения. Эпителиальные клетки появлялись в моче через 2 недели лечения у 1 пациента и сохранялись до 2 месяцев лечения. Все изменения, выявленные в моче, имели 1-ю (легкую) степень токсичности.

Был также проведен анализ частоты встречаемости отклонений в показателях биохимического анализа крови у больных до начала и в процессе лечения по РХТ ВРАМЗ. В процессе лечения наблюдались изменения в показателях электролитного обмена. Повышение уровня калия отмечалось после 2 недель, 1 и 2 месяцев лечения у 1 больного. После 6 месяцев лечения еще у 1 пациента отмечалось появление гиперкалиемии. В процессе лечения снижение уровня хлора наблюдали у 1 больного после 2 месяцев и еще у 1 – после 6 месяцев лечения. В процессе лечения через 2 недели после его начала у 3 из 7 больных снижался уровень кальция. После 2 месяцев лечения гипокальциемия была выявлена еще у 1 пациента. У 2 больных сниженные уровни кальция в сыворотке крови сохранялись до конца наблюдения. Повышение уровня фосфора до начала лечения наблюдали у 2 из 7 больных. Через 2 недели после начала лечения повышение уровня фосфора в крови впервые было выявлено у 1 больного. Еще у 1 пациента повышение уровня фосфора было

выявлено после 2 месяцев лечения. У некоторых из этих пациентов гиперфосфатемия сохранялась до конца наблюдения. Снижение уровня бикарбонатов до начала лечения отмечалось у 1 больного. Через 2 недели от начала лечения впервые снижение уровня бикарбонатов наблюдалось у 2 пациентов, а через 2 месяца наблюдения – еще у 2 больных. У двух пациентов сниженные уровни бикарбонатов сохранялись до конца наблюдения. Все вышеуказанные изменения, свидетельствовавшие о нарушениях электролитного обмена, имели 1-ю (легкую) степень токсичности.

Повышение уровня мочевой кислоты до начала лечения отмечалось у 1 больного. После 2 недель лечения гиперурикемия впервые отмечалась у 6 из 7 больных, что являлось нежелательным явлением, вызванным приемом пиразинамида. Далее наблюдалось постепенное снижение частоты встречаемости этого отклонения. Вместе с тем, после 6 месяцев лечения гиперурикемия сохранялась у 4 из 7 больных. У 5 из 7 пациентов наблюдали 2-ю (умеренную) степень выраженности гиперурикемии, а у 2 выявлялась гиперурикемия 3-й (тяжелой) степени. Клинические проявления гиперурикемии у пациентов отсутствовали. Коррекция РХТ не проводилась.

До начала лечения у всех пациентов снижения уровня альбумина в сыворотке крови не отмечалось. В процессе лечения на 2-й неделе у 1 больного однократно фиксировалась гипоальбуминемия легкой степени.

До начала лечения у 1 из 7 больных отмечалась гипергликемия. У этого пациента был сахарный диабет, но содержание глюкозы в крови было в пределах целевого уровня. В процессе лечения еще у 1 пациента однократно на 4-м месяце лечения наблюдалась гипергликемия легкой степени выраженности.

Повышение уровня креатинина легкой степени выраженности появилось через 2 недели после начала лечения у 2 из 7 пациентов, к 6 месяцам наблюдения оно сохранилось у 1 больного.

В процессе лечения у ряда пациентов наблюдалось повышение уровня маркеров повреждения печени. При поступлении в клинику у 2 пациентов отмечалось повышение активности АЛТ, которое до начала лечения нивелировалось применением корригирующей терапии. В процессе наблюдения впервые повышение активности АЛТ отмечалось у 1 больного через 2 недели и еще у 1 пациента через 1 месяц после начала лечения. У 1 пациента повышение активности АЛТ было 2-й (умеренной) степени. Через 6 месяцев лечения у 1 из 7 пациентов

сохранялся повышенный уровень АЛТ. До начала лечения больных с повышенным уровнем АСТ не встречалось. Впервые повышение активности АСТ наблюдали у 2 больных после 2 недель лечения. У 1 больного повышение активности АСТ соответствовало 3-й степени токсичности и сохранялось до конца наблюдения. При поступлении в клинику у 1 пациента отмечалось повышение активности гамма-глутамилтранс-пептидазы (ГГТП), которое в процессе лечения нивелировалось. В процессе лечения повышения уровня ГГТП, которое является маркером холестаза, ни в одном случае не наблюдалось.

Повышение уровня общего билирубина до начала лечения наблюдалось у 1 пациента с синдромом Жильбера и сохранялось на протяжении всего периода лечения. Повышение содержания общего билирубина в процессе лечения было отмечено у 1 из 7 больных после 1 месяца лечения и сохранялось в течение 1 месяца.

Во всех случаях, кроме отмеченных выше, изменения маркеров морфофункционального состояния печени были 1-й (легкой) степени токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования показателей клинического анализа крови показали, что применение РХТ ВРАМЗ не оказывало влияния на уровень гемоглобина, в единичных случаях вызывало лейкоцитопению, лейкоцитоз, эозинофилию и тромбоцитопению. В процессе лечения у 2 пациентов нормализовался сниженный до начала лечения уровень лимфоцитов. Применение названного режима на ранних сроках лечения (2 недели, 1 и 2 месяца) вызывало повышение уровня моноцитов, который в дальнейшем снижался до нормального в большинстве случаев.

Изучение показателей общего анализа мочи в процессе применения РХТ ВРАМЗ показало, что в единичных случаях наблюдались протеинурия, альбуминурия, билирубинурия, уробилиногенурия. В моче появлялись кристаллы оксалатов и эпителиальные клетки. Вместе с тем на ранних сроках (через 2 недели, 1 и 2 месяца от начала лечения) регистрировались случаи кетонурии, эритроцитурии, бактериурии, лейкоцитурии и нитритурии. При дальнейшем наблюдении число таких отклонений уменьшилось.

Исследование показателей биохимического анализа крови показало, что применение РХТ ВРАМЗ вызывало патологические изменения уровня калия, хлора, глюкозы, креатинина, альбумина, а также маркеров повреждения печени (АЛТ, АСТ и общего билирубина). Вместе с тем на ранних сроках лечения увеличивалась частота

случаев повышения уровня фосфора и снижения уровня кальция и бикарбонатов. На поздних сроках лечения число таких отклонений снижалось. Самым существенным сдвигом среди показателей биохимического анализа крови оказалось впервые зафиксированное на ранних сроках наблюдения у подавляющего большинства (6 из 7) пациентов повышение уровня мочевой кислоты, которое в некоторых случаях сохранялось до конца наблюдения. В единичных случаях повышения уровня маркеров повреждения печени достигало 2-й и 3-й степеней токсичности.

Таким образом, применение РХТ ВРАМЗ вызывало изменения в показателях клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови. В подавляющем большинстве случаев эти изменения появлялись на ранних этапах лечения, имели легкую степень выраженности, и к окончанию лечения частота встречаемости таких изменений снижалась.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование проводилось при поддержке ТВ Alliance, который с 2015 по 2022 г. финансировал проведение исследования с 26-недельной продолжительностью лечения по схеме ВРАМЗ у пациентов с ШЛУ ТБ или МЛУ ТБ при непереносимости либо неэффективности лечения (исследование Nix-TV, спонсор – Глобальный альянс по разработке противотуберкулезных препаратов).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022, 151 с. Ссылка активна на 09.01.2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2
2. Кукурика А.В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(6):54-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60
3. Наумов А.Г., Павлушин А.В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом: Перспективные режимы химиотерапии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;5:57-65.
4. Anh L.T.N., Kumar A.M.V., Ramaswamy G. et al. High levels of treatment success and zero relapse in multidrug-resistant tuberculosis patients receiving a levofloxacin-based shorter treatment regimen in Vietnam. *Trop Med Infect Dis*, 2020;5(1):43. DOI: 10.3390/tropicalmed5010043

5. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 Publish Date: 27.11.2017, 146 p.
6. Koirala S., Shah N.P., Pyakurel P. et al. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*, 2021;11(Suppl.1):38-45. DOI: 10.5588/pha.21.0041
7. Masajtis-Zagajewska A., Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta*, 2017;471:286-291. DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.003
8. Nunn A.J., Phillips P.P.J, Meredith S.K. et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019;380(13):1201-1213. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867
9. Pontali E., Visca D., Centis R. et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018;24(3):244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
10. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018;44(2):153-160.
3. Naumov A.G., Pavlunin A.V. The strategy for drug-resistant TB control: Prospective chemotherapy regimens. *Journal of New Medical Technologies*, 2019;5:57-65. (In Russ.)
4. Anh L.T.N., Kumar A.M.V., Ramaswamy G. et al. High levels of treatment success and zero relapse in multidrug-resistant tuberculosis patients receiving a levofloxacin-based shorter treatment regimen in Vietnam. *Trop Med Infect Dis*, 2020;5(1):43. DOI: 10.3390/tropicalmed5010043
5. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 Publish Date: 27.11.2017, 146 p.
6. Koirala S., Shah N.P., Pyakurel P. et al. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*, 2021;11(Suppl.1):38-45. DOI: 10.5588/pha.21.0041
7. Masajtis-Zagajewska A., Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta*, 2017;471:286-291. DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.003
8. Nunn A.J., Phillips P.P.J, Meredith S.K. et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019;380(13):1201-1213. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867
9. Pontali E., Visca D., Centis R. et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018;24(3):244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
10. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018;44(2):153-160.

REFERENCES

1. TB in adults. Clinical recommendations. 2022, 151 p. [Electronic resource] (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 (accessed: 09.01.2023)
2. Kukurika A.V. Pretomanid: clinical trials and prospective use in the treatment for TB with multiple or extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(6):54-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60
3. Naumov A.G., Pavlunin A.V. The strategy for drug-resistant TB control: Prospective chemotherapy regimens. *Journal of New Medical Technologies*, 2019;5:57-65. (In Russ.)
4. Anh L.T.N., Kumar A.M.V., Ramaswamy G. et al. High levels of treatment success and zero relapse in multidrug-resistant tuberculosis patients receiving a levofloxacin-based shorter treatment regimen in Vietnam. *Trop Med Infect Dis*, 2020;5(1):43. DOI: 10.3390/tropicalmed5010043
5. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 Publish Date: 27.11.2017, 146 p.
6. Koirala S., Shah N.P., Pyakurel P. et al. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*, 2021;11(Suppl.1):38-45. DOI: 10.5588/pha.21.0041
7. Masajtis-Zagajewska A., Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta*, 2017;471:286-291. DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.003
8. Nunn A.J., Phillips P.P.J, Meredith S.K. et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019;380(13):1201-1213. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867
9. Pontali E., Visca D., Centis R. et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018;24(3):244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
10. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018;44(2):153-160.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Абдуллаев Ризван Юсифович – д.м.н., профессор, зав. отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Тел.: +7 (499) 785-30-23
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Шорохова Виолетта Андреевна – к.м.н., младший научный сотрудник, отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
Тел.: +7 (499) 785-30-23
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

Тихонов Алексей Михайлович – к.м.н., врач-фтизиатр, отдел фтизиатрии
Тел.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: alexft@bk.ru

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д.м.н., заместитель директора по лечебной и научной работе ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Тел.: +7 (499) 169-99-92
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Rizvan Yu. Abdullaev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry
Tel.: +7 (499) 785-30-23
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Violetta A. Shorokhova, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry
Tel.: +7 (499) 785-30-23
E-mail: shelakova.07@inbox.ru

Aleksey M. Tikhonov, Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist, Phthisiology Department
Tel.: +7 (499) 785-90-52
E-mail: alexft@bk.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 of Phthisiology Department, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Tel.: +7 (499) 169-99-92
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

КОРОТКИЕ КУРСЫ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ОСНОВЕ ФТОРХИНОЛОНОВ У ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

© 2023 г. Губкина М.Ф.^{1, 2}, Хохлова Ю.Ю.¹, Петракова И.Ю.¹,
Стерликова С.С.¹, Юхименко Н.В.¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

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

Поступила 12.01.2023

Цель исследования: обосновать возможности использования коротких курсов химиотерапии туберкулеза (ТБ) органов дыхания (ОД) на основе фторхинолонов у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий ТБ (МБТ) у источника инфекции. **Материалы и методы.** Когортное проспективное исследование проведено в 2018–2020 гг., включено 18 пациентов 2–5 лет с впервые выявленным ТБ ОД из очагов с МЛУ МБТ у источника инфекции. Критерии включения: ограниченные и малые туберкулезные процессы без бактериовыделения, возможность сформировать как минимум четырехкомпонентную стартовую комбинацию противотуберкулезных препаратов (ПТП) с включением фторхинолонов, использование ПТП с учетом сохраненной чувствительности у источника инфекции. Критерии невключения: наличие у ребенка заболеваний, требующих длительной иммуносупрессивной терапии, включение в комбинацию препаратов бедаквилина на любом сроке лечения. Использовались индивидуализированные режимы: 4 препарата в интенсивную фазу, 3 препарата в фазу продолжения. Курс лечения 9–12 месяцев. **Результаты.** Все пациенты завершили лечение с эффективным результатом, рецидивов заболевания через 1 год не выявлено. Симптомы интоксикации устранены через 3 месяца, положительная рентгенологическая динамика отмечена через 3 и 6 месяцев в 66,7% случаев. **Заключение.** Доказана эффективность коротких курсов химиотерапии у детей с ограниченными и малыми формами ТБ из очагов с МЛУ МБТ, основанных на использовании фторхинолонов. Критериями, определяющими продолжительность короткого курса химиотерапии (9 или 12 месяцев), являются длительность интенсивной фазы и срок использования фторхинолонов. В случаях длительности интенсивной фазы менее 3 месяцев, использования фторхинолонов менее 6 месяцев курс химиотерапии продлевается до 12 месяцев.

Ключевые слова: туберкулез, дети, противотуберкулезная химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, фторхинолоны, короткие курсы лечения.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-64-69

FLUOROQUINOLONE-BASED SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY OF PULMONARY TB IN CHILDREN FROM NIDI OF MULTIDRUG RESISTANT TB: POTENTIALS FOR USE

Gubkina M.F.^{1, 2}, Khokhlova Yu.Yu.¹, Petrakova I.Yu.¹, Sterlikova S.S.¹, Yukhimenko N.V.¹

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Submitted as of 12.01.2023

Objective: to justify the potentials for use of fluoroquinolone-based short-course chemotherapy for the treatment of pulmonary TB in children from nidi of multi-drug resistant TB. **Materials and methods.** We carried out a cohort prospective study of 18 patients aged 2–5 years with newly diagnosed pulmonary TB with history of exposure to multidrug resistant TB in 2018–2020. The criteria for inclusion were as follows: local or small TB processes without bacterioexcretion, potential to form the initial combination containing at least four TB drugs including fluoroquinolones, use of TB drugs considering

preserved drug susceptibility in the infection source. The criteria for exclusion: presence of diseases requiring long-term immunosuppressive therapy, administration of bedaquiline at any point of treatment. We used individualized chemotherapy regimens: 4 drugs in the intensive phase and 3 drugs in the continuation phase. The treatment course was 9–12 months. **Results.** All the patients completed treatment with effective outcomes, no relapse was detected one year later. Intoxication symptoms were removed after 3 months, positive X-ray dynamics was observed after 3 and 6 months in 66.7% of patients. **Conclusion.** We proved the effectiveness of fluoroquinolone-based short-course chemotherapy regimens in children with local or small forms of TB and history of exposure to multidrug resistant TB. The criteria for the total treatment duration (9 or 12 months) were the duration of the intensive phase and the duration of fluoroquinolone administration. If the intensive phase of treatment was less than 3 months or the administration of fluoroquinolones was less than 6 months, the total treatment duration was prolonged to 12 months.

Keywords: TB, children, TB chemotherapy, multi-drug resistance, fluoroquinolones, short-course chemotherapy.

The study was conducted under research topic no. 122041100210-4: "The complex approach to diagnosis and treatment of pulmonary TB in children and adolescents".

ВВЕДЕНИЕ

Противотуберкулезная химиотерапия – главенствующий компонент в лечении больных ТБ. Режимы химиотерапии разрабатывались на протяжении многих десятилетий, что нашло отражение в многочисленных методических рекомендациях. Были научно обоснованы основные принципы химиотерапии ТБ: она должна быть многокомпонентной, двухэтапной (интенсивная фаза (ИФ) и фаза продолжения (ФП) лечения), длительной. Основная проблема современности – распространение лекарственно-устойчивых штаммов МБТ во всем мире, и, в первую очередь, устойчивых к изониазиду (H) и рифампицину (R) – МЛУ. Проблема МЛУ при ТБ коснулась и детской возрастной группы, так как заболеваемость детей в очагах инфекции достаточно высока, а заражение происходит теми же штаммами, которые выделяют источники инфекции [1]. Лечение детей с локальными формами ТБ основано на общих принципах. Дети сами редко являются бактериовыделителями [3], поэтому при выборе режима химиотерапии ориентируются на результаты теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) у предполагаемого источника инфекции [5].

Лечение пациентов с МЛУ ТБ многокомпонентное (5-6 препаратов в интенсивную фазу лечения) и длительное (18–20 месяцев) [4, 5, 8]. В 2019 г. ВОЗ принципиально изменила подходы к формированию режимов химиотерапии при МЛУ ТБ, пересмотрев приоритеты в выборе ПТП, выделив 3 группы препаратов в соответствии с их противотуберкулезной активностью: А, В, С. Наиболее активными признаны препараты группы А: фторхинолоны (Fq), бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd) [11]. Это закреплено и в Российских клинических рекомендациях по лечению ТБ [4, 5]. Стартовая комбинация ПТП формируется с обязательным включением этих трех препаратов. Стандартный IV режим химиотерапии рекомендован пациентам при из-

вестной устойчивости к H и R и неизвестной чувствительности МБТ к другим ПТП. В таких случаях комбинация препаратов формируется последовательно, начиная с группы А, затем группы В и, в конечном итоге, группы С, до необходимого количества ПТП (5-6 препаратов в ИФ химиотерапии). Индивидуализированный IV режим химиотерапии назначают при известных данных о сохраненной чувствительности МБТ к препаратам резервного ряда, которые и используются в стартовой комбинации, т.е. комбинация препаратов исключительно индивидуальна. Индивидуализированный IV режим химиотерапии может быть использован и у детей «как в случае установленной лекарственной устойчивости МБТ у самого пациента, так и из контакта с известным спектром лекарственной чувствительности у предполагаемого источника» [5]. Помимо этого, допускается возможность использования укороченных бедаквилин-содержащих режимов химиотерапии, которые по эффективности не уступают долгосрочным курсам химиотерапии пациентов с МЛУ ТБ [6, 9].

Бедаквилин (Bdq) – новый противотуберкулезный препарат, зарегистрирован в Российской Федерации и с 2020 г. разрешен к применению у детей с 6 лет [5]. В соответствии с последними клиническими рекомендациями короткие курсы химиотерапии с использованием Bdq у детей из достоверных очагов туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ оправданы в случаях ограниченных и малых форм ТБ. Короткий курс лечения МЛУ ТБ – это в основном стандартизированный курс лечения МЛУ ТБ продолжительностью 9–12 месяцев [5]. В то же время широкого мирового опыта использования Bdq у детей на сегодняшний день нет. Отечественная фтизиатрия этот опыт только накапливает [2, 7]. Остается открытым вопрос в отношении химиотерапии МЛУ ТБ у детей младше 6 лет при ограниченных процессах и малых формах ТБ, когда вполне возможно использовать короткие курсы химиотерапии,

но назначение Bdq off-label не может быть обосновано, так как нет состояния, угрожающего жизни ребенка. На наш взгляд, в подобной ситуации базовыми препаратами при проведении коротких курсов химиотерапии могут быть Fq – левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mox) – препараты, входящие в группу А и являющиеся предпочтительными для лечения детей с лекарственно-устойчивым ТБ [10]. При этом наиболее рациональный подход к формированию комбинации препаратов при лечении ТБ у детей из МЛУ ТБ очагов – использование препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ у источника инфекции, т.е. индивидуализированный режим химиотерапии.

Цель исследования: обосновать возможности использования коротких курсов химиотерапии ТБ ОД на основе Fq у детей из очагов с МЛУ возбудителя у источника инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное исследование в период 2018–2020 гг. В исследование включено 18 детей.

Критерии включения в исследование:

1) дети с впервые выявленным активным ТБ ОД с ограниченными процессами и малыми формами, без бактериовыделения, ранее не получавшие противотуберкулезную терапию;

2) наличие достоверного контакта с больным ТБ с МЛУ возбудителя;

3) сохраненная лекарственная чувствительность МБТ у источника инфекции к препаратам группы Fq;

4) возможность сформировать как минимум четырехкомпонентную стартовую комбинацию ПТП с учетом сохраненной чувствительности МБТ у источника инфекции;

5) наличие информированного согласия на использование укороченных режимов химиотерапии и ПТП с возрастными ограничениями.

Критерии невключения в исследование:

1) наличие у ребенка таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, заболеваний, требующих длительной иммуносупрессивной терапии;

2) включение в комбинацию ПТП Bdq на любом сроке лечения.

Возраст детей варьировал от 2 до 5 лет, средний возраст $4,05 \pm 0,22$ (медиана – 4 года), 6 (33,3%) детей раннего (2-3 года) возраста, мальчиков – 10, девочек – 8. Все дети проживали в бытовых очагах туберкулезной инфекции (семейный контакт – у 14, родственник

контакт – у четырех) с достоверно установленными данными о наличии МЛУ ТБ у источника инфекции, очаг смерти установлен в 3 случаях (за 2 года, 1 год, полгода до выявления заболевания у ребенка). Длительность контакта с больным ТБ имела широкий диапазон: от нескольких месяцев до четырех лет, в среднем составила $20,5 \pm 3,74$ месяцев (медиана 24 месяца), в трех случаях ТБ у источника инфекции и у ребенка был выявлен одновременно. Клинические формы у источников инфекции на момент выявления заболевания у ребенка: инфильтративный ТБ легких – у 11, фиброзно-кавернозный ТБ легких – у 7 человек. Рецидив ТБ имел место в 1 случае, все остальные пациенты были впервые выявленными. Все дети были выявлены активными методами: при обследовании по контакту – 15, по результатам массовой туберкулинодиагностики – 3. Легочных симптомов у детей не отмечалось, симптомы туберкулезной интоксикации: бледность кожных покровов, снижение тургора тканей, нарушение сна, снижение аппетита были выражены незначительно, жалобы на утомляемость, снижение аппетита активно предъявляли трое детей.

В структуре клинических форм ТБ у обследованных детей были представлены две: ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) диагностирован у 13 детей, первичный туберкулезный комплекс – у 5. Процессы в фазе уплотнения и кальцинации встречались в 72,2% случаев, в фазе инфильтрации – 27,8%. Ограниченные процессы наблюдались у 12 человек, малые формы – у 6. В туберкулезный процесс было вовлечено от одной до трех групп ВГЛУ, двусторонние процессы отмечены у 6 детей. Размеры ВГЛУ/кальцинатов в них варьировали от 3 до 10 мм, средний размер составил $4,8 \pm 0,66$ (медиана – 3 мм), размер первичного аффекта не превышал 4 мм.

Противотуберкулезную химиотерапию проводили с использованием четырех ПТП в ИФ, трех ПТП – в ФП. Комбинация формировалась с использованием препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью у источника инфекции, т.е. подбирались индивидуально. Основными ПТП, из которых формировалась стартовая комбинация, были Fq. Использовали следующие ПТП: Fq – левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mox); пиразинамид (Z), цикloserин (Cs), парааминосалициловая кислота (PAS), амикацин (Am), протионамид (Pto), Lzd. Указанные препараты в стартовой комбинации были назначены: Lfx – 10 пациентам, Mox – 8, Z – 18, Cs – 15, PAS – 12, Am, Pto и Lzd – по 3 пациента. Минимальным допустимым сроком ИФ химиоте-

рапии считали 3 месяца, оптимальным сроком применения препаратов группы Fq – 6 месяцев. Результаты лечения оценивали в процессе проведения химиотерапии по клиническим и рентгенологическим данным и по отдаленным результатам (обследование как минимум через 1 год после окончания лечения). Контроль за переносимостью ПТП включал клинический осмотр пациентов, клинический анализ крови, оценку показателей функции печени, почек, ежемесячный ЭКГ-мониторинг, консультации специалистов при необходимости. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, определяли среднюю арифметическую вариационного ряда и ее стандартную ошибку ($M \pm m$), среднюю точку распределения (медиану).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты завершили лечение с эффективным результатом. Симптомы интоксикации не определялись через: 1 месяц – у 1 ребенка, 2 месяца – у двух, 3 месяца – у 10, 4 месяца – у 5, в среднем – через $3,2 \pm 0,24$ месяца (медиана – 3 месяца). Положительная динамика по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) наблюдалась в 12 случаях (66,7%). Положительная динамика на КТ ОГК начинала отмечаться через 3 и 6 месяцев лечения: нарастала кальцинация в ВГЛУ, отмечались уплотнение или рассасывание очагов в легочной ткани. В остальных 6 случаях (33,3%) рентгенологическая картина не претерпевала существенных изменений, что было связано с малым объемом специфического поражения и трудностями интерпретации динамики изменений.

Оценивали длительность проведения ИФ и общего курса химиотерапии, а также длительность применения препаратов группы Fq. Продолжительность ИФ химиотерапии в среднем составила $4,9 \pm 0,35$ месяца (медиана – 6 месяцев): 2 месяца – у 2 человек, 3 месяца – у 2, 4 месяца – у 3, 6 месяцев – у 11. Длительность приема Fq в среднем составила $6,8 \pm 0,44$ месяца (медиана – 6 месяцев): 3 месяца – у 2 человек, 6 месяцев – у 8, 7 месяцев – у 2, 9 месяцев – у 6. Общий срок химиотерапии составил в среднем $9,7 \pm 0,29$ месяца (медиана – 9 месяцев): 9 месяцев – у 14 человек, 12 месяцев – у 4.

Причинами продления курса химиотерапии более 9 месяцев явились продолжительность ИФ химиотерапии менее 3 месяцев у 2 человек в связи с развитием нежелательных явлений на ПТП через 2 месяца лечения (крапивница на Lzd,

эозинофилия до 25% на Am), потребовавших отмены препаратов-виновников, а также использование Fq менее 6 месяцев в двух случаях (отказ родителей от использования Fq через 3 месяца лечения – 1 человек, развитие фотодерматоза на Lfx у 1 пациента через 3 месяца противотуберкулезной терапии), в указанных случаях химиотерапия была продлена до 12 месяцев.

По данным отдаленных наблюдений, рецидивов ТБ не выявлено (через 1 год после окончания лечения обследованы 18 человек, через 2 года – 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция химиотерапии ТБ ОД у детей младше 6 лет из очагов с МЛУ возбудителя у источника инфекции заключалась в том, что возможно проведение коротких курсов длительностью 9–12 месяцев с использованием индивидуализированных режимов химиотерапии на основе Fq.

Использование у детей с ТБ ОД из очагов с МЛУ ТБ коротких курсов химиотерапии, ориентированных на включение Fq, как базовых препаратов в стартовой комбинации, возможно при соблюдении следующих условий: ограниченный туберкулезный процесс, малые формы ТБ у ребенка, отсутствие заболеваний, требующих длительной иммуносупрессивной терапии, возможность сформировать четырехкомпонентную стартовую комбинацию ПТП с учетом достоверных данных о сохраненной чувствительности МБТ у источника инфекции к используемым ПТП.

Была доказана эффективность предлагаемых режимов химиотерапии по данным ближайших и отдаленных наблюдений, что и обосновывает возможность использования коротких курсов химиотерапии ТБ ОД на основе Fq у детей с малыми и ограниченными процессами из очагов с МЛУ возбудителя у источника инфекции.

Были выделены основные критерии, влияющие на продолжительность курса химиотерапии – это длительность ИФ и длительность использования Fq.

Полученные результаты позволили рекомендовать следующие по продолжительности варианты коротких курсов химиотерапии ТБ ОД, основанных на использовании Fq, у детей с ограниченными процессами и малыми формами ТБ из очагов с МЛУ возбудителя у источника инфекции:

1) четырехкомпонентная стартовая комбинация ПТП с продолжительностью ИФ не менее трех месяцев и длительностью использова-

ния препаратов группы Fq не менее 6 месяцев с переходом на трехкомпонентную комбинацию в ФП лечения с общим сроком химиотерапии 9 месяцев;

2) четырехкомпонентная стартовая комбинация препаратов с переходом на трехкомпонентную в ФП лечения с общим сроком химиотерапии 12 месяцев при следующих условиях:

✓ длительность ИФ химиотерапии менее 3 месяцев;

✓ длительность использования Fq менее 6 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. и др. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития туберкулеза у детей с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(1):11-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Ковалевская Е.Б. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(2):34-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-34-39
3. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(1):8-43.
4. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». РОФ, 2022 [Электронный ресурс]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 (дата обращения: 12.01.2023).
5. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2022 [Электронный ресурс]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 (дата обращения: 12.01.2023).
6. Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С. и др. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(7):5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10
7. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Крушинская Е.А. и др. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(10):35-39. DOI: 10/21292/2075-1230-2021-99-10-35-39
8. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». М., 2014.
9. Русских А.Е., Кутузова Д.М., Ловачева О.В. и др. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

Современная ситуация и дальнейшие перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(12):57-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66

10. Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R. et al. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis (Edinb)*, 2015;95(3):229-45. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.037
11. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, WHO, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

REFERENCES

1. Akseanova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M. et al. The nidus of TB infection as a risk for the development of multi-drug resistant TB in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018;96(1):11-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17
2. Akseanova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kovalevskaya E.B. Short-course chemotherapy in children with drug-resistant TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(2):34-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-34-39
3. Akseanova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M. et al. Epidemiology of TB in children. *Current problems of health care and medical statistics*, 2019;(1):8-43. (In Russ.)
4. TB in adults. Clinical recommendations. The Russian Society of Phthisiologists, 2022. (In Russ.) [Electronic resource]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2 (accessed: 12.01.2023).
5. TB in children. Clinical recommendations. The Russian Society of Phthisiologists, 2022. (In Russ.) [Electronic resource]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 (accessed: 12.01.2023).
6. Maryandyshov A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S. et al. The use of shortened regimens for the treatment of multidrug resistant TB in Arkhangelsk, Murmansk, and Belgorod regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019;97(7):5-10. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10
7. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A. et al. Effectiveness and safety of shortened chemotherapy regimens in older children and adolescents with pulmonary TB and multiple or extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021;99(10):35-39. (In Russ.) DOI: 10/21292/2075-1230-2021-99-10-35-39
8. Order No.951 by RF MoH as of 29.12.2014 on approving practical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Moscow, 2014. (In Russ.)
9. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V. et al. Short-course chemotherapy regimens for patients with multidrug resistant TB. The current situation and the prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020;98(12):57-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66
10. Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R. et al. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis (Edinb)*, 2015;95(3):229-45. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.037
11. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, WHO, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Губкина Марина Федоровна – д.м.н., главный научный сотрудник, детско-подростковый отдел
ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: gubkinamf@mail.ru

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

Хохлова Юлия Юрьевна – к.м.н., врач, младшее детское отделение, детско-подростковый отдел
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Петракова Ирина Юрьевна – к.м.н, зав. младшим детским отделением, детско-подростковый отдел
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Стерликова Светлана Сергеевна – врач, младшее детское отделение, детско-подростковый отдел
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Юхименко Наталья Валентиновна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, детско-подростковый отдел
Тел.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central TB Research Institute
2, Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov St., 117997, Moscow, Russia

Marina F. Gubkina, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, Children and Adolescents'
Department, Central TB Research Institute; Professor, Phthisiology Department, N.I. Pirogov Russian
National Research Medical University
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: gubkinamf@mail.ru

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

Julia Yu. Khokhlova, Candidate of Medical Sciences, Physician, Young Children's Division
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Irina Yu. Petrakova, Candidate of Medical Sciences, Head of Children's Division
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Svetlana S. Sterlikova, Physician, Young Children's Division
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Natalia V. Yukhimenko, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher,
Children and Adolescents' Department
Tel.: +7 (499) 785-90-27
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМА ДО И ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

© 2023 г. Салихов Б.У.¹, Красникова Е.В.¹, Лепеха Л.Н.¹, Тарасов Р.В.^{1, 2}, Читорелидзе Г.В.¹, Донченко Д.В.¹, Багиров М.А.^{1, 3}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² Московский медицинский университет «Реавиз», г. Москва, Россия

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

Поступила 31.05.2023

Цель: оценить эффективность применения искусственного пневмоперитонеума (ИПП) в до и послеоперационном периодах у больных, перенесших пневмонэктомию по поводу распространенного деструктивного туберкулеза (ТБ) легких. **Материалы и методы:** в исследование включено 104 больных, которым было выполнено хирургическое лечение по поводу распространенного деструктивного ТБ органов дыхания в объеме пневмонэктомии с пластикой переднего средостения (ППС). Все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 34 пациента, набранные проспективно, которым до и после пневмонэктомии с ППС проводилось наложение ИПП. В группу сравнения вошли 70 пациентов, набранные ретроспективно, которым до и после пневмонэктомии с ППС ИПП не накладывали. Оценка эффективности лечения осуществлена по показателям течения раннего и позднего (через 2 месяца) послеоперационных периодов, оценке результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки (ОГК) в динамике. Проведены морфологическое и бактериологические исследования операционного материала для определения активности туберкулезного процесса и массивности бактериовыделения. **Результаты.** Эффективность ИПП для профилактики медиастинальной легочной грыжи (МЛГ) составила 93,3%. При изучении операционного материала больных основной группы отмечены снижение частоты выявления признаков лимфо-гематогенной и бронхогенной диссеминации, а также более выраженная организация гранулем и мелких очагов по сравнению с материалом, полученным в контрольной группе. При сопоставлении основных показателей спирометрии в сравниваемых группах достоверных отличий не получено. **Заключение.** Применение ИПП у больных до и после пневмонэктомии с ППС является безопасным и высокоэффективным методом профилактики развития МЛГ, а также способствует стабилизации туберкулезного процесса в оставшемся легком.

Ключевые слова: искусственный пневмоперитонеум, медиастинальная легочная грыжа, пластика переднего средостения, туберкулез легких.

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

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-70-81

THE EFFECTIVENESS OF ARTIFICIAL PNEUMOPERITONEUM BEFORE AND AFTER PNEUMONECTOMY IN PATIENTS WITH ADVANCED DESTRUCTIVE PULMONARY TB

Salikhov B.U.¹, Krasnikova E.V.¹, Lepekha L.N.¹, Tarasov R.V.^{1, 2}, Chitorelidze G.V.¹, Donchenko D.V.¹, Bagirov M.A.^{1, 3}

¹ Central TB Research Institute, Moscow, Russia

² Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Submitted as of 31.05.2023

Aim: to evaluate the effectiveness of artificial pneumoperitoneum (APP) in the pre-operative and post-operative period in patients, who underwent pneumonectomy due to advanced destructive pulmonary TB. **Materials and methods.** We studied 104 patients, who underwent pneumonectomy with anterior mediastinal plasty (AMP) due to advanced

destructive pulmonary TB. The patients were divided into two groups. The main group consisted of 34 patients enrolled prospectively, who underwent APP before and after pneumonectomy with AMP. The comparison group consisted of 70 patients enrolled retrospectively, who did not undergo APP before and after pneumonectomy with AMP. Treatment effectiveness was estimated based on the parameters of the early course and late course (after 2 months) of post-operative period and dynamic chest X-ray signs. We also performed morphological and bacteriological studies of resection samples to estimate TB activity and bacterioexcretion massivity. **Results.** The effectiveness of APP for prevention of mediastinal lung hernias (MLH) was 93.3%. The studies of resection samples from the main group patients revealed decreased incidence of lymphohematogenic or bronchogenic dissemination, as well as more pronounced organization of granulomas and small foci as compared to resection samples from the controls. The comparison of key spirometry parameters in the groups did not reveal significant differences. **Conclusion.** The use of APP before and after pneumonectomy with AMP is a safe and highly effective method for prevention of MLH. It also contributes to stabilization of TB process in the remaining lung.

Keywords: artificial pneumoperitoneum, mediastinal lung hernia, anterior mediastinal plasty, pulmonary TB.

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

Согласно оценкам ВОЗ, в 2021 г. во всем мире зарегистрировано 10,6 млн новых случаев туберкулеза, что на 4,5% больше, чем за предыдущий год [4, 22].

Применение коллапсотерапевтических методов, в частности ИПП, является эффективным в лечении деструктивного ТБ легких [10, 15, 16]. ИПП является методом выбора при лечении осложненного лекарственно-устойчивого ТБ легких, особенно в случаях отсутствия резервов химиотерапии при широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя [2, 5, 18].

При значительной распространенности деструктивного туберкулезного процесса в легких операцией выбора является пневмонэктомия [3, 9, 11, 13, 14, 17, 23, 25, 26]. По данным ряда авторов [1, 7, 8, 10], после пневмонэктомии у 65,2–73,4% обследованных пациентов отмечается формирование МЛГ из-за смещения средостения, происходит перерастяжение и пролабирование единственного легкого в противоположный гемиторакс, что приводит к развитию респираторных и гемодинамических нарушений, создаются условия для прогрессирования ТБ в остающихся очагах [19–21, 24]. В ФГБНУ «ЦНИИТ» была разработана интраоперационная методика ППС, направленная на профилактику формирования МЛГ [12].

С учетом эффективности коллапсотерапевтических методов в лечении распространенного ТБ легких возникла необходимость оценить результаты лечения больных, которым выполнялось наложение ИПП до и после пневмонэктомии с ППС, а именно: определить влияние ИПП на частоту развития МЛГ по данным рентгенологического исследования, показатели вентиляционной способности легких, данные микробиологического и гистологического исследований.

Цель исследования: оценить эффективность ИПП до и после пневмонэктомии с ППС у больных распространенным деструктивным ТБ легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое ретроспективно-проспективное исследование, в которое вошли 104 больных распространенным деструктивным ТБ легких.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 70 лет; распространенный деструктивный ТБ легких (фиброзно-кавернозный, кавернозный) с показаниями к пневмонэктомии.

Критериями невключения являлись: возраст пациентов младше 18 лет и старше 70 лет, наличие противопоказаний к наложению ИПП: перенесенные в прошлом операции на органах брюшной полости с развитием выраженных спаячных изменений, язвенная болезнь, грыжа белой линии живота и паховая грыжа, амилоидоз внутренних органов, массивные плевральные шварты и невозможность формирования ИПП ввиду ригидной диафрагмы; активный туберкулез бронха на стороне поражения; стеноз бронха 2-3 ст., бронхообструктивный синдром, поражение сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации (ИБС, стенокардия III–IV функциональных классов, нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II–III ст.) [6].

Все больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 34 больных распространенным деструктивным ТБ легких, которым в период с 2015 по 2020 г. до и после пневмонили плевропневмонэктомии с ППС проводилось наложение ИПП. Группа набрана проспективно. Группу сравнения составили 70 больных распро-

страненным ТБ легких, которым в период с 2012 по 2017 г. была выполнена пневмонэктомия без наложения ИПП. Группа была набрана ретроспективно.

Всем больным основной группы накладывался ИПП по описанной методике [6]. Для наложения и поддержания ИПП использовали аппарат для наложения пневмоторакса и пневмоперитонеума АПП-400-01. Поддержание ИПП перед пневмонэктомией с ППС продолжалось до 1,5 месяцев, газовый пузырь рентгенологически определялся до уровня 4-5 передних срезов ребер. В послеоперационном периоде ИПП возобновляли на 5–10 сутки и поддерживали в среднем до 2 месяцев.

Каждому пациенту выполняли комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, инструментальные исследования: рентгенографию (РГ) и компьютерную томографию (КТ) ОГК, спирометрию, при которой оценивались показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объемы форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и соотношение этих показателей ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$).

Средний возраст больных основной группы составил $42,4 \pm 2,2$ года, в группе сравнения – $38,0 \pm 1,3$ года, преобладали люди молодого и среднего возраста: 91% и 87% соответственно ($p > 0,05$). Среди пациентов большинство составляли мужчины: 62% в основной группе и 59% в группе сравнения ($p > 0,05$). Преобладающей клинической формой ТБ в обеих группах являлся фиброзно-кавернозный ТБ: 85 и 87% соответственно ($p > 0,05$).

В основной группе 21% и в группе сравнения 23% пациентов были ранее оперированы по поводу ТБ легких в объеме лобэктомии и сегментэктомии. МЛГ были выявлены до операции у 27% пациентов основной группы и у 24% пациентов группы сравнения ($p > 0,05$). Размер МЛГ оценивали путем построения длинника от максимально смещенного участка легочной грыжи до средней линии. Изменения более 2 см считались значимыми.

По данным КТ ОГК, у всех пациентов основной группы и у 87% пациентов группы сравнения в остающемся легком имелись туберкулезные изменения, а именно: очаговая диссеминация – 68 и 60%, каверны – 26 и 23%, туберкулемы – 6 и 4% соответственно. По спектру лекарственной чувствительности МБТ подавляющее большинство больных имели множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) МБТ (62 и 47% соответственно) и пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ (38 и 46% соответственно).

Пневмонэктомии с ППС выполнены у 68 и 69% больных основной и контрольной групп

соответственно, а в связи с выраженным сращением легкого с париетальной плеврой 12% больных основной группы и 13% больных группы сравнения была выполнена плевропневмонэктомия с ППС.

У 44% больных основной и 47% больных группы сравнения имелись сопутствующие заболевания: вирусные гепатиты В и С – у 18 и 19% больных соответственно, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит.

Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по клинической форме основного заболевания, наличию изменений в противоположном легком, частоте и массивности бактериовыделения, спектру лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующей патологии и ранее выполненным хирургическим вмешательствам на легких, по варианту удаления легкого, а также по наличию МЛГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана продолжительности операции в основной группе составила 200 мин. (160–219 мин.), медиана кровопотери – 226 мл (150–420 мл). Медиана продолжительности операции в контрольной группе составила 220 мин. (180–255 мин.), медиана кровопотери – 435 мл (250–725 мл).

Оценка послеоперационных осложнений показала, что в основной группе осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, летальности не наблюдалось. В контрольной группе у 2 (2,9%) пациентов отмечена несостоятельность культи главного бронха (ГБ) с бронхоплевральным свищом, и у 3 (4,3%) пациентов развилось прогрессирование ТБ. У 2 пациентов (2,9%) контрольной группы был летальный исход в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности.

Положительным исходом операции считали отсутствие МЛГ, ее уменьшение или сохранение размеров после операции, отрицательным – появление МЛГ или увеличение ее размера. Сравнительная характеристика изменений МЛГ у больных до и после пневмонэктомии с ППС согласно данным рентгенологического исследования представлена в табл. 1.

Согласно данным рентгенологического исследования в случае наличия МЛГ до операции уменьшение и сохранение размера МЛГ, а также ее увеличение статистически не отличались в сравниваемых группах. То есть применение ИПП до и после пневмонэктомии с ППС

Таблица 1. Характеристика размера МЛГ до и после пневмонэктомии с ППС в сравниваемых группах по данным рентгенологического исследования

Table 1. The parameters of MLH before and after pneumonectomy with APP in two groups according to X-ray examinations

| Наличие МЛГ | Основная группа с ИПП n = 34 | | Контрольная группа с/без ИПП n = 68 | | Точный критерий Фишера (двусторонний) |
|---------------------------|---------------------------------|--|--|---|---------------------------------------|
| | До операции | После операции | До операции | После операции | |
| Была до операции | 19 (55,9%) | Осталась прежних размеров 7 (20,6%) | 35 (51,5%) | Осталась прежних размеров 12 (17,6%) | $p > 0,05$ |
| | | Уменьшилась 11 (32,4%) | | Уменьшилась 18 (26,5%) | $p > 0,05$ |
| | | Увеличилась 1 (2,9%) | | Увеличилась 5 (7,4%) | $p > 0,05$ |
| Отсутствовала до операции | 15 (44,1%) | Не образовалась 14 (41,2%) | 33 (48,5%) | Не образовалась 23 (33,8%) | $p > 0,05$ |
| | | Образовалась 1 (2,9%) | | Образовалась 10 (14,7%) | $p < 0,05^*$ |

* – точный критерий Фишера (двусторонний) – 0,08486, коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0,173 и 0,283, связь средняя ($p < 0,05$) и средняя ($p < 0,05$) соответственно. ИПП – искусственный пневмоперитонеум, МЛГ – медиастинальная легочная грыжа

* – Fisher’s exact test (bilateral) – 0.08486, Pearson’s coefficient of correlation (C) = 0.173 and 0.283, the medium correlation ($p < 0.05$) and the medium ($p < 0.05$) respectively. APP – artificial pneumoperitoneum, MLH – mediastinal lung hernia

не повышало эффективность лечения МЛГ по данным рентгенологического исследования и составляло 94,7 против 85,7% соответственно ($p > 0,05$).

В случае отсутствия МЛГ до операции грыжа не образовалась у 14 (41,2%) пациентов основной и 23 (33,8%) пациентов контрольной групп ($p > 0,05$). В то же время грыжа образовалась

у 1 (2,9%) и 10 (14,7%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Таким образом применение ИПП до и после пневмонэктомии с ППС увеличивало эффективность профилактики развития МЛГ и составило 93,3 против 69,7% соответственно ($p < 0,05$).

Пример рентгенологической динамики МЛГ у пациента с ИПП представлен на рис. 1.

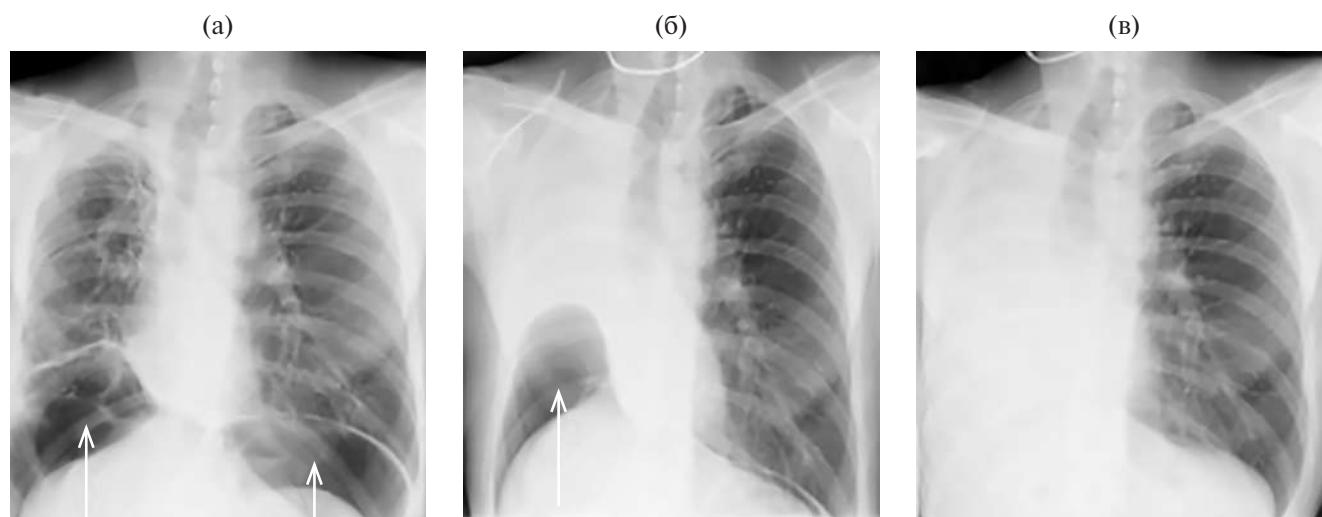


Рисунок 1. Рентгенограммы пациента К. в прямой проекции: а – до операции после наложения ИПП, б – через 2 месяца после операции и после наложения ИПП, в – через 6 месяцев после операции. Стрелками указаны газовые пузыри после ИПП.

Figure 1. Chest X-ray scans of patient K., the standard frontal chest projection: a – before surgery and after APP, b – two months after surgery and after APP, v – six months after surgery. Gas bubbles after APP are marked with arrows.

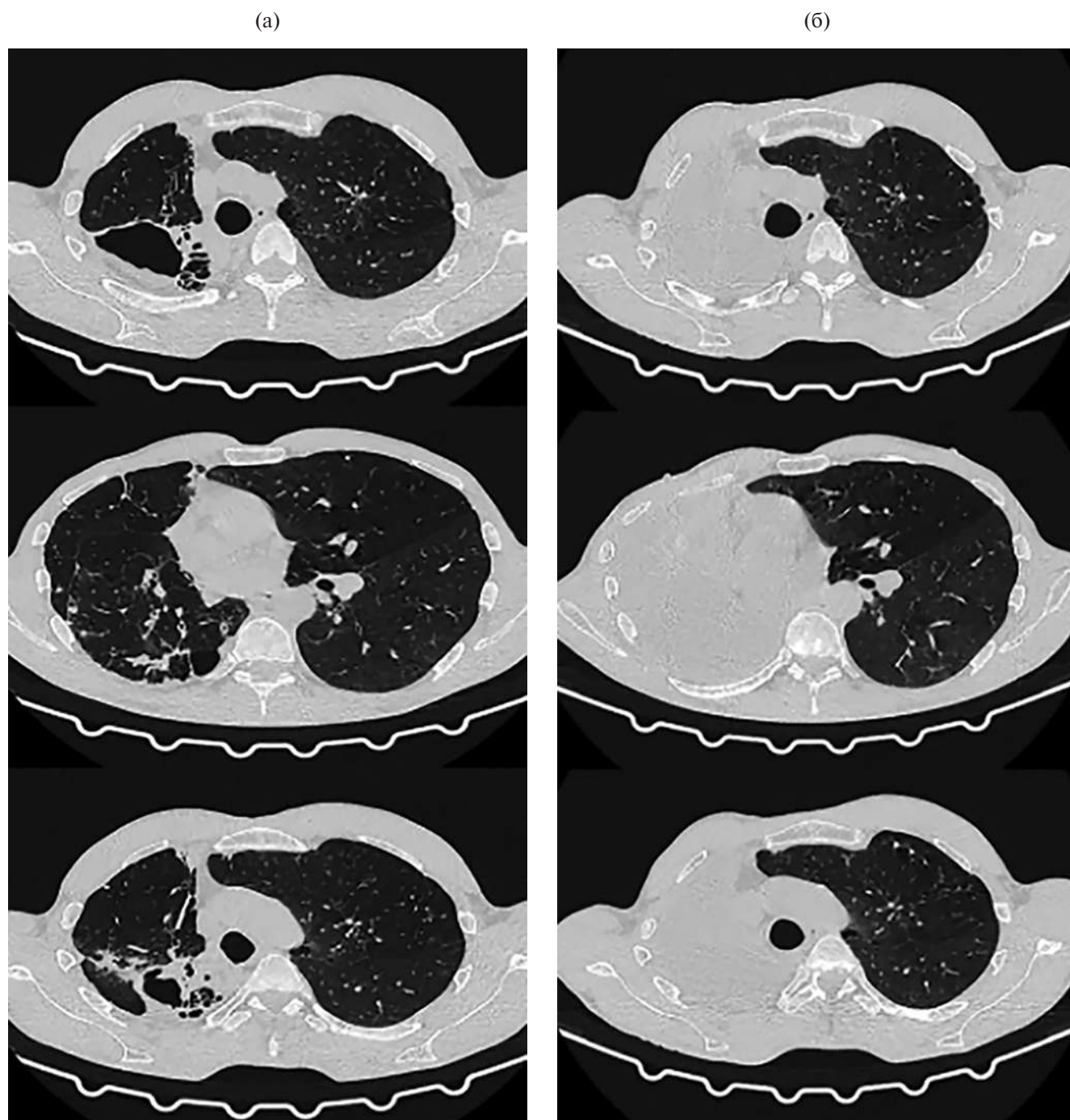


Рисунок 2. Аксиальные срезы КТ ОГК пациента К., легочное окно, до и после пневмонэктомии с ППС справа: а – до операции, б – через 6 месяцев после операции.

Figure 2. Axial slices of the chest CT scan of patient K, lung window, before and after pneumonectomy with AMP on the right: a – before surgery, b – six months after surgery.

Как видно на рис. 2, МЛГ малых размеров, которая была у пациента до операции, не увеличилась после применения ИПП до и после пневмонэктомии с ППС. Динамика изменений на рис. 1 и 2 свидетельствует об эффективности ИПП до и после пневмонэктомии с ППС для профилактики МЛГ.

Анализ исходного функционального состояния легких у пациентов обеих групп показал умеренное снижение вентиляционной способности по смешанному типу с умеренным снижением показателей ФЖЕЛ и $ОФВ_1$. В табл. 3 представлены данные основных показателей спирометрии у больных до и через 2 меся-

ца после выполнения пневмонэктомии с ППС с/без ИПП.

Как видно из табл. 2, отрицательная функциональная динамика выражалась в снижении средних величин показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ с их переходом из диапазона умеренного снижения в диапазон значительного снижения в обеих группах. Показатель бронхиальной проходимости СОС₂₅₋₇₅ в обеих группах также несколько снизился, однако величина его снижения была незначительна. Соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ демонстрировало умеренное увеличение после операции за счет уменьшения ФЖЕЛ. То есть пневмонэктомия сопровождалась снижением вентиляционной способности преимущественно по рестриктивному типу. Парное сопоставление средних значений одноименных показателей при повторном функциональном исследовании показало идентичность двух групп. Снижение в послеоперационном периоде показателей

спирометрии на 13–20% было обусловлено выполнением пульмонэктомии.

У пациентов обеих групп было изучено влияние ИПП на массивность бактериовыделения в предоперационном периоде. В табл. 3 представлены данные о массивности бактериовыделения при поступлении до наложения ИПП и до операции после наложения ИПП.

Как видно из табл. 3, в обеих группах преобладали пациенты со скудным или умеренным бактериовыделением: у 15 (44,1%) пациентов основной группы и у 33 (47,1%) группы сравнения. Массивное бактериовыделение имело у 4 (11,8%) пациентов основной группы и у 7 (10%) больных группы сравнения ($p > 0,05$). Через 1,5–2 месяца после наложения ИПП массивность бактериовыделения снизилась в основной группе у 11 (32,4%) по сравнению с 6 (17,6%) пациентов без ИПП ($p < 0,01$).

Таблица 2. Показатели вентиляционной функции легких по данным спирометрии у пациентов сравниваемых групп

Table 2. The parameters of pulmonary ventilation according to spirometry studies in the patients of two groups

| Показатель | Основная группа n = 34 | | | Группа сравнения n = 70 | | |
|-------------------------|--------------------------------|---|------------|--------------------------------|---|--------------|
| | До операции % д.в. M ± m | Через 2 месяца после операции % д.в. M ± m | p | До операции % д.в. M ± m | Через 2 месяца после операции % д.в. M ± m | p |
| ФЖЕЛ | 65,3 ± 7,99 | 50,8 ± 8,57 | $p > 0,05$ | 72,6 ± 5,33 | 50,4 ± 6,06 | $p < 0,05^*$ |
| ОФВ ₁ | 60,2 ± 8,39 | 42,4 ± 8,49 | $p > 0,05$ | 66,2 ± 5,65 | 46,7 ± 6,05 | $p < 0,05^*$ |
| ОФВ ₁ / ФЖЕЛ | 64,9 ± 8,19 | 66,8 ± 8,08 | $p > 0,05$ | 69,1 ± 5,52 | 76,7 ± 5,13 | $p > 0,05$ |
| СОС ₂₅₋₇₅ | 39,4 ± 8,38 | 25,2 ± 7,45 | $p > 0,05$ | 38,7 ± 5,82 | 33,5 ± 5,72 | $p > 0,05$ |

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость потока на уровнях 25–75% жизненной емкости легких

FVC – forced vital capacity, FEV₁ – forced expiratory volume in one second, COC₂₅₋₇₅ – average flow rate between 25 and 75% of FVC

Таблица 3. Показатели бактериовыделения до операции у пациентов сравниваемых групп

Table 3. Bacterioexcretion massivity before surgery in the patients of two groups

| Характеристика бактериовыделения | Основная группа | | | | p | Группа сравнения | | | | p |
|-------------------------------------|---------------------------|------|--------------------------|------|--------------|---------------------------|------|--------------------------|------|------------|
| | при поступлении n = 34 | | через 2 месяца n = 34 | | | при поступлении n = 70 | | через 2 месяца n = 70 | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | Абс. | % | Абс. | % | |
| МБТ 1+ | 6 | 17,6 | 11 | 32,4 | $p < 0,01^*$ | 11 | 15,7 | 14 | 20,0 | $p > 0,05$ |
| МБТ 2+ | 9 | 26,5 | 5 | 14,7 | $p > 0,05$ | 22 | 31,4 | 21 | 30,0 | $p > 0,05$ |
| МБТ 3+ | 4 | 11,8 | 2 | 5,9 | $p > 0,05$ | 7 | 10,0 | 6 | 8,6 | $p > 0,05$ |
| МБТ – | 15 | 44,1 | 16 | 47,1 | $p > 0,05$ | 30 | 42,9 | 29 | 41,4 | $p > 0,05$ |

МБТ – микобактерии туберкулеза

МТВ – *Mycobacterium tuberculosis*

Таблица 4. Показатели массивности бактериовыделения у пациентов сравниваемых групп через 6 месяцев после операции**Table 4.** Bacterioexcretion massivity 6 months after surgery in the patients of two groups

| Характеристика бактериовыделения | Основная группа n = 34 | | Группа сравнения n = 68 | | p |
|----------------------------------|---------------------------|------|----------------------------|------|-----------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| МБТ 1+ | 2 | 5,9 | 13 | 19,1 | p < 0,05* |
| МБТ – | 32 | 94,1 | 55 | 80,9 | p > 0,05 |

МБТ – микобактерии туберкулеза

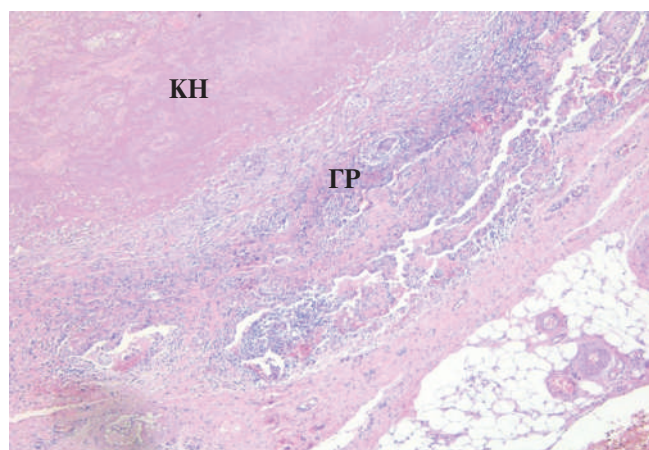
MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

Рисунок 3. Признаки прогрессирования ФКТ. В стенке крупной каверны наличие клеточных элементов воспаления, преобладание рыхлого казеозно-некротического слоя (КН) над грануляционным (ГР). Окраска гематоксилином и эозином, x50.

Figure 3. Signs of progression of fibrocavernous TB. In a large cavity wall there are cell elements of inflammation, crumbly caseating necrosis prevails over granulation. Hematoxylin and eosin staining, x50.

В табл. 4 показано влияние ИПП на массивность бактериовыделения в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп.

Как видно из табл. 4, после пневмонэктомии с ППС и наложения ИПП в течение 2 месяцев бактериовыделения не было у 32 (94,1%) пациентов основной группы и 55 (80,9%) группы сравнения, скудное бактериовыделение сохранялось только у 2 (5,9%) пациентов основной группы, а в группе сравнения – у 13 (19,1%) ($p < 0,05$), что доказывает эффективность применения ИПП до и после пневмонэктомии с ППС.

В обеих группах при изучении операционного материала проводили оценку структурных особенностей туберкулезных каверн, выраженности лимфо-гематогенной и бронхогенной диссеминации, наличия неспецифических изменений в легочной ткани.

У больных с хроническим течением фиброзно-кавернозного ТБ легких, получавших противотуберкулезную терапию (ПТТ), в легких обычно формировалось более двух каверн. Они сообщались между собой и имели вид полостей неправильной, округлой или щелевидной форм. Ширина казеозно-некротического слоя в большинстве каверн преобладала над грануляционным, который местами содержал клеточные элементы. Фиброзный слой широкий, с отходящими в разные стороны по ходу бронхов и кровеносных сосудов тяжами зрелой соединительной ткани (рис. 3).

Морфологическое исследование операционного материала больных основной группы, у которых наряду с ПТТ применяли ИПП, выявило активацию процессов фибриллогенеза в грануляционной ткани, окружающей очаги казеозного некроза. Наиболее выраженному процессу фиброзированию подвергались только мелкие очаги казеоза, которые выглядели уплотненными, прорастали по краю волокнистой соединительной тканью, формировавшей снаружи хорошо выраженную фиброзную капсулу (рис. 4).

В крупных кавернах процессы фибриллогенеза были выражены в наименьшей степени и носили фрагментарный характер. Образование коллагеновых волокон происходило только по внешнему краю грануляционной ткани, которая обычно слабо развита, тогда как казеозный слой по-прежнему преобладал (рис. 5).

В перифокальной легочной ткани можно видеть свежие очаги отсева в виде эпителиоидно-клеточных гранул с некробиозом, без организации и фиброза (рис. 6).

Определялись также отдельные гранулемы продуктивного типа, содержавшие многоядерные макрофаги (рис. 7).

Вместе с тем отмеченные очаги отсева в перифокальной зоне у пациентов основной группы наблюдались заметно реже, чем в группе сравнения. Необходимо также подчеркнуть, что

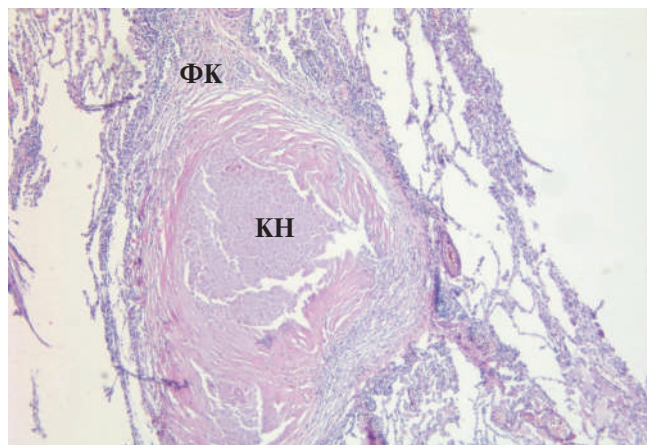


Рисунок 4. Краевое фибрирование казеозного некроза (КН) и сформированная фиброзная капсула (ФК) вокруг малого очага. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

Figure 4. Edge fibrosing of caseating necrosis and a formed fibrous capsule around a small focus. Hematoxylin and eosin staining, x100.

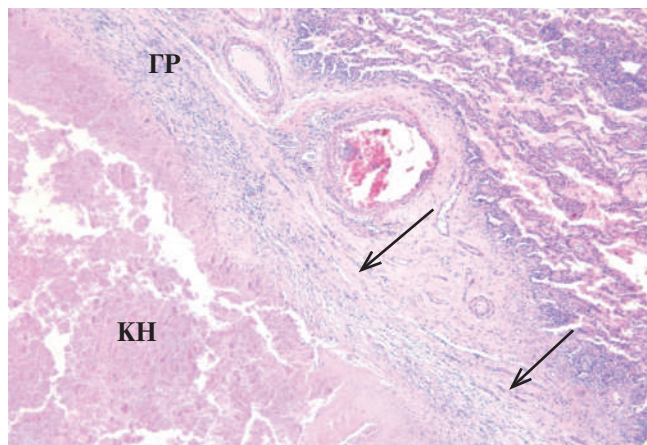


Рисунок 5. Фрагмент стенки крупной каверны с формированием коллагеновых волокон по внешнему краю грануляционной ткани (обозначено стрелкой). КН – казеозный некроз, ГР – грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, x50.

Figure 5. A large cavity wall fragment with formation of collagen fibre along the external edge of granulation tissue (marked with an arrow). КН – caseating necrosis, ГР – granulation tissue Hematoxylin and eosin staining, x50.

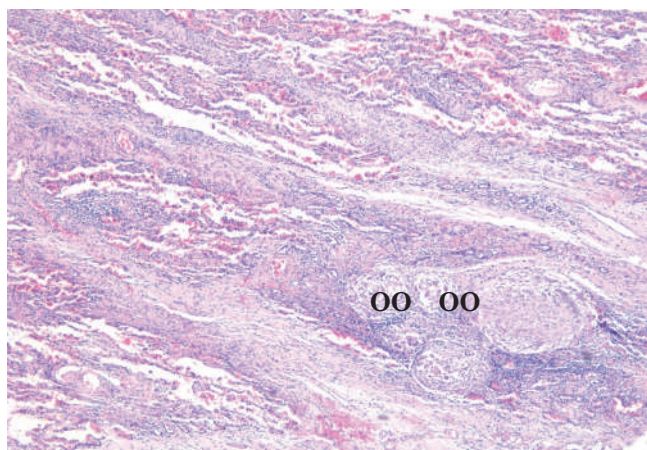


Рисунок 6. Очаги отсева (ОО) без признаков организации в перифокальной зоне крупной каверны. Окраска гематоксилином и эозином, x50.

Figure 6. Dissemination foci without signs of organization in the perifocal zone of a large cavity. Hematoxylin and eosin staining, x50.

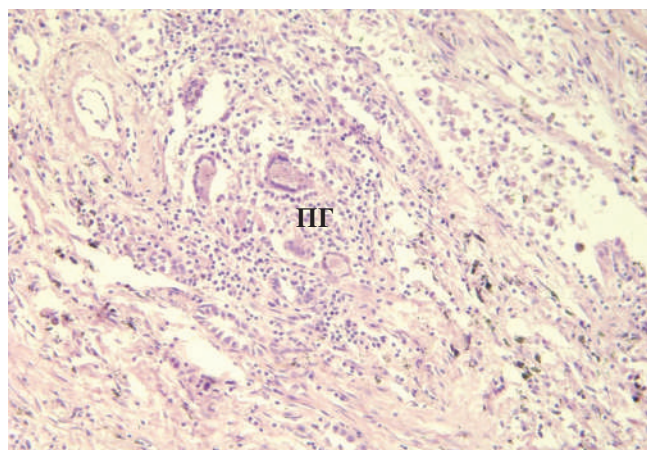


Рисунок 7. Продуктивная гранулема (ПГ), содержащая многоядерные макрофаги в перифокальной зоне крупной каверны. Окраска по Ван-Гизону, x200.

Figure 7. A productive granuloma containing multinuclear macrophages in the perifocal zone of a large cavity. Van Gieson's staining, x200.

у больных фиброзно-кавернозным ТБ, получавших комплексное лечение ППТ + ИПП, определялись гранулемы, преимущественно продуктивного типа, которые находились на разной стадии организации, с волокнистой соединительной тканью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В хирургическом отделе ФГБНУ «ЦННИТ» был предложен метод профилактики развития или лечения МЛГ у больных при выполнении

пневмонэктомии с ППС. Необходимо было оценить его эффективность и возможность использования на практике.

Как следует из полученных данных, эффективность метода наложения ИПП до и после пневмонэктомии с ППС, по данным течения послеоперационного периода, составил 100% против 89,9% ($p > 0,05$) в группе сравнения. Анализ данных определения функции внешнего дыхания в исследуемых группах свидетельствует, что после пневмонэктомии с ППС большинство показало

телей спирометрии статистически не отличаются от таковых в группе сравнения, хотя ряд из них были ниже у пациентов без пневмоперитонеума. Следовательно, проведение предоперационного курса пневмоперитонеума, позволяет минимизировать у пациентов функциональный ущерб пневмонэктомии.

Морфологическая картина процессов заживления и прогрессирования в легких больных фиброзно-кавернозным ТБ, получавших наряду с противотуберкулезными препаратами и ИПП в предоперационном периоде, отражает положительную направленность изменений, способствующих стабилизации течения лекарственно-устойчивого деструктивного ТБ. Об этом свидетельствуют: 1) развитие грануляционной ткани с последующим фибриллогенезом в стенках небольших туберкулезных каверн и очагах-отсевах; 2) снижение частоты выявления признаков лимфо-гематогенной и бронхогенной диссеминации; 3) организация и фиброзирование гранулем и мелких очагов-диссеminatов. Наложение ИПП в послеоперационном периоде способствует наиболее полному уменьшению очагов инфекции, позволяет избегать формирования легочной медиастинальной грыжи после операции у больных (93,3%), у которых до операции легочной грыжи не было, а у больных, имевших легочную грыжу до операции, способствует уменьшению или сохранению дооперационных ее объемов.

В дальнейшем можно рекомендовать применение ИПП до и после пневмонэктомии с ППС для одномоментной санации очагов инфекции и стимуляции процессов заживления, а также для профилактики развития легочной грыжи на стороне оперированного гемиторакса.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40
- Барканова О.Н., Гагари С.Г., Калуженина А.А. Применение коллапсотерапии в лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014;4:121-123.
- Бежан Л., Зитти Е.Г. Резекции легких. Анатомические основы и хирургическая методика. *Editura Academiei Romania*, 1981, 416 с.
- 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
- Васильева И.А., Кузьмина Н.В., Ерохин В.В. Коллапсотерапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 237 с.
- Васильева И.А., Сигаев А.Т., Чуканов В.И. Искусственный пневмоперитонеум в комплексном лечении больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006;8:23-26.
- Васюков М.Н. Компьютерно-томографическая диагностика медиастинальных грыж после пневмонэктомии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021;180(6):19-28. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-19-28
- Евфимьевский В.П. Влияние медиастинальных грыж легкого на функцию внешнего дыхания больных после пневмонэктомии. *Грудная хирургия*. 1975;4:60-65.
- Колесников И.С., Лыткин М.И. Хирургия легких и плевры. Л.: 1988, 383 с.
- Красникова Е., Алиев В., Тарасов Р. и др. Применение полимерного сетчатого имплантата при медиастинальной легочной грыже. *Врач*. 2019;5:73-76. DOI: 10.29296/25877305-2019-05-15
- Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;2:42-49.
- Багиров М.А., Красникова Е.В., Токаев К.В. и др. Патент РФ на изобретение № 2614525 от 17.04.2017. Способ профилактики постпневмонэктомического синдрома; заявка 30.11.2015; опубл. 28.03.2017.
- Перельман М.И., Наумов В.Н., Добкин В.Г. и др. Показания к хирургическому лечению пациентов с туберкулезом легких. Методические рекомендации ЦНИИТ РАМН и НИИ фтизиопульмонологии ММА им И.М. Сеченова, Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. *Проблемы туберкулеза*. 2002;79(2):51-55.
- Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство, М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007, 506 с.
- Пугачева Е.А., Борзилова А.А., Зазулина Е.А. Эффективность методов коллапсотерапии при лечении деструктивного туберкулеза органов дыхания. *Молодежный инновационный вестник*. 2022;11(S1):604-608.
- Соколов В.А., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. и др. Возможности коллапсотерапии при лечении деструктивного туберкулеза легких. *Проблемы туберкулеза*. 2002;5:16-19.
- Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза; под ред. А.Э. Эргешова. М.: Галлея-Принт, 2017, 523 с.
- Шевченко А.А., Жила Н.Г., Шевченко А.В. Коллапсохирургическое лечение деструктивного

- туберкулеза легких. *Якутский медицинский журнал*. 2014;1:9-11.
19. Эрешова А.Э., Красникова Е.В., Пенаги Р.Н. и др. Профилактика медиастинальных грыж после пневмонэктомии с помощью интраоперационной пластики переднего средостения у больных деструктивными формами туберкулеза легких и изучение ее влияния на функциональные показатели. *Вестник ЦНИИТ*. 2020;2:60-67.
 20. Benian A.S., Iudin A.E., Airapetova M.P. Rare observation of bilateral pneumothorax at patient with bullous emphysema of the contralateral lung and mediastinal hernia after pneumonectomy: case report. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2019;10(4):93-97. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-93-97
 21. Deutsch M., Martetschlaeger F., Muenzel D. et al. Combined spontaneous contralateral pneumothorax and post-pneumonectomy mediastinal shift-associated dextrocardia. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2011;59(01):60–62. DOI: 10.1055/s-0030-1250202
 22. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 23. Kamerlink J.R., Engel I., Patwardhan A. et al. The treatment of vertebral and chest wall deformities with expandable thoracoplasty and a prosthetic expandable implant. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2010;30(1):90-98.
 24. Maniwa T., Saito Y., Saito T. et al. Evaluation of chest computed tomography in patients after pneumonectomy to predict contralateral pneumothorax. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009;57(1):28-32. DOI: 10.1007/s11748-008-0322-z
 25. Opanasenko N.S. et al. Completion pleuropneumonectomy in complex treatment of patients with MDR/XDR lung tuberculosis. *Український пульмонологічний журнал*. 2015;2:57-61.
 26. Pomerantz M., Madsen L., Goble M., Isemanet M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *The Annals of thoracic surgery*, 1991;52(5):1108-1112.
- destructive pulmonary TB with drug resistance. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 237 p. (In Russ.)
6. Vasilyeva I.A., Sigaev A.T. Artificial pneumoperitoneum in the complex treatment of patients with drug-resistant pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2006;8:23-26. (In Russ.)
 7. Vasyukov M.N. Computed tomography diagnosis of mediastinal hernias after pneumonectomy. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2021;180(6):19-28. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-19-28
 8. Evfimiyevsky V.P. Impact of mediastinal lung hernias on the external respiration function in patients after pneumonectomy. *Grudnaya khirurgiya*, 1975;4:60-65. (In Russ.)
 9. Kolesnikov I.S., Lytkin M.I. Surgery of the lungs and pleura. Leningrad, 1988, 383 p. (In Russ.)
 10. Krasnikova E., Aliev V., Tarasov R. et al. The use of polymeric mesh implants for mediastinal lung hernias. *Vrach*, 2019;5:73-76 (In Russ.) DOI: 10.29296/25877305-2019-05-15
 11. Ots O.N., Agkatsev T.V., Perelman M.I. Surgery for pulmonary TB in patients with drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009;2:42-49. (In Russ.)
 12. Bagirov M.A., Krasnikova E.V., Tokaev K.V. et al. Patent of the Russian Federation for invention no. 2614525 of 17.04.2017. The method for prevention of postpneumonectomy syndrome. Application of 30.11.2015, published on 28.03.2017. (In Russ.)
 13. Perelman M.I., Naumov V.N., Dobkin V.G. et al. Indications for surgery in pulmonary TB patients. Methodical recommendations of the Central TB Research Institute, Phthisiopulmonology Research Institute and Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. *Problems of Tuberculosis*, 2002;79(2):51-55. (In Russ.)
 14. Perelman M.I. Phthisiology. National guidelines. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 506 p. (In Russ.)
 15. Pugacheva E.A., Borzilova A.A., Zazulina E.A. Effectiveness of collapse therapies in the treatment for destructive pulmonary TB. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*, 2022;11(S1):604-608. (In Russ.)
 16. Sokolov V.A., Kildyusheva E.I., Egorov E.A. et al. The potentials of collapse therapy in the treatment for destructive pulmonary TB. *Problems of Tuberculosis*, 2002;5:16-19. (In Russ.)
 17. Pulmonary TB: a manual for physicians. Central TB Research Institute. Ed. by A.E. Ergeshov. Moscow, Galleya-Print, 2017, 523 p. (In Russ.)
 18. Shevchenko A.A., Zhila N.G., Shevchenko A.V. Collapse surgery in the treatment for destructive pulmonary TB. *Yakut Medical Journal*, 2014;1:9-11. (In Russ.)
 19. Ergeshova A.E., Krasnikova E.V., Penagi R.N. et al. Prevention of mediastinal herniation after pneumonectomy using intraoperative plasty of anterior mediastinum in patients with destructive pulmonary TB and study of its impact on functional parameters. *CTRI Bulletin*, 2020;2:60-67. (In Russ.)
 20. Benian A.S., Iudin A.E., Airapetova M.P. Rare observation of bilateral pneumothorax at patient with bullous emphysema of the contralateral lung and mediastinal hernia after pneumonectomy: case report. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2019;10(4):93-97. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-93-97

REFERENCES

1. Bagirov M.A., Krasnikova E.V., Ergeshova A.E. et al. Anterior mediastinal plasty during pneumonectomy for prevention and management of mediastinal hernias in patients with fibrocavernous TB. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017;95(11):36-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40
2. Barkanova O.N., Gagari S.G., Kaluzhenina A.A. Collapse therapy in the treatment for destructive pulmonary TB with drug resistance. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2014;4:121-123. (In Russ.)
3. Bezhan L., Zitti E.G. Lung resection. Anatomical principles and surgical methods. *Editura Academiei Romania*, 1981, 416 p. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemic 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
5. Vasilyeva I.A., Kuzmina N.V., Erokhin V.V. Collapse therapy in the complex treatment of patients with

21. *Deutsch M., Martetschlaeger F., Muenzel D. et al.* Combined spontaneous contralateral pneumothorax and post-pneumonectomy mediastinal shift-associated dextrocardia. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2011;59(01):60–62. DOI: 10.1055/s-0030-1250202
22. Global tuberculosis report 2022. Geneva, WHO, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
23. *Kamerlink J.R., Engel I., Patwardhan A. et al.* The treatment of vertebral and chest wall deformities with expandable thoracoplasty and a prosthetic expandable implant. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 2010;30(1):90-98.
24. *Maniwa T., Saito Y., Saito T. et al.* Evaluation of chest computed tomography in patients after pneumonectomy to predict contralateral pneumothorax. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009;57(1):28-32. DOI: 10.1007/s11748-008-0322-z
25. *Opanasenko N.S. et al.* Completion pleuropneumonectomy in complex treatment of patients with MDR/XDR lung tuberculosis. *Ukrainian Pulmonological Journal*, 2015;2:57-61.
26. *Pomerantz M., Madsen L., Goble M., Isemanet M.* Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *The Annals of thoracic surgery*, 1991;52(5):1108-1112.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Салихов Бехруз Умаркулович – врач – торакальный хирург, отдел хирургии
Тел.: +7 (910) 547-11-56
E-mail: bekhruz80@gmail.com

Красникова Елена Вадимовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник,
зав. 2-м хирургическим отделением, отдел хирургии
Тел.: +7 (916) 573-29-76
E-mail: el.krasn@gmail.com

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

Читорелидзе Георгий Валерьевич – к.м.н., научный сотрудник, отдел хирургии
Тел.: +7 (499) 785-90-76
E-mail: chitorelidze2015@yandex.ru

Донченко Дарья Валерьевна – врач-хирург, 2-е хирургическое отделение, отдел хирургии
Тел.: +7 (926) 545-22-46
E-mail: 25260790@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., подъезд 22

Тарасов Руслан Вячеславович – врач-хирург, младший научный сотрудник, отдел хирургии,
ФГБНУ «ЦНИИТ»; ассистент, кафедра 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
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., зав. отделом хирургии, ФГБНУ «ЦНИИТ»;
профессор кафедры торакальной хирургии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России
Тел.: +7 (916) 976-47-77
E-mail: bagirov60@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

Bekhruz U. Salikhov, Thoracic Surgeon, Surgery Department
Tel.: +7 (910) 547-11-56
E-mail: bekhruz80@gmail.com

Elena V. Krasnikova, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head, Surgery Unit # 2,
Surgery Department
Tel.: +7 (916) 573-29-76
E-mail: el.krasn@gmail.com

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

George V. Chitorelidze, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Surgery Department
Tel.: +7 (499) 785-90-76
E-mail: chitorelidze2015@yandex.ru

Darya V. Donchenko, Surgeon, Surgery Unit # 2, Surgery Department
Tel.: +7 (926) 545-22-46
E-mail: 25260790@mail.ru

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

Mamed A. Bagirov, Doctor of Medical Sciences, Head, 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

Клинический случай

ТУБЕРКУЛЕЗ СРЕДНЕГО УХА

© 2023 г. Стрельцова Е.Н.¹, Байнакова Ю.Р.¹, Мышлякова И.Г.²

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия

² ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер, г. Астрахань, Россия

Поступила 06.05.2023

Представляем клинический случай туберкулеза (ТБ) среднего уха, который протекал без поражения легких и других органов. Отсутствие ранее перенесенного ТБ и контакта с больными ТБ является редким и нехарактерным для данной клинической формы ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, средний отит, микобактерии туберкулеза.

DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-82-85

Clinical case

MIDDLE EAR TUBERCULOSIS

Streltsova E.N.¹, Bainakova Yu.R.¹, Myshlyakova I.G.²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Regional Clinical TB Dispensary, Astrakhan, Russia

Submitted as of 06.05.2023

The article describes a clinical case of middle ear tuberculosis without affection of the lungs or other organs. The absence of prior TB or exposure to TB is rare and atypical for this clinical form of TB.

Keywords: TB, otitis media, Mycobacterium tuberculosis.

ТБ – инфекционное заболевание, которое чаще всего поражает бронхолегочную систему. Лишь малая часть приходится на долю его внелегочных форм, самыми частыми из которых является ТБ костно-суставной и урогенитальной систем, а также периферических лимфатических узлов и центральной нервной системы [5, 6]. ТБ не имеет каких-либо патогномоничных клинических признаков, которые бы сразу направили врача на постановку правильного диагноза, что особенно актуально в диагностике таких редких форм, как ТБ глаза или уха [7]. Позднее начало лечения в свою очередь приводит к необратимым последствиям в данных органах, что ухудшает качество жизни больных.

Туберкулезный отит чаще всего сопутствует другим клиническим формам ТБ или развивается на фоне ослабления иммунитета при ВИЧ-инфекции, приеме иммуносупрессивных препара-

тов [1, 2, 8]. Крайне редко туберкулезный отит может быть самостоятельным заболеванием, как проявление первичного туберкулезного очага у детей при контакте с больными ТБ [3, 4, 9].

Пациентка 29 лет, уроженка Казахстана. ТБ ранее не болела, контакт с больным ТБ отрицает. Флюорографию проходила ежегодно, изменения не выявлялись. Пациентка из социально благополучной семьи, имеет высшее экономическое образование, не замужем. Семейный анамнез и наследственность не отягощены. Вредных привычек не имеет.

Жалобы на снижение слуха и периодическое появление отделяемого из левого слухового прохода беспокоили девушку в течение 5 лет. После перенесенного в 2015 г. острого респираторного заболевания появилось гноетечение из левого слухового прохода. Неоднократно

лечилась консервативно у отоларинголога по месту жительства (капли в ухо Комбинил®–Дуо, антибактериальные препараты широкого спектра действия) без эффекта. Постепенно начала отмечать снижение слуха. В январе 2017 г. появились жалобы на повышение температуры тела до 37,5 °С, боль в левом ухе, выделения из левого слухового прохода гнойного характера, и больная обратилась в городскую клиническую больницу г. Алматы. При отоскопии левого уха: область сосцевидного отростка не изменена, болезненна при пальпации, в наружном слуховом проходе гной, барабанная перепонка гиперемирована, напряжена, опознавательные знаки не визуализируются. Оперативное вмешательство было проведено: 17.01.2017 – парацентез и мiringостомия, 20.01.2017 – аттикоантротомия слева, но патологический материал на микобактерии ТБ (МБТ) не исследовался. В послеоперационном периоде в условиях терапии цефотаксимом, Кетотопом®, Ципроксом, Флунолом отмечался кратковременный положительный эффект.

В мае 2018 г. возобновилось гноетечение из левого уха, которое сопровождалось болью. Больная была вновь госпитализирована в городскую клиническую больницу г. Алматы. На отоскопии слева была выявлена перфорация барабанной перепонки в мезотимпанум. Двадцать девятого мая 2018 г. произведена раздельная мастоидотомия, тимпанопластика 3-го типа с установлением частичного протеза слева. При гистологическом исследовании от 02.07.2018 определено полостное образование с мелкими фрагментами плоского эпителия, стенка представлена волокнами рыхлой соединительной ткани с большим количеством сосудов капиллярного типа, выраженной диффузной лимфоидной инфильтрацией, полями ксантомных клеток, кристаллами холестерина, вокруг которых формируются гранулемы с наличием многоядерных гигантских клеток. Окраска по Цилю–Нильсену отрицательная. Заключение: морфологическая картина соответствует кистозной холестеатоме с начальным формированием аурального полипа. После проведенного лечения состояние пациентки улучшилось, гноетечение прекратилось.

В феврале 2019 г. возобновились боль, ощущение заложенности в левом ухе, выделение гноя из левого слухового прохода, снижение слуха слева, повышение температуры тела до 37,6 °С, появился шум в ухе справа. Пациентка была вновь госпитализирована в городскую больницу. Девятнадцатого февраля 2019 г. была выполнена ревизия послеоперационной полости: обнаружены грануляции в области евста-

хивой трубы, медиальная стенка барабанной полости и частичный протез смещены грануляциями. Грануляции были удалены, но на гистологический анализ не отправлялись. Больная была выписана с улучшением, симптомы прекратились. В ноябре 2019 г. прогрессировало снижение слуха в оперированном ухе. В декабре 2019 г. пациентка обратилась за заочной консультацией в ФГБУ «НКЦО ФМБА России», где ей было рекомендовано перед плановой госпитализацией провести анализ отделяемого из слухового прохода на МБТ. Во время приезда в г. Астрахань в декабре 2019 г. пациентка обратилась в амбулаторную службу ГБУЗ АО «ОКПТД». Реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный – 20 мм папула. На флюорограмме грудной клетки изменения не выявлены. В отделяемом из левого слухового прохода методом микроскопии были выявлены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ), методом ПЦР – ДНК МБТ, 14.01.2020 в результате посева на жидкую среду ВАСТЕС получен рост МБТ. Девятого января 2020 г. до получения результатов посева пациентка была госпитализирована для хирургического лечения в ФГБУ «НКЦО ФМБА России» в г. Москве.

Десятого января была проведена реконструкция анатомических структур и звукопроводящей системы на левом ухе с применением микрохирургической техники, аутоканей и системы мониторинга лицевого нерва. В операционном материале при гистологическом исследовании от 15.01.2020 определялась фиброзная ткань с обширными полями коагуляционного некроза и диффузно-очаговой лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией с наличием эпителиоидных клеток Пирогова–Лангханса. При дополнительной окраске по Цилю–Нильсену КУМ не были обнаружены.

После возвращения в г. Астрахань пациентка 28.01.2020 была госпитализирована в удовлетворительном состоянии в противотуберкулезный диспансер с жалобами на снижение слуха левым ухом. Отклонений от нормы в анализах крови не наблюдалось. Было назначено лечение по I режиму противотуберкулезной химиотерапии комбинацией изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразинамида. После трех дней приема противотуберкулезных средств появились жалобы на кожный зуд и першение в горле. Был проведен анализ крови методом реакции неспецифического лейкоцитоза (референсные значения от 0 до 10%). Была выявлена непереносимость изониазида – 21%, этамбутола – 26%, рифампицина – 19%, левофлоксацина – 20%, амикацина – 21%, протионамида – 20%, пиразинамида – 25%, моксифлоксацина – 20%,

цикloserина – 19%. Отсутствовала реакция на рифабутин – 12%, спарфлоксацин – 9%. После консультации с клиническим фармакологом была назначена следующая комбинация противотуберкулезных препаратов: рифабутин, спарфлоксацин, изониазид, этионамид. Аллергических реакций больше не наблюдалось.

На протяжении 4 месяцев в отделяемом из левого слухового прохода методом микроскопии (от 25.12.2019, 26.12.2019, 05.02.2020, 23.03.2020, 14.05.2020) обнаруживались КУМ, рост МБТ при посеве на плотные (от 23.12.2019, 26.12.2019) и жидкие (от 26.12.2019) питательные среды, а также ДНК МБТ методом ПЦР (от 06.12.2019). Лекарственная чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам подтверждена методом ВАСТЕС (26.12.2019) и ПЦР (26.12.2019). Интенсивная фаза лечения продолжалась 6 месяцев.

Пациентка регулярно наблюдалась отоларингологом, проводилась отоскопия, при которой определялась левосторонняя смешанная тугоухость I степени. Назначалось местное лечение раствором левофлоксацина, рифабутином с мазью Левомеколь в слуховой проход.

В анализах мокроты КУМ методом люминесцентной микроскопии, МБТ методом посева обнаружены не были. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки изменения не выявлены. В динамике через 3 месяца рентгенологическая картина осталась прежней.

В фазе продолжения лечение проводилось рифабутином, спарфлоксацином, изониазидом. Самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, лабораторные показатели крови и мочи в норме. В отделяемом из левого слухового прохода КУМ методом микроскопии (от 22.06.2020, 22.07.2020, 26.08.2020, 14.10.2020), МБТ методом посева (от 29.01.2020, 19.03.2020, 14.05.2020, 22.06.2020, 22.07.2020, 26.08.2020) не определялись.

После проведенного курса противотуберкулезной химиотерапии полностью эпителизировалась послеоперационная полость в левом ухе, 3-кратно получены отрицательные результаты анализа отделяемого из слухового прохода на КУМ и МБТ. Пациентка в октябре 2020 г. была переведена в 3-ю группу диспансерного наблюдения с диагнозом: клинически излеченный левосторонний туберкулезный отит. Тугоухость на левое ухо I степени.

Каждые полгода пациентка проходила динамическое обследование у участкового фтизиатра по месту жительства. Состояние и самочувствие продолжало оставаться удовлетворительным,

жалоб на гноетечение из левого уха и боль в этой области не предъявляла.

В мае 2023 г. в ГБУЗ АО «ОКПТД» пациентке проведено комплексное обследование (мазок из левого слухового прохода, компьютерная томография органов грудной клетки, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, осмотр оториноларинголога), в результате которого не выявлено активности туберкулезного процесса, и она была снята с диспансерного учета по ТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует необходимость настороженности врачей общей лечебной сети в отношении ТБ, в том числе внелегочной локализации для ранней его диагностики, назначения своевременного лечения и предотвращения инвалидизации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. Туберкулезный средний отит: клинический пример. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;(4(76)):103-105.
2. Гончаров О.И., Князев А.Д., Рябых Е.С. и др. Клиническое наблюдение пациента с двусторонним средним туберкулезным отитом, развившимся на фоне ВИЧ-инфекции. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(1):11-14.
3. Диаб Х.М., Бойко Н.В., Канаева А.А. Случай первичного туберкулеза среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3(106)):73-77.
4. Егоров В.И., Марченко А.С. Туберкулез среднего уха – клинический случай. *Российская оториноларингология*. 2018;(4(95)):128-130.
5. Кульчавеня Е.В., Мерганов М.М., Шарипов Ф.Р. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):37-43.
6. Мордык А.В., Яковлева А.А., Николаева И.Н., Леонычев В.В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;(1):19-21.
7. Серегина В.А., Правада Н.С., Будрицкий А.М. Клинические случаи внелегочной локализации туберкулеза. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2019;8(2):259-265.
8. Челнокова О.Г., Трушина О.А., Мироненко М.А. и др. Генерализованный туберкулез с поражением уха у больной системной красной волчанкой. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):66-70.
9. Шабалдина Е.В., Тихонюк В.П., Ахтямов Д.Р. и др. Клинический случай первичного туберкулеза среднего уха в раннем детском возрасте. *Российская оториноларингология*. 2011;(5(54)):218-219.

REFERENCES

1. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Tuberculous otitis media: a clinical case. *Journal of Volgograd State Medical University*, 2020;(4(76)):103-105. (In Russ.)
2. Goncharov O.I., Knyazev A.D., Ryabykh E.S. et al. The clinical observation of bilateral tuberculous otitis media developed in a patient with HIV infection. *Vestnik otorinolaringologii*, 2021;86(1):11-14. (In Russ.)
3. Diab Kh.M., Boiko N.V., Kanaeva A.A. A case of primary tuberculous otitis media. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, 2020;19(3(106)):73-77. (In Russ.)
4. Egorov V.I., Marchenko A.S. Tuberculous otitis media – a clinical case. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, 2018;(4(95)):128-130. (In Russ.)
5. Kulchavenya E.V., Merganov M.M., Sharipov F.R. Epidemiology of extrapulmonary TB in high-prevalence regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020;98(7):37-43. (In Russ.)
6. Mordyk A.V., Yakovleva A.A., Nikolaeva I.N., Leontyev V.V. The relevance of extrapulmonary TB issues in the current epidemiological situation. *Pacific Medical Journal*, 2014;(1):19-21. (In Russ.)
7. Seregina B.A., Pravada N.S., Budritsky A.M. A clinical case of extrapulmonary TB. *Clinical Infectology and Parasitology*, 2019;8(2):259-265. (In Russ.)
8. Chelnokova O.G., Trushina O.A., Mironenko M.A. et al. Generalized TB of the ear in a patient with systemic lupus erythematosus. *Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya*, 2018;(2):66-70. (In Russ.)
9. Shabalina E.V., Tikhonyuk V.P., Akhtyamov D.R. et al. A clinical case of primary tuberculous otitis media at early age. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, 2011;(5(54)):218-219. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Стрельцова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (906) 457-32-25
E-mail: strelco-elena@yandex.ru

Байнакова Юлия Рустэмовна – ассистент, кафедра фтизиатрии
Тел.: +7 (927) 554-62-10
E-mail: yu.bainackova@yandex.ru

ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»
414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 7, литер У

Мышлякова Ирина Геннадьевна – зав. амбулаторным отделением № 2
Тел.: +7 (8512) 52-44-95
E-mail: irigen2010@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Astrakhan State Medical University
121, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia

Elena N. Streltsova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Phthiology Department
Tel.: +7 (906) 457-32-25
E-mail: strelco-elena@yandex.ru

Julia R. Bainakova, Assistant, Phthiology Department
Tel.: +7 (927) 554-62-10
E-mail: yu.bainackova@yandex.ru

Regional Clinical TB Dispensary
7, liter U, Nachalovskoye highway, 414004, Astrakhan, Russia

Irina G. Myshlyakova, Head, Outpatient Department no. 2
Tel.: +7 (8512) 52-44-95
E-mail: irigen2010@yandex.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(обновление, 2023)

Статьи представляются в редакцию через электронный почтовый ящик 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 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. 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 β 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 β 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*). Написание сокращенных обозначений единиц измерения регламентируется правилами русского языка, в английском варианте – 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 подрисовочными 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.