

www.vskmjournal.org

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (On line)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 17, выпуск 5 2024

16+

Рецензируемый и реферируемый
научно-практический журнал

Издается с 2008 г.

Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2024 = 0,855

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной
ответственностью

«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»

при участии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

Свидетельство ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57–83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел/факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjjournal>

Заведующая редакцией

Амиранова Сурия Викторовна,
тел. +7-937-520-99-90,
e-mail: 17suria@gmail.com

Отдел договоров и рекламы

Руководитель
Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

Международный отдел Отдел переводов

(английский, немецкий, французский)
Сунцова Мария Станиславовна,
тел. +7-987-268-42-16,
e-mail: emci2008@gmail.com

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2024
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2024

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 17, выпуск 5 2024

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф., кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 17, H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 26; H-index (SCOPUS) = 10**

Галаявич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (Казань, Россия), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 56; H-index (SCOPUS) = 18**

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, Россия), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 22; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, Италия), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Ответственный секретарь

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 9**

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, Россия), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 38**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, Россия), e-mail: amirovny@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, Россия), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 19**

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, Россия), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 42**

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 39; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 37**

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., академик АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

Угрюмов Михаил Вениаминович, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (**Москва, Россия**), e-mail: tugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **28**

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф., кафедра фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **22**

Хабриев Рамил Усманович, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (**Москва, Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **25**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Хасанов Рустем Шамильевич, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (**Москва, Казань, Россия**), e-mail: kasma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

Иностранцы члены редколлегии

Адо́льфо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (**Понтеведра, Испания**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (**Бишкек, Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Денисова Юлия Леонидовна, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (**Минск, Республика Беларусь**), e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Страсбург, Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Карл-Дитер Хеллер, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (**Брауншвейг, Германия**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Маджид Сади́г, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (**Берлингтон, штат Коннектикут, США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Мелих Эльчин, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (**Хачеттепе, Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Назыров Феруз Гафурович, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (**Ташкент, Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (**Лондон, Великобритания**), e-mail: t.tansey@qmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

Франтишек Выскоцил, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (**Лондон, Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (**Прага, Чехия**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Редакционный совет

Абдулганиева Диана Ильдаровна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (**Казань, Россия**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Адмакин Олег Иванович, докт. мед. наук, проф., зам. директора, руководитель Образовательного департамента, зав. кафедрой детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заслуженный врач России (**Москва, Россия**), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Анисимов Андрей Юрьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Богданов Энвер Ибрагимович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

Григорьева Вера Наумовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (**Нижний Новгород, Россия**), e-mail: vrgr@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Жестков Александр Викторович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN РИНЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **26**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медиал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (**Уфа, Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **17**

Ичитовкина Елена Геннадьевна, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МВД России (**Москва, Россия**), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **21**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: mtamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **39**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **16**

Миллер Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (**Новосибирск, Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **13**

Протасов Андрей Дмитриевич, докт. мед. наук, проф., зав. отделом международного сотрудничества и образования Управления международных отношений, проф. кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

Салеева Гульшат Тауфиковна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач Республики Татарстан, отличник здравоохранения РФ (**Казань, Россия**), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (Scopus) = **12**

Сигитова Ольга Николаевна, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **10**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

Соловьев Андрей Горганьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, (**Архангельск, Россия**), e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; **H-index** = **1**; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library Author ID: 635504

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjournals.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjournals>
Руккописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Reviewed
scientific-practical journal
Published since 2008
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2024 = 0,855

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

The journal is indexed in SCOPUS

CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd
with participation of FSBEI HE «Kazan State Medical University» of HM of RF

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor).
Certificate ПИ № ФЦ 77-53842 of 26.04.2013

The languages: russian and english

Subscription index of the journal
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628
Catalogue of Kazakhstan is 41628

Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,
Vishnevsky str., 57–83.

Contacts:
+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjournal@gmail.com

Available on the websites:
web: <http://www.vskmjournal.org>;
www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjournal>

Head of the Editorial Office:

Suriya V. Amirhanova,
+7-937-520-99-90 (tel.),
e-mail: 17suria@gmail.com

Marketing department

Contact person –
Chief Renata N. Amirova,
+7-903-307-99-47 (tel.),
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Computer support and web version:

Chief Rustem I. Shaymuratov,
+7-917-900-55-10 (tel.),
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Translation department
(English, German, French)
Maria S. Suntsova,
+7-987-268-42-16 (tel.),
e-mail: emci2008@gmail.com

*Editorial board of the journal may disagree
with authors' point of view on one
or another issue*

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2024
© Kazan SMU, 2024

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 17, issue 5 2024

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of policlinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4**

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 26; H-index (SCOPUS) = 10**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljjsky Federal District (**Kazan, Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 56; H-index (SCOPUS) = 18**

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 22; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

Mario Cazzola, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (**Rome, Italia**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., associate professor the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA — Branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 9**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (**Moscow, Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 38**

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (**Kazan, Russia**), e-mail: amirovn@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (**Kazan, Russia**), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 19**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (**Moscow, Russia**), e-mail: maleev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN ПИИЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 42**

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 39; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (**Moscow, Russia**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 37**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Academician of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

Ugrumov Mikhail V., D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (**Moscow, Russia**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (PIIHL, RSCI) = **28**

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **22**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: institute@nriph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **25**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Khasanov Rustem Sh., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **16**; **WoS** = **7**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Balaira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: adolfo.balaira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Denisova Yulia L., D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of Periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belarus**) e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (**Braunschweig, Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (**Hacettepe, Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Nazyrov Feruz G., D. Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (**Tashkent, Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Tilly Tansley, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansley@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansley@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

František Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

Abdulganieva Diana I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Admakin Oleg I., D.Med.Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry, Moscow, Russia named after E.V. Borovsky, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: aanisimovsbmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Bogdanov Enver I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

Grigoryeva Vera N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**), e-mail: vrgr@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, SPIN-PIIHL: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **26**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **17**

Ichitovkina Elena G., D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **21**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mamedov Mekhman N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **39**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **15**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **16**

Protasov Andrey D., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

Saleeva Gulshat T., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (Scopus) = **2**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **10**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

Soloviev Andrey G., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

Available on the websites: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фиброзирующий лёгочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии

Визель А.А. (Россия, Казань),
Авдеев С.Н. (Россия, Москва),
Визель И.Ю. (Россия, Казань),
Шакирова Г.Р. (Россия, Казань),
Амиров Н.Б. (Россия, Казань),
Визель Л.А. (Россия, Казань) 7

Анализ спектра лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в регионах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов

Гордеева Е.И. (Россия, Новосибирск),
Гусельникова Е.П. (Россия, Новосибирск),
Ставицкая Н.В. (Россия, Новосибирск) 17

Распространенность и трансмиссивность нетуберкулёзных микобактерий у человека и животных в Новосибирской области

Гусельникова Е.П. (Россия, Новосибирск),
Ионина С.В. (Россия, Краснообск),
Гордеева Е.И. (Россия, Новосибирск) 24

Ингибиторы протонной помпы в комплексном лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Жукова Е.М. (Россия, Новосибирск),
Малькова Т.А. (Россия, Новосибирск),
Серов О.А. (Россия, Новосибирск) 31

Клиническая значимость патогистологического исследования при проведении дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких

Ментюкова-Суздальцева И.Ю. (Россия, Новосибирск),
Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск) 38

Анализ причин пострезекционных рецидивов туберкулеза легких в регионах Сибири и Дальнего Востока

Морозов П.С. (Россия, Новосибирск),
Грищенко Н.Г. (Россия, Новосибирск),
Скворцов Д.А. (Россия, Новосибирск) 49

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек *ex vivo* и уровень цитруллинированного гистона H3 в крови в процессе проведения превентивной химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции

Новиков Д.Г. (Россия, Омск),
Золотов А.Н. (Россия, Омск),
Мордык А.В. (Россия, Омск),
Индутный А.В. (Россия, Омск),
Кириченко Н.А. (Россия, Омск),
Романова М.А. (Россия, Омск),
Птухин А.О. (Россия, Омск) 54

Оценка значимости локальных воспалительных изменений бронхиального дерева в эффективности лечения туберкулеза легких

Петренко Т.И. (Россия, Новосибирск),
Скляев С.В. (Россия, Новосибирск),
Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск),
Краснов Д.В. (Россия, Новосибирск),
Жукова Е.М. (Россия, Новосибирск) 64

Спектр неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом легких в регионах Сибири и Дальнего Востока

Салмин А.В. (Россия, Новосибирск),
Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск),
Немкова Е.К. (Россия, Новосибирск) 71

Некоторые медико-социальные факторы, ассоциированные с тревогой и депрессией у больных туберкулезом органов дыхания

Серов О.А. (Россия, Новосибирск),
Жукова Е.М. (Россия, Новосибирск),
Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск) 79

Анализ работы фтизиохирургической службы в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в период с 2020 по 2022 год

Скворцов Д.А. (Россия, Новосибирск),
Грищенко Н.Г. (Россия, Новосибирск),
Нарышкина С.Л. (Россия, Новосибирск),
Морозов П.С. (Россия, Новосибирск),
Ставицкая Н.В. (Россия, Новосибирск) 88

Влияние локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после коллапсохирургических вмешательств

Скляев С.В. (Россия, Новосибирск),
Краснов Д.В. (Россия, Новосибирск),
Петренко Т.И. (Россия, Новосибирск) 99

Аминогликозиды в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: нежелательные явления и пути их коррекции

Солоха А.А. (Россия, Новосибирск),
Гордеева Е.И. (Россия, Новосибирск),
Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск) 106

Виды нетуберкулёзных микобактерий, циркулирующих на территории Сибирского федерального округа

Турсунова Н.В. (Россия, Новосибирск),
Гусельникова Е.П. (Россия, Новосибирск),
Гордеева Е.И. (Россия, Новосибирск) 113

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Клинический случай продленной искусственной вентиляции легких и длительной трахеостомии у пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Лукьянова М.В. (Россия, Новосибирск),
Хворостов А.А. (Россия, Новосибирск),
Гречиха И.И. (Россия, Новосибирск),
Пермяков С.Н. (Россия, Новосибирск) 119

Особенности течения туберкулеза предстательной железы у мужчины 60 лет

Сысоев П.Г. (Россия, Ижевск),
Храбров И.С. (Россия, Ижевск),
Кириянов Н.А. (Россия, Ижевск),
Мухаметова Н.Н. (Россия, Ижевск),
Бурдыкина С.А. (Россия, Ижевск) 125

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Fibrosing pulmonary sarcoidosis: computed tomography-based clinical characteristics and phenotypes
Vizel A.A. (Russia, Kazan),
Avdeev S.N. (Russia, Moscow),
Vizel I. Yu. (Russia, Kazan),
Shakirova G.R. (Russia, Kazan),
Amirov N.B. (Russia, Kazan),
Vizel L.A. (Russia, Kazan) 7
- Analysis of the drug resistance spectrum of the *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the regions of the Siberian and Far Eastern federal districts of Russia
Gordeeva E.I. (Russia, Novosibirsk),
Guselnikova E.P. (Russia, Novosibirsk),
Stavitskaya N.V. (Russia, Novosibirsk) 17
- Prevalence and transmissibility of nontuberculous mycobacteria in humans and animals in Novosibirsk oblast
Guselnikova E.P. (Russia, Novosibirsk),
Ionina S.V. (Russia, Krasnoobsk),
Gordeeva E.I. (Russia, Novosibirsk) 24
- Proton pump inhibitors in the combined treatment of patients with multidrug-resistance tuberculosis
Zhukova E.M. (Russia, Novosibirsk),
Malkova T.A. (Russia, Novosibirsk),
Serov O.A. (Russia, Novosibirsk) 31
- Clinical significance of a histopathological examination in the differential diagnosis of disseminated processes in lungs
Mentyukova-Suzdaltseva I. Yu. (Russia, Novosibirsk),
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk) 38
- Inquiry into the causes of the postresection recurrences of pulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East
Morozov P.S. (Russia, Novosibirsk),
Grischenko N.G. (Russia, Novosibirsk),
Skvortsov D.A. (Russia, Novosibirsk) 49
- Neutrophils' ability to form nets ex vivo and the citrullinated histone H3 levels in blood during the preventive chemotherapy of latent tuberculosis infection
Novikov D.G. (Russia, Omsk),
Zolotov A.N. (Russia, Omsk),
Mordyk A.V. (Russia, Omsk),
Indutny A.V. (Russia, Omsk),
Kirichenko N.A. (Russia, Omsk),
Romanova M.A. (Russia, Omsk),
Ptukhin A.O. (Russia, Omsk) 54
- Assessing the significance of local inflammatory changes in the bronchial tree for the efficacy of pulmonary tuberculosis treatment
Petrenko T.I. (Russia, Novosibirsk),
Sklyuev S.V. (Russia, Novosibirsk),
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk),
Krasnov D.V. (Russia, Novosibirsk),
Zhukova E.M. (Russia, Novosibirsk) 64
- Spectrum of non-specific microflora in pulmonary tuberculosis patients in the regions of Siberia and the Far East
Salmin A.V. (Russia, Novosibirsk),
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk),
Nemkova E.K. (Russia, Novosibirsk) 71
- Some medical and social factors associated with anxiety and depression in respiratory tuberculosis patients
Serov O.A. (Russia, Novosibirsk),
Zhukova E.M. (Russia, Novosibirsk),
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk) 79
- Analysis of the functioning of phtisiosurgical service in the Siberian and Far Eastern federal districts of Russia in 2020–2022
Skvortsov D.A. (Russia, Novosibirsk),
Grischenko N.G. (Russia, Novosibirsk),
Naryshkina S.L. (Russia, Novosibirsk),
Morozov P.S. (Russia, Novosibirsk),
Stavitskaya N.V. (Russia, Novosibirsk) 88
- Effect of local inflammatory changes in the tracheobronchial tree on the treatment outcomes in patients after collapse surgery
Sklyuev S.V. (Russia, Novosibirsk),
Krasnov D.V. (Russia, Novosibirsk),
Petrenko T.I. (Russia, Novosibirsk) 99
- Aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients: adverse events and ways to correct them
Solokha A.A. (Russia, Novosibirsk),
Gordeeva E.I. (Russia, Novosibirsk),
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk) 106
- Non-tuberculosis mycobacteria species circulating in the Siberian federal district of Russia
Tursunova N.V. (Russia, Novosibirsk),
Guselnikova E.P. (Russia, Novosibirsk),
Gordeeva E.I. (Russia, Novosibirsk) 113

PRACTICAL EXPERIENCE

- Prolonged artificial ventilation and long-term tracheostomy in a patient with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis: a clinical case
Lukyanova M.V. (Russia, Novosibirsk),
Khvorostov A.A. (Russia, Novosibirsk),
Grechikha I.I. (Russia, Novosibirsk),
Permyakov S.N. (Russia, Novosibirsk) 119
- Features of prostate tuberculosis in a 60-year-old male patient
Sysoev P.G. (Russia, Izhevsk),
Khrabrov I.S. (Russia, Izhevsk),
Kiryanov N.A. (Russia, Izhevsk),
Mukhametova N.T. (Russia, Izhevsk),
Burdikina S.A. (Russia, Izhevsk) 125

ФИБРОЗИРУЮЩИЙ ЛЁГОЧНЫЙ САРКОИДОЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФЕНОТИПЫ, ОСНОВАННЫЕ НА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-465; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7- 987-296-25-99. E-mail: lordara@inbox.ru

АВДЕЕВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5999-2150 SPIN-код: 1645-5524; докт. мед. наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, 107045, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д.3. Тел.: (495) 708-35-76. E-mail: serg_avdeev@list.ru

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-код: 6000-3813; докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7-917-903-91-13. E-mail: tatpulmo@mail.ru

ШАКИРОВА ГУЛЬНАЗ РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2551-5671; канд. мед. наук, ассистент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, 420000, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138, Казань. Тел.: +7-917-884-30-39. E-mail: adeleashakirova02@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132. Тел.: +7-843-291-26-76. E-mail: amirovnb@mail.ru

ВИЗЕЛЬ ЛЕОНИД АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-1219-4957; студент, Казанский (Приволжский) федеральный университет. 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. Тел. (843) 233-75-76. E-mail: laskaleo2004@mail.ru

Реферат. Введение. Саркоидоз – эпителиоидноклеточный гранулёматоз, точная причина развития которого неизвестна. В 5-20% формируется лёгочный фиброз, который может негативно влиять на прогноз пациентов. **Цель.** Оценка клинических проявлений фиброзирующего лёгочного саркоидоза и сравнение пациентов, соответствующих различным его фенотипам, согласно данным компьютерной томографии. **Материал и методы.** Проанализированы данные 81 пациента с наличием фиброза лёгких на компьютерной томограмме высокого разрешения. Все пациенты были обследованы пульмонологом. Наряду с оценкой лабораторных, функциональных, лучевых данных всех пациентов, проведено сопоставление четырёх фенотипов проявлений фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения, которые были приняты международным Дельфийским соглашением. **Результаты и их обсуждение.** Среди пациентов было 43 (53,1%) женщины и 38 (46,9%) мужчин, средний возраст которых был 51,81±11,5 года. Медиана срока формирования фиброза от момента выявления составила 8,20 [3,0;11,0] года. Первичное обследование было проведено в многопрофильных учреждениях (53,1%), в противотуберкулёзных диспансерах (31,1%), в онкологических диспансерах (11,1%) и 3 пациента были изначально обследованы в федеральных Научно-исследовательских институтах. Форсированная жизненная ёмкость лёгких ниже нормы была у 58% пациентов, повышение уровня кальция в крови было у 6,5%, а в суточной моче – у 17,5%, повышение ангиотензин превращающего фермента у 38,3% пациентов, у которых это исследование было выполнено. При анализе проведённой терапии, предшествовавшей развитию фиброза, все три условия федеральных клинических рекомендаций (наблюдение не менее 3 месяцев после установкой диагноза, начальная доза системного глюкокортикостероида не менее 20 мг, и длительность не менее 10 месяцев) были выполнены только у 11 пациентов (17,5%). 55,4% пациентов получили повторные курсы терапии системных глюкокортикостероидов по поводу рецидивов и обострений. Фенотипы В и С более других близкие по компьютерной томограмме высокого разрешения к идиопатическому лёгочному фиброзу, сопровождались наибольшим снижением форсированной жизненной ёмкости лёгких и DLco. При этих фенотипах системные глюкокортикостероиды чаще были назначены сразу после выявления, реже выполнялись все требования клинических рекомендаций, реже всего в качестве стартовой терапии применяли пентоксифиллин и витамин Е, и только при этих фенотипах проводилась пульс-терапия. **Выводы.** Среди возможных причин неблагоприятного варианта течения было позднее выявление и позднее направление к специалисту третьего уровня, а также несоблюдение клинических рекомендаций на начальном этапе лечения саркоидоза. Проявления лёгочного фиброза при саркоидозе неоднородны по лабораторным и функциональным показателям. Согласованные недавно компьютерной томографией высокого разрешения фенотипы фиброзирующего лёгочного саркоидоза имели различия по степени нарушений внешнего дыхания и сатурации, что свидетельствует о практической значимости такого деления пациентов по лучевой картине.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброз, компьютерная томография, фенотипы.

Для ссылки: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., [и др.]. Фиброзирующий лёгочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16.

FIBROSING PULMONARY SARCOIDOSIS: COMPUTED TOMOGRAPHY-BASED CLINICAL CHARACTERISTICS AND PHENOTYPES

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN code: 5918-5465; Author ID: 195447, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-987-296-25-99. E-mail: lordara@inbox.ru

AVDEEV SERGEY N., ORCID ID: 0000-0002-5999-2150; Dr. sc. med., Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 107045 Moscow, Russia. Tel.: +7-495-708-35-76. E-mail: serg_avdeev@list.ru

VIZEL IRINA YU., ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN code: 6000-3813, Dr. sc. med., Professor at the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor at the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-917-903-91-13. E-mail: tatpulmo@mail.ru

SHAKIROVA GULNAZ R., ORCID ID: 0000-0002-2551-5671; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-917-884-30-39. E-mail: adeleashakirova@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Medicine and General Medical Practice, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7-843-291-26-76. E-mail: namirov@mail.ru

VIZEL LEONID A., ORCID ID: 0009-0003-1219-4957; Student, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia. Tel. +7-843-233-75-76. E-mail: laskaleo2004@mail.ru

Abstract. Introduction. Sarcoidosis is the epithelioid cell granulomatosis, the exact cause of which is unknown. In 5-20% of cases, pulmonary fibrosis develops that can adversely affect the patient's prognosis. **Aim.** Assessing the clinical manifestations of fibrosing pulmonary sarcoidosis and comparing patients relevant to its various phenotypes, according to computed tomography findings. **Materials and Methods.** Findings in 81 pulmonary fibrosis patients were analyzed using high-resolution computed tomography. All patients were examined by a pulmonologist. Along with the assessment of laboratory, functional, and radiology findings in all patients, four phenotypes of fibrosis manifestations were compared according to high-resolution computed tomography findings, which were accepted using the international Delphi consensus technique. **Results and Discussion.** Among the patients, there were 43 (53.1%) women and 38 (46.9%) men, and their average age was 51.81±11.5 years. The median fibrosis formation duration was 8.20 [3.0; 11.0] years from the detection date. The primary examination was conducted in multidisciplinary institutions (53.1%), in tuberculosis dispensaries (31.1%), in oncology dispensaries (11.1%), and 3 patients were initially examined in federal research institutes. Decreased forced vital lung capacity was found in 58% of patients, increased blood calcium levels were in 6.5%, and in 17.5% it was found increased in their daily urine, and the increased angiotensin-converting enzyme levels were found in 38.3% of the patients studied. When analyzing the therapy performed prior to the fibrosis development, all three prerequisites of the Federal Clinical Guidelines (observation for at least 3 months after diagnosis, an initial dose of systemic glucocorticosteroid of at least 20 mg, and duration of at least 10 months) were only met in 11 patients (17.5%). 55.4% of patients received the repeated courses of systemic glucocorticosteroid therapy for relapses and exacerbations. Phenotypes B and C, which are closest to idiopathic pulmonary fibrosis according to high-resolution computed tomography, were accompanied by the greatest decrease in forced vital lung capacity and DLco. With these phenotypes, systemic glucocorticosteroids were more often prescribed immediately after detection, while all the requirements of clinical guidelines were met less often, pentoxifylline and vitamin E were used the least often as starting therapy, and pulse therapy was only performed with these phenotypes. **Conclusions.** Possible reasons for the unfavorable course included late detection and late referral to a third-level specialist, as well as failure to comply with clinical recommendations at the initial stage of sarcoidosis treatment. Manifestations of pulmonary fibrosis in sarcoidosis are heterogeneous in laboratory and functional parameters. Phenotypes of fibrosing pulmonary sarcoidosis recently agreed upon by high-resolution computed tomography had differences in the degree of respiratory impairment and saturation, which indicates the practical significance of such division of patients by the radiographic picture.

Keywords: sarcoidosis, fibrosis, computed tomography, phenotypes.

For reference: Vizel AA, Avdeev SN, Vizel IYu, et al. Fibrosing pulmonary sarcoidosis: Computed tomography-based clinical characteristics and phenotypes // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.7-16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16.

Саркоидоз – эпителиоидноклеточный гранулёматоз неизвестной природы, изучение которого проводится более 150 лет. Прогрессирующие и самоограничивающиеся варианты заболевания определяются генетическими профилями пациентов [1]. По данным литературы фиброзирующий лёгоч-

ный саркоидоз (ФЛС) поражает от 5% до 20% пациентов с саркоидозом, однако прогноз его весьма вариабелен и зависит главным образом от степени фиброза, выраженности функциональных нарушений и развития легочной гипертензии. Его лечение является сложной задачей, включая противовоспали-

тельное лечение, если гранулематозная активность сохраняется, а антифибротическая терапия может быть показана у тщательно отобранных пациентов с прогрессирующим фиброзом [2, 3]. Активное изучение фиброзирующего варианта течения саркоидоза было связано с появлением антифибротических препаратов и публикации результатов клинического исследования I BUILD [4]. Однако в это исследование нинтеданиба было включено всего 12 пациентов с фиброзирующим лёгочным саркоидозом (ФЛС) и значимого преимущества в сравнении с плацебо получено не было [5]. По исследованию пирфенидона при ФЛС зарегистрировано одно исследование NCT03260556, которое имело очень продуманный дизайн и предполагало включение 60 пациентов с ФЛС, однако пандемия COVID-19 привела к закрытию центров, и рандомизированы были только 16 пациентов вследствие чего значимой разницы между группами получено не было [6]. Растущий интерес к ФЛС нашёл отражение в международном Дельфийском консенсусе по фиброзирующим и не фиброзирующим фенотипам саркоидоза согласно компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [7]. В связи с этим представилось важным и практически значимым проанализировать случаи ФЛС, зарегистрированные практическими пульмонологами Казанского медицинского университета.

Целью работы была оценка клинических проявлений ФЛС и сравнение пациентов, соответствующих различным фенотипам ФЛС согласно КТВР.

Материал и методы. База пациентов, обратившихся к пульмонологу, включала в себя 1661 пациента (1075 женщин и 586 мужчин), медиана возраста которых составляла 43 (33;52) года (рисунок 1). Сведения вносились в базу данных, разработанную на кафедре фтизиопульмонологии Казанского ГМУ Минздрава России, на основе которой в Казанском (Приволжском) федеральном университете была разработана диалоговая программа контролируемо-

го ввода данных. При выявлении у этих пациентов лучевые стадии были распределены следующим образом: нулевая – 0,8% (13), первая – 30,6% (508), вторая 61,4% (1020), третья – 6,2% (103), четвёртая 0,9% (15) и саркоидоз плевры – 0,1% (2). Синдром Лёфгрена был у 17,8% (296 пациентов). В 60,0% случаев (996 пациентов) диагноз был гистологически подтверждён. Пациенты были обследованы согласно клиническим рекомендациям (КР), утверждённым Минздравом России – анамнез, лабораторные, лучевые, функциональные исследования, проведённая терапия.

81 пациент с ФЛС был разделён на 5 подгрупп, 4 – согласно недавно принятому международному Дельфийскому консенсусу и 1 подгруппа, не соответствовавшая ни одному варианту. Эти фенотипы представлены в соответствии с оригинальной публикацией консенсуса на основании КТВР на рисунке 2 – А) двусторонние ретикулярные бронхоцентрические изменения, сетчатые изменения лёгочного рисунка; В) обширная симметричная бронхоцентрическая сетчатость и «сотовое лёгкое»; С) фиброзно-полостные изменения, в том числе с признаками мицетомы внутри полостей; D) плотные двусторонние бронхоцентрические массы, картина прогрессирующего массивного фиброза в сочетании с очаговыми тенями в лёгких [7].

Материал был статистически обработан с помощью программы SPSS-18 (IBM). Количественные параметры были проверены на нормальность распределения рядов по Колмогорову-Смирнову ($Z_{к-с}$). При нормальном распределении рассчитывали средние, ошибку средней и стандартное отклонение, при отклонении от нормального отклонения – медиану и межквартильный интервал. При сравнении частот явлений проводился расчёт критерия Хи-квадрат (χ^2) для таблиц 2x2 и расчёт критерия Крускала-Уоллиса с указанием степени свободы (d.f.). Статистически значимыми принимались значения $p < 0,05$.

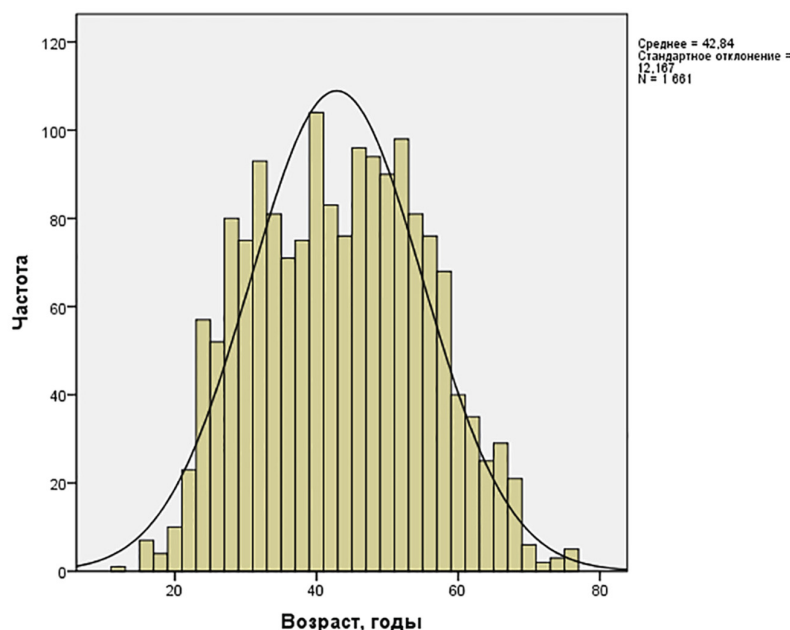


Рисунок 1. Распределение общей базы данных пациентов с саркоидозом по возрасту.
Figure 1. Distribution of the general database of sarcoidosis patients by age.

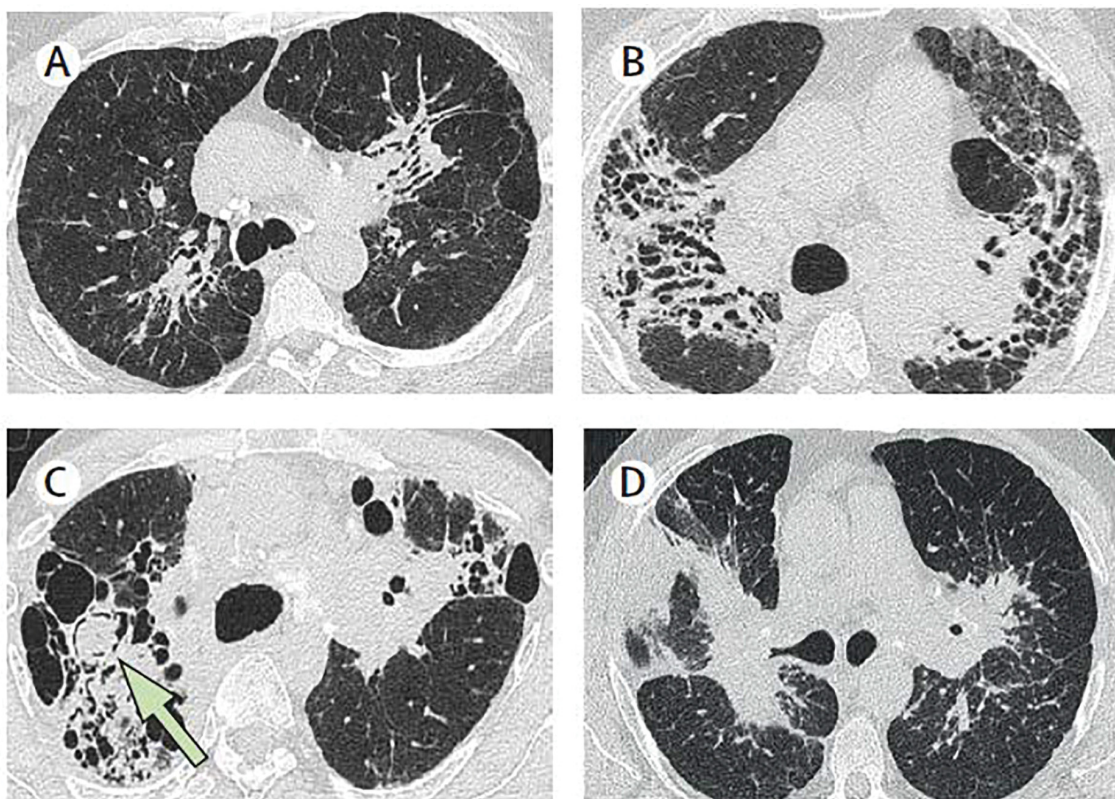


Рисунок 2. Примеры изображений компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) четырех пациентов, демонстрирующих четыре фенотипа, которые достигли консенсуса в процессе Дельфи по наличию у них фиброза. (А) КТВР-изображение на уровне карины с двусторонней бронхоцентрической ретикуляцией; в обоих лёгких также имеется рисунок рыхлой сетчатой структуры. (В) КТВР-изображение верхних долей, демонстрирующее более обширную симметричную бронхоцентрическую сетчатость и «сотовое лёгкое». (С) КТВР-изображение чуть выше карины, демонстрирующее фиброзно-полостное заболевание верхней доли, в том числе с признаками мицетомы (стрелка); (D) КТВР-изображение чуть ниже карины, демонстрирующее плотные двусторонние бронхоцентрические массы, создающие картину прогрессирующего массивного фиброза; в левом легком имеется несколько рассеянных мелких очагов, но это не доминирующая аномалия [7].

Figure 2. Exemplary high-resolution computed tomography (HRCT) images of four patients demonstrating the four phenotypes that reached a Delphi consensus on whether they had fibrosis. (A) HRCT image at the carina level with bilateral bronchocentric reticulation; both lungs also have a pattern of loose mesh structure. (B) HRCT image of the upper lobes demonstrating a more extensive symmetrical bronchocentric reticular and honeycomb lung. (C) HRCT image just superior to the carina demonstrating fibrocavitary disease of the upper lobe, including features of mycetoma (arrow); (D) HRCT image just inferior to the carina demonstrating dense bilateral bronchocentric masses creating a picture of progressive massive fibrosis; there are several scattered small lesions in the left lung, but this is not a dominant abnormality [7].

Результаты исследований.

Общая характеристика пациентов с фиброзирующим саркоидозом.

У 81 пациента (4,88%) специалисты по лучевой диагностике описали фиброз, была подтверждена четвёртая лучевая стадия – ФЛС, и они стали предметом дальнейшего детального анализа. Среди них было 43 (53,1%) женщины и 38 (46,9%) мужчин. В отличие от общей обследованной группы пациентов возраст имел нормальное распределение ($Z_{к-с} = 0,623$; $p = 0,832$; рисунок 3), от 24 до 73 лет, $51,81 \pm 11,5$ (1,3) года.

Медиана срока наблюдения у пульмонолога составила 4,54 [0,0; 7,0] года, тогда как истинная длительность заболевания была почти в 2 раза больше – 8,20 [3,0; 11,0]. Эти параметры нормального распределения не имели (рисунок 4). Данный факт свидетельствует о позднем обращении пациента к пульмонологу экспертного уровня пациентов, у кото-

рых в итоге развился фиброз. Время от появления симптомов до первичного обращения пациента к врачу у 9,9% (8 чел.) составило 1 год, тогда как к пульмонологу учреждения третьего уровня 35,8% (29 чел.) были направлены впервые уже с наличием признаков фиброза лёгких.

52 пациента (64,2%) были жителями Татарстана, а остальные – из других 18 регионов России. Чаще всего диагноз саркоидоз был выставлен фтизиатрами – 33 случая (40,7%), пульмонологами – 20 случаев (24,7%) и терапевтами – 14 случаев (17,3%). На рентгенологов и онкологов пришлось по 6,2% (по 5 случаев), а еще 4 случая выявили хирурги.

Чаще всего первичное обследование было проведено в многопрофильных учреждениях (43 чел., 53,1%), в противотуберкулёзных диспансерах (26 чел., 31,1%), в онкологических диспансерах (9 чел., 11,1%) и 3 пациента были изначально обследованы в федеральных Научно-исследовательских институтах.

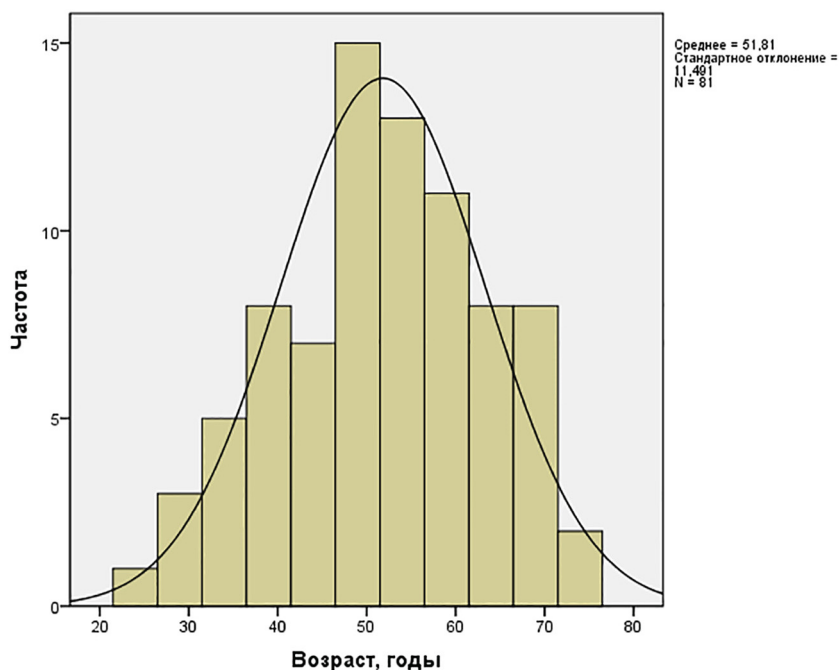


Рисунок 3. Распределение пациентов с фиброзирующим лёгочным саркоидозом по возрасту.
Figure 3. Age distribution of patients with fibrosing pulmonary sarcoidosis.

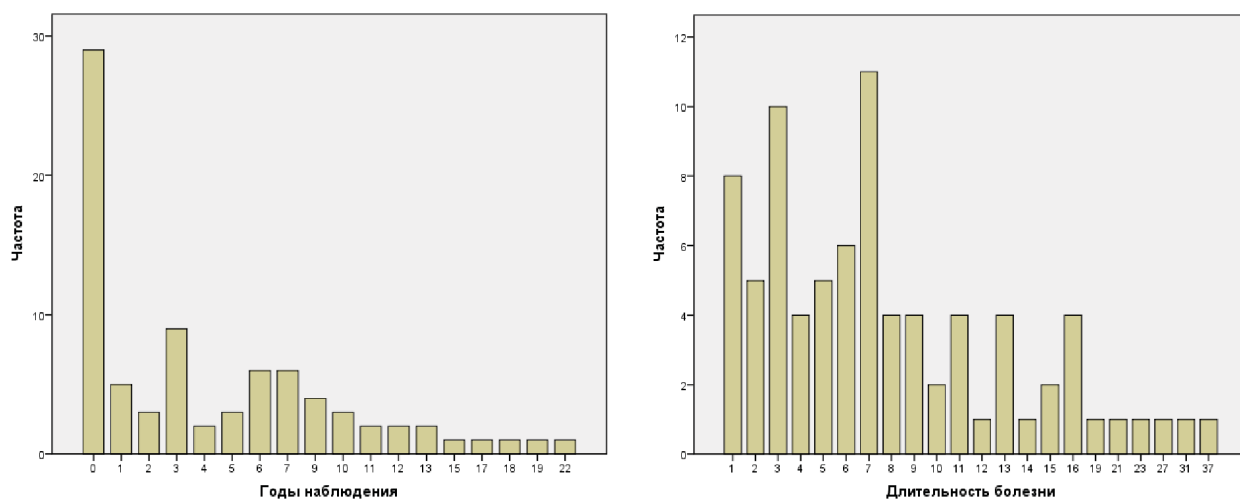


Рисунок 4. Длительность наблюдения и длительность заболевания у пациентов с фиброзирующим саркоидозом.
Figure 4. Follow-up duration and disease duration in fibrosing sarcoidosis patients.

Диагностический поиск у больных саркоидозом, у которых к моменту данного анализа развился фиброз, чаще всего начинался с туберкулёза – 27 случаев (33,1%), с пневмонии – 14 случаев (17,3%) и только в 12 случаях (14,8%) сразу предположили саркоидоз. В остальных случаях предполагались различные диагнозы, такие как бронхит, диссеминация неясного генеза и даже хроническая обструктивная болезнь лёгких. После первичного обследования на 1-2 уровне оказания медицинской помощи диагноз саркоидоз был выставлен 53 пациентам (65,4%), тогда как у 12 пациентов (14,8%) оставалось подозрение на туберкулёз. В 4 случаях (4,9%) предположили идиопатический лёгочный фиброз. Остальные варианты вторичных диагнозов (по одному на каждый) также широко варьировали (от онкологии до гиперчувствительного пневмонита и бронхита). В целом в ходе диагностического поиска 31,1% (26 чел.) получили противотуберкулёзную «пробную» терапию.

Среди внелёгочных проявлений саркоидоза в 11 случаях (13,6%) был саркоидоз кожи, в 11 случаях (13,6%) – суставной синдром, в 1 случае (1,2%) был увеит и еще в 1 случае (1,2%) – иридоциклит. В 1 случае (1,2%) был саркоидоз центральной нервной системы и в 3 случаях (3,7%) – периферическая нейропатия. У 2 пациентов (2,5%) было воспаление подчелюстных слюнных желёз, в 9 случаях (11,1%) саркоидоз периферических лимфатических узлов. У 5 пациентов (6,2%) саркоидоз был семейным.

Ведущей причиной первичного обращения были жалобы со стороны органов дыхания (34 чел., 42%) и направление после профилактической флюорографии (34 чел., 42%). 5 пациентов (6,2%) были выявлены при рентгенографии, проведённой вне связи жалобами со стороны органов дыхания. У 3 пациентов (3,7%) была изначально необъяснимая слабость, у 2 (2,5%) – поражение кожи. По 1 случаю пришлось на выявление связи с суставным синдромом.

мом, увеличением периферических лимфатических узлов и проведении РКТ.

Все пациенты были благополучными по социальному статусу. Большинство – 43 чел. (53,1%) имели высшее образование, 29 чел. (35,8%) – среднее специальное и 9 чел. (11,1%) – полное среднее образование. Значимых вредных факторов внешнего воздействия установлено не было.

На момент обращения к пульмонологу 5 (6,2%) курили (4 – сигареты и 1 – электронные сигареты), а 20 (24,7%) курили ранее не менее 10 лет и бросили.

28 пациентов (34,6%) перенесли COVID-19, при этом только 4 пациентам (4,9%) потребовалась госпитализация. 16 пациентов (19,8%) были вакцинированы от коронавирусной инфекции, во всех случаях осложнений вакцинации не было.

При обследовании у пульмонолога лечебно-профилактического учреждения третьего уровня 46 (56,8%) пациентов отмечали одышку при физической нагрузке, 14 (17,3%) – одышку при обычной ходьбе и 21 (25,9%) жалобы на одышку не предъявляли. 67 пациентов (59,3%) жаловались на беспричинную слабость и утомляемость. Только 4 пациента (4,9%) имели повышение температуры тела до субфебрильной. 69 пациентов (61,7%) жаловались на кашель (48,1% – сухой, 12,3% – со слизистой мокротой и 1,2% – с гнойной мокротой). 17 пациентов (21%) отмечали дискомфорт и небольшую боль в грудной клетке.

При аускультации у 75 (92,6%) дыхание было жёстким, у 5 (6,2%) везикулярным и у (1,2%) ослабленным. У 32 (39,5%) были выслушаны сухие хрипы, у 25 (30,9%) – «треск целлофана» и у 24 (29,6%) хрипов не было.

Все пациенты перед консультацией пульмонолога были обследованы на туберкулёз (вне зависимости от первичных исследований). Проба Манту была проведена 64 пациентам (79%), у 55 (67,9%) она была отрицательной, у 2 (2,5%) – сомнительной и у 7 (8,7%) положительной. Диаскин-тест был проведён 41 пациенту (50,5%) – во всех случаях результат был отрицательным. Мокрота на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) была исследована у 71 пациента (87,8%), результат был отрицательным. У 3 пациентов была проведена полимеразная цепная реакция мокроты на КУМ также с отрицательным результатом.

Клинический анализ крови не выявил общих негативных тенденций. Изменения АлАТ, АсАТ и креатинина крови не были клинически значимыми. Активность ангиотензин превращающего фермента (АПФ) крови была определена только у 26 пациентов, при этом у 10 из них (38,5%) она была выше 70 ед.

У 62 пациентов был измерен уровень общего кальция крови. Среди них у 41 (66,1%) он был нормальным, у 17 пациентов (27,4%) был ниже 2,23 ммоль/л, а 4 (6,5%) – выше 2,57 ммоль/л. Кальций суточной мочи был определён у 40 пациентов. Среди них у 25 (62,5%) этот показатель был нормальным, у 8 (20,0%) пониженным, а у 7 (17,5%) – повышенным.

Уровень 25-ОН витамина D был измерен у 21 пациента и только в 1 случае он был нормальным, а в остальных – был ниже нормы. Уровень 1.25-ОН витамина D3 в крови был измерен только у 7 пациентов, у 5 он был ниже нормы и у 2 – нормальным.

Уровень общих иммуноглобулинов А, М, G был измерен у 36 пациентов, только у 1 пациента был снижен уровень IgA, тогда как у остальных все иммуноглобулины были в норме или немного повышены, что позволило исключить иммунодефицитные состояния, как причину гранулематоза.

Согласно данным спирометрии форсированного выдоха форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) была ниже 80% от должной у 47 пациентов (58%), причём у 16% – ниже 50% от должной. Значения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) были ниже 80% от должного у 57 (70,4%), при этом 25,9% – ниже 50% от должного. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было ниже 70% только у 30 (37%) пациентов. Уровень сатурации крови был ниже 95% у 24 пациентов (29,6%), причём у 6 (7,4%) – ниже 91%.

Диффузионная способность лёгких была изменена у 30 пациентов, только у 4 (13,3%) она была выше 80% от должной, у 11 (36,7%) была в пределах 60-79% от должных, у 12 (40%) – 40-60% от должных и у 3 (10%) – ниже 40% от должных.

Ультразвуковое исследование селезёнки было проведено 63 пациентам. Спленомегалия была у 15 (23,8%), у 4 (6,3%) были очаговые тени в селезёнке и у 1 (1,6%) селезёнка была удалена.

При описании КТВР этих пациентов с признаками фиброза лёгких, были также отмечены увеличенные (более 10 мм) внутригрудные лимфатические узлы в 51,9% случаев (42 чел.), очаги/диссеминация в лёгких в 54,3% (44 чел.), в 30,9% (25 чел.) консолидация, 6,2% (5 чел.) участки «матового стекла». Кроме того, в 5 случаях (6,2%) была релаксация одного из куполов диафрагмы.

В 37% (30 чел.) фиброз был описан как ограниченный и в 63% (51 чел.) как обширный. Лучевая картина была сопоставлена с лучевыми фенотипами фиброза, определёнными международными экспертами при достижении Дельфийского соглашения. Чаще всего это был тип А – 46,9% (38 чел.) бронхоцентрическая ретикуляция с наличием рыхлой сетчатой структуры лёгочного рисунка. В 15 случаях (18,5%) был тип С – фиброзно-полостные поражения, иногда с мицетомой. В 13 случаях (16%) – двусторонние бронхоцентрические массы, создающие картину прогрессирующего массивного фиброза. У 11 пациентов (13,6%) была описана обширная симметричная бронхоцентрическая сеть с признаками сотового лёгкого (картина, сходная с идиопатическим лёгочным фиброзом). В 4 случаях (4,9%) картина не уложилась ни в один из 4-х фенотипов. Это были пациенты с ограниченными участками фиброза лёгких.

Проведённая терапия. Пациенты за время их наблюдения от выявления до формирования фиброза получали в 31,1% (26 чел.) противотуберкулёзную

терапию, 35,8% (29 чел.) ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), 77,8% (63 чел.) системные глюкокортикостероиды (СГКС), в 3,7% (3 чел.) пульс-терапию, 91,4% (74 чел.) альфа-токоферол, 13,6% (11 чел.) нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), 3,7% (3 чел.) хлорохины, 59,3% (48 чел.) пентоксифиллин, 30,9% (25 чел.) метотрексат, 11,1% (9 чел.) лефлуномид, 33,3% (27 чел.) N-ацетилцистеин.

Среди 63 пациентов, получавших СГКС, в 49,2% (31 чел.) случаях гормональная терапия была начата сразу без наблюдения первичной динамики процесса, а в 50,8% (32 чел.) – через 3 месяца и более наблюдения. У 11 пациентов (17,5%) начальное применение гормонов было ограничено 1 месяцем, а у 4 пациентов (6,3%) в интермиттирующем режиме. В 44,4% (28 чел.) в анамнезе был только один курс применения СГКС, в 30,2% (19 чел.) – два курса, в 15,9% (10 чел.) – три курса, в 9,5% (6 чел.) – 4 курса. У 46 (73%) начальная доза СГКС была 25 мг и более, а у 17 (27%) – менее 25 мг. Начальный курс лечения

СГКС у 24 (38,1%) составил 10 месяцев и более, а у 39 (61,9%) – менее 10 месяцев. Все три условия федеральных КР (наблюдение не менее 3 месяцев, доза не менее 20 мг СГКС и длительность не менее 10 месяцев) были выполнены только у 11 пациентов (17,5%), против 52 (82,5%). Только одна пациентка с КТВР фенотипом В получала нинтеданиб, на фоне которого ФЖЕЛ продолжила снижаться, а нежелательные явления в виде тошноты и частого стула привели к снижению массы тела (которая изначально была ниже нормы). Следует отметить, что антифибротическая терапия была назначена поздно, уже на фоне снижения ФЖЕЛ до 53% от должной (снизилась далее до 47%) и десатурации в покое до 82%.

Сравнение фенотипов. Было проведено сравнение параметров пациентов, которые, согласно данным КТВР, были отнесены к одному из четырёх фенотипов и подгруппа, не уложившаяся ни в один из фенотипов, результаты которого представлены в *таблицах 1 и 2*. Сопоставление значений ФЖЕЛ отражает *рисунок 5*.

Таблица 1

Параметры пациентов, которые, согласно данным компьютерной томографии высокого разрешения, были отнесены к одному из четырёх фенотипов и подгруппа, не уложившаяся ни в один из фенотипов

Table 1

Parameters of patients who, according to high-resolution computed tomography findings, were classified into one of four phenotypes, and a subgroup that has not fitted into any of the phenotypes

Параметры	Фенотип А N=38	Фенотип В N=11	Фенотип С N=15	Фенотип D N=13	Фенотип не определён N=4	Сравнение
	1	2	4	5	6	7
Возраст (лет)	51,29±1,85 (11,43)	49,9±4,14 (13,7)	51,8±2,55 (9,86)	51,77±3,36 (12,11)	62,25±4,50 (8,99)	$P_{2-6}=0,076$
Пол:						
Мужской	18 (47,4%)	3 (27,3%)	8 (53,3%)	8 (61,5%)	1 (25%)	$\chi^2=3,796$; d.f.=4; $p=0,434$
Женский	20 (52,6%)	8 (72,7%)	7 (46,7%)	5 (38,5%)	3 (75%)	
Давность болезни (дней)	8,87±1,09 (6,71)	7,45±1,96 (6,49)	6,40±1,52 (5,89)	9,62±2,59 (9,34)	6,00±1,47 (2,94)	$P_{5-6}=0,24$ $P_{4-5}=0,297$
ЖЕЛ%д	82,8±3,66 (22,56)	59,69±5,67 (18,81)	57,7±4,24 (16,42)	76,27±4,78 (17,24)	104,6±7,4 (14,86)	$P_{4-6}=0,02$ $P_{1-4}=0,001$
ЖЕЛ≥80%д	20 (52,5%)	2 (18,2%)	2 (13,3%)	6 (46,2%)	4 (100%)	$\chi^2=14,818$; $d.f.=4$; $p=0,005$
ЖЕЛ<80%д	18 (47,4%)	9 (81,8%)	13 (86,7%)	7 (53,8%)	0	
ОФВ1/ ФЖЕЛ≥70%	25 (65,8%)	10 (90,9%)	7 (46,7%)	6 (46,2%)	3 (75%)	$\chi^2=7,255$; d.f.=4; $p=0,123$
ОФВ1/ ФЖЕЛ<70%	13 (34,2%)	13 (34,1%)	8 (53,3%)	7 (53,8%)	1 (25%)	
SaO ₂ ≥95%	30 (79,9%)	8 (72,7%)	6 (40,0%)	9 (69,2%)	4 (100%)	$\chi^2=9,578$; d.f.=4; $p=0,048$
SaO ₂ <95%	8 (21,1%)	3 (27,3%)	9 (60,0%)	4 (30,8%)	0	
DLco≥80%д	2 (22,2%)	0	1 (12,5%)	1 (16,7%)	2 (100%)	$\chi^2=1,696$; d.f.=4; $p=0,791$
DLco<80%д	7 (77,8%)	5 (100%)	7 (87,5%)	5 (83,3%)	0	
Гипокальциурия	6 (28,6%)	1 (20,0%)	1 (33,3%)	0	0	$\chi^2=3,754$; d.f.=4; $p=0,440$
Норма 2,5-7,5	13 (61,9%)	2(40,0%)	1 (33,4%)	6 (75,0%)	2 (100%)	
Гиперкальциурия	2 (9,5%)	2 (40,0%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	0	
АПФ≤70 ЕД	8 (66,7%)	2 (40,0%)	0	2 (33,3%)	1 (50%)	$\chi^2=3,077$; d.f.=4; $p=0,545$
АПФ>70 ЕД	4 (33,2%)	3 (60,0%)	1 (100%)	4 (66,7%)	1 (50%)	
Селезёнка:						
Не поражена	26 (81,3%)	7 (77,8%)	3 (33,3%)	6 (54,5%)	3 (75%)	$\chi^2=8,959$; d.f.=4; $p=0,062$
Поражена	6 (18,8%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	5 (45,4%)	1 (25%)	

Примечание: АПФ – ангиотензин превращающий фермент, ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких, ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких, ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду. Значимость рассчитана по критерию Крускала-Уоллиса и по критерию Стьюдента для независимых вариантов.

Лечение пациентов, которые, согласно данным компьютерной томографии высокого разрешения, были отнесены к одному из четырёх фенотипов и подгруппа, не уложившаяся ни в один из фенотипов.

Treatment of patients who, according to high-resolution computed tomography findings, were classified into one of four phenotypes, and a subgroup that has not fitted into any of the phenotypes

Параметры	Фенотип А N=38	Фенотип В N=11	Фенотип С N=15	Фенотип D N=13	Фенотип не определён N=4	Сравнение
Не получали СГКС Получали СГКС	9 (23,7%) 29 (76,3%)	2 (18,2%) 9 (81,8%)	3 (20%) 12 (80%)	1 (7,7%) 12 (92,3%)	3 (75%) 1 (25%)	$\chi^2=8,127$; d.f.=4; $p=0,087$
Период набл-ния Не было, сразу СГКС Было 3 мес и более	14 (48,3%) 15 (51,7%)	6 (66,7%) 3 (33,3%)	7 (58,3%) 5 (41,7%)	4 (33,3%) 8 (66,7%)	1 (100%) 0	$\chi^2=3,628$; d.f.=4; $p=0,459$
Один курс СГКС Повторные курсы	11 (37,9%) 18 (62,1%)	3 (33,3%) 6 (66,7%)	5 (41,7%) 7 (58,3%)	8 (66,7%) 4 (33,3%)	1 (100%) 0	$\chi^2=4,562$; d.f.=4; $p=0,335$
Доза СГКС < 25 мг Доза СГКС ≥ 25мг	7 (24,1%) 22 (75,9%)	2 (22,2%) 7 (77,9%)	3 (25%) 9 (75%)	5 (41,7%) 7 (58,3%)	0 1 (100%)	$\chi^2=3,710$; d.f.=4; $p=0,447$
СГКС < 10 мес СГКС ≥ 10 мес	16 (55,2%) 13 (44,8%)	5 (55,6%) 4 (44,4%)	8 (66,7%) 4 (33,3%)	10 (83,3%) 2 (16,7%)	0 1 (100%)	$\chi^2=2,652$; d.f.=4; $p=0,618$
КР не соблюдены КР соблюдены	22 (75,9%) 7 (24,1%)	8 (88,9%) 1 (11,1%)	12 (100%) 0	10 (83,3%) 2 (16,7%)	0 1 (100%)	$\chi^2=3,812$; d.f.=4; $p=0,432$
Пульс-терапии не было Пульс-терапия была	38 (100%) 0	10 (90,9%) 1 (9,1%)	13 (86,7%) 2 (13,3%)	13 (100%) 0	4 (100%) 0	$\chi^2=6,825$; d.f.=4; $p=0,145$
ИГКС не применяли ИГКС применяли	22 (57,9%) 16 (42,1%)	9 (81,8%) 2 (18,2%)	9 (60%) 6 (40%)	8 (61,5%) 3 (38,5%)	4 (100%) 0	$\chi^2=4,473$; d.f.=4; $p=0,346$
Витамин Е не применяли Витамин Е применяли	3 (7,9%) 35 (92,1%)	2 (18,2%) 9 (81,8%)	2 (13,3%) 13 (86,7%)	0 13 (100%)	0 4 (100%)	$\chi^2=3,280$; d.f.=4; $p=0,512$
Пентоксифиллин: Не применяли Применяли	13 (34,2%) 25 (65,8%)	7 (63,6%) 4 (36,4%)	9 (60%) 6 (40%)	4 (30,8%) 9 (69,2%)	0 4 (100%)	$\chi^2=8,453$; d.f.=4; $p=0,074$
Пентоксифиллин стартовая терапия не начинали начинали с него	24 (63,2%) 14 (36,8%)	10 (90,9%) 1 (9,1%)	14 (93,3%) 1 (6,7%)	10 (76,9%) 3 (23,1%)	4 (100%) 0	$\chi^2=8,532$; d.f.=4; $p=0,074$
Метотрексат: Не применяли Применяли	26 (68,4%) 12 (31,6%)	8 (72,7%) 3 (27,3%)	9 (60%) 6 (40%)	9 (69,2%) 4 (30,8%)	4 (100%) 0	$\chi^2=2,418$; d.f.=4; $p=0,659$
Лефлуномид: Не применяли Применяли	32 (84,2%) 6 (15,8%)	11 (100%) 0	15 (100%) 0	10 (76,9%) 3 (23,1%)	4 (100%) 0	$\chi^2=6,397$; d.f.=4; $p=0,171$

Примечание: СГКС – системные глюкокортикостероиды, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КР – клинические рекомендации. Значимость рассчитана по критерию Крускала-Уоллиса.

Обсуждение полученных результатов.

Исследование показало, что чаще всего пациенты с ФЛС попадали к специалисту экспертного уровня (третий уровень оказания медицинской помощи) спустя 4-5 лет после выявления саркоидоза. Этот срок реально был еще больше, поскольку от появления первых симптомов до выявления саркоидоза в среднем проходил год. Более, чем в половине случаев первичная диагностика и назначение лечения проходило в медицинских учреждениях, не имевших пульмонологического профиля, и изначально диагноз саркоидоз был предположен только в 14,8%.

Kouranos V. и кол. [8] подчеркивали роль врачей первичной медико-санитарной помощи в диагностике, лечении и наблюдении за пациентами с саркоидозом, и указывали на необходимость разобраться с путаницей, связанной с показаниями к лечению, продолжительностью и мониторингом лечения пациентов с саркоидозом на этом этапе. Одна треть пациентов изначально находилась в противотуберкулезных учреждениях и получала не менее 3 меся-

цев противотуберкулезные препараты. Несмотря на большие успехи в четком разграничении саркоидоза и туберкулеза, дифференциальная диагностика этих заболеваний остаётся предметом современных исследований [9; 10]. Актуальность исключения туберкулеза на первичном этапе диагностики всех интерстициальных заболеваний (ИЗЛ) лёгких обоснована метаанализом, показавшим, что у каждого десятого пациента с ИЗЛ был туберкулез [11].

Причиной первичного диагностического поиска в 42% были результаты профилактического лучевого исследования и также 42% – жалобы со стороны органов дыхания. Другие причины обращения, такие как слабость, поражение кожи, суставной синдром встречались реже. Негативное влияние задержки в диагностике саркоидоза было предметом клинического исследования PROSPERO [12].

Среди результатов лабораторных исследований такой признак активности, как повышение АПФ был у 38,3% пациентов, у которых это исследование было выполнено. Это позволило предположить,

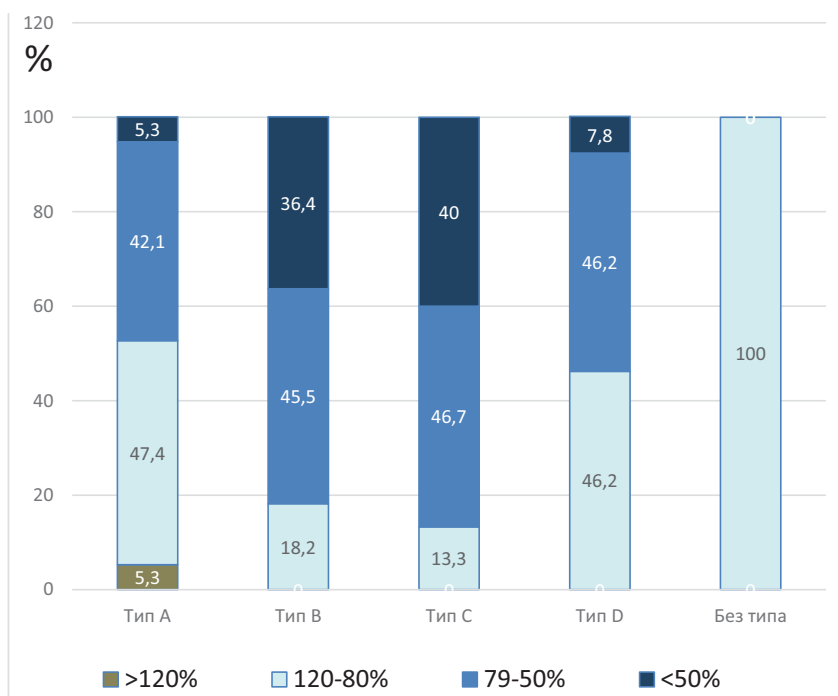


Рисунок 5. Частота разной степени снижения ФЖЕЛ % от должнствующей при разных типах фиброзирующих фенотипов саркоидоза ($\chi^2=24,571$; d.f.=12; $p=0,017$; критерий Крускала-Уоллеса $\chi^2=19,383$; d.f.=4; $p=0,001$)
 Figure 5. Frequency of different degrees of decrease in FVC % of the expected value for different types of fibrosing phenotypes of sarcoidosis ($\chi^2=24.571$; d.f.=12; $p=0.017$; Kruskal–Wallis test $\chi^2=19.383$; d.f.=4; $p=0.001$)

что только у трети пациентов с ФЛС была высокая активность процесса. Однако, как следует из последних публикаций, активность АПФ сыворотки крови недостаточно надежна, чтобы использовать её изолированно, например, для эскалации терапии саркоидоза [13]. Повышение уровня кальция в крови было у 6,5%, а в суточной моче – у 17,5%, что соответствовало результатам таких исследований при саркоидозе всех стадий [14].

Фиброзные изменения в сочетании со снижением лёгочной функции сопровождаются снижением выживаемости [15]. В нашем исследовании значения ФЖЕЛ ниже нормы были у 58% пациентов, что позволяло говорить об относительно хорошем прогнозе выживания почти у половины пациентов.

При анализе проведённой терапии, предшествовавшей развитию фиброза, все три условия федеральных КР (наблюдение не менее 3 месяцев после установки диагноза, начальная доза не менее 20 мг СГКС и длительность не менее 10 месяцев) были выполнены только у 11 пациентов (17,5%). Более половины пациентов (55,4%) получили повторные курсы стероидной терапии по поводу рецидивов и обострений.

Фенотипы В и С – более других сходные по КТВР с идиопатическим лёгочным фиброзом, сопровождались наибольшим снижением ФЖЕЛ и DLco. При этих фенотипах ГКС чаще были назначены сразу после выявления, реже выполнялись все требования КР, реже всего в качестве стартовой терапии применяли пентоксифиллин и витамин Е и только при этих фенотипах проводилась пульс-терапия.

Результаты работы свидетельствовало о том, что показания к антифибротической терапии при саркоидозе требуют дальнейшего изучения, с акцентом именно на прогрессирующий вариант течения ФЛС, на который указывали участники исследования INBUILD [16, 17].

Заключение. Проведённое ретроспективное наблюдательное исследование показало, что ФЛС характерен для хронического течения саркоидоза. Среди возможных причин этого неблагоприятного варианта течения следует отметить позднее выявление и позднее направление к специалисту третьего уровня, не следование на начальном этапе клиническим рекомендациям по лечению саркоидоза, повторные курсы СГКС. Проявления лёгочного фиброза при саркоидозе неоднородно по лабораторным и функциональным показателям. Согласованные недавно КТВР фенотипы ФЛС имели различия по степени нарушений внешнего дыхания и сатурации, что свидетельствует о практической значимости такого деления пациентов по лучевой картине.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bonham CA, Sharp M. New updates in sarcoidosis research: defining and renewing the quest. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2024; 326 (4): L480-L481. DOI: 10.1152/ajplung.00082.2024
2. Asif H, Ribeiro Neto M, Culver D. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2023; 40 (3): e2023027. DOI: 10.36141/svldl.v40i3.14830
3. Nunes H, Brillet PY, Bernaudin JF, et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2024; 45 (1): 199-212. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.011
4. Bandyopadhyay D, Mirsaeidi MS. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur Respir Rev*. 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023
5. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19 (6): 1040-1049. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC
6. Baughman RP, Gupta R, Judson MA, et al. Value of pulmonary function testing identifying progressive pulmonary disease in fibrotic sarcoidosis: results of a prospective feasibility study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022; 39 (2): e2022011. DOI: 10.36141/svldl.v39i2.12940
7. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2024; 12 (5): 409-418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9
8. Kouranos V, Wells AU. The role of primary care in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2023; 29 (5): 493-500. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000991
9. Yang W, Jiang J, Zhao Q, et al. A case of tuberculosis misdiagnosed as sarcoidosis and then confirmed by NGS testing. *Clin Lab*. 2024; 70 (3). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230823
10. Hoornaert E, Yildiz H, Pothen L, et al. A comparison study of lymph node tuberculosis and sarcoidosis involvement to facilitate differential diagnosis and to establish a predictive score for tuberculosis. *Pathogens*. 2024; 13: 398. DOI: 10.3390/pathogens13050398
11. Rezaee M, Azizi N, Danaei B, et al. TB and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2024; 28 (3): 130-135. DOI: 10.5588/ijtld.23.0428
12. Namsrai T, Phillips C, Desborough J, et al. Diagnostic delay of sarcoidosis: Protocol for an integrated systematic review. *PLoS One*. 2023; 18 (2): e0269762. DOI: 10.1371/journal.pone.0269762
13. Shkolnik B, Sore R, Salick M, et al. The Relationship Between Serum Angiotensin Converting Enzyme Level and the Decision to Escalate Treatment of Sarcoidosis. *Lung*. 2023; 201 (4): 381-386. DOI: 10.1007/s00408-023-00629-3
14. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (8): e26-e51. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST
15. Obi ON, Alqalyoobi S, Maddipati V, et al. High-resolution ct scan fibrotic patterns in stage iv pulmonary sarcoidosis: Impact on pulmonary function and survival. *Chest*. 2024; 165 (4): 892-907. DOI: 10.1016/j.chest.2023.10.021
16. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019; 381 (18): 1718-1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
17. Wijnsbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, et al. Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2024; 63 (2): 2300752. DOI: 10.1183/13993003.00752-2023

АНАЛИЗ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В РЕГИОНАХ СИБИРСКОГО И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ

ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, соискатель ученой степени канд. биол. наук, биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7 (913) 0690582. E-mail: mbtlniit20@gmail.com

ГУСЕЛЬНИКОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА, соискатель ученой степени канд. мед. наук, заведующий бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

СТАВИЦКАЯ НАТАЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2616-6693, докт. мед. наук, директор ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-78-25. E-mail: director@nsk-niit.ru

Реферат. Введение. На сегодняшний день в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах ситуация по заболеваемости туберкулёзом одна из самых неблагоприятных. **Цель.** Провести анализ спектра фенотипической лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных от пациентов, проходивших лечение в Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулеза в период с 2020 по 2023 год. **Материалы и методы.** Для проведения исследований использовались стандартные бактериологические и молекулярно-генетические методы лабораторных исследований. **Результаты и их обсуждение.** Диапазон устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных от пациентов, составляет от 52,8 % до 76,1% к препаратам основного ряда, к фторхинолонам 38% – 47%, аминогликозидам 29% – 35 %, капреомицину 40 %, этионамиду/протионамиду 57,3 %, аминосалициловой кислоте 29,6 %, бедаквилину 8,9 %, линезолиду 7,5 %. Длительно сохраняющаяся и размножающаяся микобактериальная популяция поддерживает воспалительный процесс, что ведет к его прогрессированию и, как следствие, затрудняет лечение. Частота встречаемости лекарственно-устойчивых штаммов к новым противотуберкулезным препаратам в образцах мокроты, полученной от бактериовыделителей составила для бедаквилина среди впервые выявленных пациентов – 1,6 %, случаев рецидива заболевания – 3,6 %, случаев хронического течения заболевания – 1,3 %; для линезолида: впервые выявленных пациентов – 3,2 %, случаев рецидива заболевания – 4,3 %, случаев хронического течения заболевания – 6,2%. **Выводы.** Тенденция к увеличению лекарственно-устойчивых штаммов к широкому спектру противотуберкулезных препаратов в исследуемых регионах наблюдается для всех противотуберкулезных препаратов, что подчеркивает не только настоятельную необходимость интенсивного эпидемиологического мониторинга за такой устойчивостью, но и, возможно, пересмотра алгоритмов назначения этих препаратов.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты.

Для ссылки: Гордеева Е.И., Гусельникова Е.П., Ставицкая Н.В. Анализ спектра лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в регионах сибирского и дальневосточного федеральных округов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.17–23. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).17-23.

ANALYSIS OF THE DRUG RESISTANCE SPECTRUM OF THE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* STRAINS CIRCULATING IN THE REGIONS OF THE SIBERIAN AND FAR EASTERN FEDERAL DISTRICTS OF RUSSIA

GORDEEVA ELIZAVETA I., ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, Applicant for the Cand. sc. biol. degree, Biologist, Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7 (913) 0690582. E-mail: mbtlniit20@gmail.com

GUSELNIKOVA ELENA P., Applicant for the Cand. sc. med. degree, Head of the Bacteriological Laboratory, Bacteriologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

STAVITSKAYA NATALIA V., ORCID ID: 0000-0003-2616-6693, Dr. sc. med., Director of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383) 203-78-25. E-mail: director@nsk-niit.ru

Abstract. Introduction. Today, in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of Russia, the situation with the incidence of tuberculosis is one of the most unfavorable. **Aim.** To analyze the phenotypic antituberculosis drug resistance spectrum of the *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from patients treated at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute in 2020–2023. **Materials and Methods.** Standard bacteriological and molecular genetic methods of laboratory studies were used for this research. **Results and Discussion.** Resistance of the *Mycobacterium tuberculosis* strains obtained from patients ranges 52.8%–76.1% for the main antituberculosis drugs, while it ranges 38%–47% for fluoroquinolones, 29%–35% for aminoglycosides, 40% for capreomycin, 57.3% for ethionamide/prothionamide, 29.6% for aminosalicylic acid 29.6%, 8.9% for bedaquiline, and 7.5% for linezolid. The long-lasting and multiplying mycobacterial population

supports the inflammatory process, which leads to its progression and, as a result, complicates the treatment. The incidence of drug-resistant strains to new antituberculosis drugs in sputum samples obtained from people excreting bacteria was for bedaquiline: 1.6% among newly diagnosed patients, 3.6% for the cases of the disease recurrence, and 1.3% for the cases of the chronic disease course; for linezolid: 3.2% for newly diagnosed patients, 4.3% for the cases of the disease recurrence, and 6.2% for the cases of the chronic disease course. **Conclusions.** The trend towards an increase in strains resistant to a wide range of antituberculosis drugs in the regions under study is observed for all antituberculosis drugs, which emphasizes the urgent need for both the intensive epidemiological monitoring of such resistance and, possibly, a revision of the algorithms for prescribing such drugs.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, antituberculosis drugs.

For reference: Gordeeva EI, Guselnikova EP, Stavitskaya NV. Analysis of the drug resistance spectrum of the *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts of Russia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(5): 17-23. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).17-23.

Введение. На сегодняшний день в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах ситуация по заболеваемости туберкулезом одна из самых неблагоприятных. Несмотря на снижение заболеваемости по Российской Федерации (РФ) в целом, Сибирский федеральный округ (СФО) занимает 8, а Дальневосточный федеральный округ (ДФО) 7 место среди всех восьми федеральных округов РФ [1,2].

На 2022 год показатели распространенности туберкулеза (ТБ) в регионах СФО и ДФО превышают общероссийские на 55,5 и 62 тысячи населения, на 2023 год – 48,5 и 59 тысяч населения соответственно [1,2,3,4].

Несмотря на общероссийскую тенденцию к снижению распространенности, заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) остается неизменной в регионах рассматриваемых округов за последние четыре года. На 2023 год доля заболевших МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных с бациллярными формами в различных регионах Сибири и Дальнего Востока составила 33,4% и 29,8% соответственно. На 2020 год количество заболевших МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных с бациллярными формами в СФО составило 33,4%. В ДФО по сравнению с 2020 годом, количество заболевших МЛУ-ТБ снизилось на 1,7 % (на 2020 год составляло 31,4%). Незначительная тенденция к снижению, также как и ее отсутствие, свидетельствует о распространенности лекарственно-устойчивого возбудителя в этих регионах [1,2,3,4].

Формирование лекарственной устойчивости возбудителя (ЛУ) туберкулеза существенно снижает эффективность лечения. Поэтому необходимым является мониторинг такой устойчивости, который включал бы в себя не только фенотипическую устойчивость штамма, но и ее ассоциацию с геномными перестройками. Сейчас в лабораторной практике противотуберкулезных учреждений выявление устойчивости *M.tuberculosis* (*Mbt*) возможно как бактериологическими (фенотипическими) методами, так и молекулярно-генетическими (МГ). К сожалению, не для всех противотуберкулезных препаратов (ПТП) разработаны критические концентрации (КК) и, как следствие, не выявлены гены, ассоциированные с лекарственной устойчивостью [3,4].

Цель: провести анализ спектра фенотипической лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам штаммов *Mbt*, полученных от па-

циентов, проходивших лечение в ФГБУ «ННИИТ» в период с 2020 по 2023 год.

Материалы и методы. Для проведения исследований использовались стандартные бактериологические и молекулярно-генетические методы лабораторных исследований [3,4].

Бактериологические методы.

Культивирование *Mbt* осуществляли методом посева на плотные и жидкие питательные среды с последующей видовой идентификацией в соответствии с стандартными протоколами проведения исследований. Для посевов на плотные питательные среды (ППС) использовали среду Левенштейна-Йенсена (ЛЙ) и среду Фин II. Для посева на жидкие питательные среды (ЖПС) использовали бульон М7Н9 с ростовой добавкой OADC/PANTA, производства компании BectonDickinson. Культивирование проводили в автоматизированной системе BactecMGIT960.

Для видовой идентификации *Mbt* готовили мазки с окраской по Цилю-Нельсену (ZN), использовали антиген-тест МРТ64 и посев на кровяной агар с последующим инкубированием до 72 ч.

Определение лекарственной чувствительности клинических изолятов проводили методом абсолютных концентраций и методом пропорций на среде ЛЙ, методом пропорций ЖПС в бульоне М7Н9 в автоматизированной системе BactecMGIT960, на агаровой среде М7Н11, производство компании BectonDickinson.

Результат чувствительности/устойчивости клинического изолята определяли в соответствии с установленными на исследуемые ПТП КК и КП, прописанными в руководстве ВОЗ «Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis» от 2018 года, МР «Тестирование лекарственной чувствительности клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis* методом пропорций» от 2022 года, ФКР «Туберкулез у взрослых», от 2022 года [3,4].

Статистическая обработка данных.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 для Windows. Для выявления значимости различий между группами использовали χ^2 -тест. В качестве критического был принят уровень значимости 0,05. Также рассчитывали экстенсивные показатели (процентное отношение числа пациентов с выявленной лекарственной

устойчивостью патогена к общему числу пациентов, материал от которых был тестирован), определяли границы 95% доверительных интервалов (95% ДИ) для доли (метод Фишера).

Когорта пациентов. Нами было проведено исследование штаммов МБТ с различным спектром лекарственной устойчивости среди пациентов, находившихся на лечении в клинике ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в период с января 2020 по декабрь 2023 г.

За указанный период в учреждении было проведено 814 исследований на определение лекарственной чувствительности.

Обследовано 590 человек, среди которых 395 мужчин, средний возраст составил 41,4±5,4 год, и 195 женщин в возрасте 37,6±5,2 лет с различными диагнозами как туберкулеза легких, так и туберкулеза внелегочных локализаций.

Пациенты прибывали на лечение с различных регионов как СФО, так и ДФО. Прибывших на лечение из регионов СФО: из Новосибирской области (383 пациента), из Омской области (22 пациента), из Томской области (1 пациент), из Иркутской области (3 пациента), из Кемеровской области (4 пациента), из Республики Тыва (74 пациента), Республики Хакасия (15 пациентов), из Республики Алтай (6 пациентов), из Республики Бурятия (1 пациент), из Республики Саха (Якутия) (2 пациента), из Алтайского края (45 пациентов), из Красноярского края (12 пациентов).

Из регионов ДФО: с Забайкальского края (10 пациентов), с Приморского края (1 пациент), из Еврейской автономной области (3 пациента), из Чукотского автономного округа – (8 пациентов).

Распределение пациентов, согласно диагнозу, было следующим: фиброзно-кавернозный туберкулез – 43,9% (185 пациентов), инфильтративный туберкулез – 25,4% (107 пациентов), диссеминированный туберкулез – 14,5% (61 пациент), туберкулома – 8,6% (36 пациентов), очаговый туберкулез – 1% (4 пациента) и казеозная пневмония – 1,7% (7 пациентов). Пациентов с туберкулезом внелегочных локализаций было 4,9% (21 пациент). Так же встречались случаи без уточненного диагноза 40,1% (169 пациентов). Среди всех пациентов только 175 (41,6 %) имели впервые установленный диагноз туберкулеза. У 104 (24,7%) пациентов был установлен рецидив заболевания и 142 пациентов (33,7%) имели хроническое течение.

В исследование поступал различный биоматериал, полученный от пациентов (n=814): мокрота (521 образец), промывные воды бронхов (ПВБ) (49 образцов), биоптаты (18 образцов), операционный материал (217 образцов), моча (9 образцов).

Результаты и их обсуждение. Анализ спектра ЛУ к каждому ПТП штаммов *Mbt* (n=814), полученных от всех пациентов, проходивших лечение в исследуемый период представлен в *таблице 1*.

В таблице 1 представлены ПТП основного и резервного рядов, к которым возможно определение КК бактериологическими методами и генов, ассоциированных с ЛУ, МГ методами. Спектр устойчивости к препаратам основного ряда препаратов лежит в диапазоне 57% до 79%. Количество штаммов *Mbt*, устойчивых к изониазиду, составило 79% или 583 штамма из 735, к рифампицину – 70% или 458 из 658 штаммов, к этамбутолу 66% или 253 штамма из 383, к пипразинамиду – 56,7% или 305 штаммов из

Таблица 1
Спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам *Mbt*, выделенных от пациентов ФГБУ «ННИИТ» в период с января 2020 по декабрь 2023 г.

Table 1

Spectrum of resistance to antituberculosis drugs of *Mbt* isolated from the patients of NNIIT in the period from January, 2020 to December, 2023

Наименование препарата	Общее кол-во исследований (n, абс.)	Чувствительный				Устойчивый			
		Абс.	%	ДИ нижняя граница	ДИ верхняя граница	Абс.	%	ДИ нижняя граница	ДИ верхняя граница
Изониазид	735	152	21	18,1	23,9	583	79	76,1	81,9
Рифампицин	658	200	30	26,5	33,5	458	70	66,5	73,5
Этамбутол	383	130	34	29,3	38,7	253	66	61,3	70,7
Левифлоксацин	513	272	53	48,7	57,3	241	47	42,7	51,3
Моксифлоксацин	396	246	62	57,2	66,8	152	38	33,2	42,8
Амикацин	515	366	71	67,1	74,9	149	29	25,1	32,9
Канамицин	687	447	65	61,4	68,6	240	35	31,4	38,6
Капреомицин	540	324	60	55,9	64,1	216	40	35,9	44,1
Пипразинамид	537	232	43	38,8	47,2	305	57	52,8	61,2
Этионамид/протионамид	537	230	42,7	38,5	46,9	307	57,3	53,1	61,5
ПАСК	537	379	70,4	66,5	74,3	158	29,6	25,7	33,5
Бедаквилин	267	244	91,2	87,8	94,6	23	8,9	5,5	12,3
Линезолид	267	247	92,5	89,3	95,7	20	7,5	4,3	10,7

***Примечание: 95 % ДИ рассчитывается, как доля чувствительного/устойчивого изолята относительно общего количества

537. К препаратам группы фторхинолонов количество устойчивых штаммов несколько отличается от количества устойчивых к первому ряду. В отношении левофлоксацина составило 47% или 214 штаммов из 513, а в отношении моксифлоксацина эти данные были, соответственно 38% или 152 из 396.

Среди штаммов, у которых была определена устойчивость к аминогликозидам (амикацину и канамицину), количество устойчивых к амикацину составило 29% или 149 из 515, к канамицину - 35% или 240 из 687 штаммов. Количество устойчивых к капреомицину составило 40 % или 216 из 687 штаммов. Количество штаммов, устойчивых к протинамиду и этионамиду, составило 57,3% или 307 из 537 штаммов.

Количество устойчивых штаммов к ПАСКу ниже, по сравнению с другими препаратами, и составляет 29,6% устойчивых или 158 из 537 штаммов.

Количество устойчивых к линезолиду составило 7,5% или 20 из 267 штаммов, к бедаквилину 8,9 или 23 из 267 штаммов.

Пациенты с хроническим течением заболевания и открытой формой туберкулезного процесса, являющиеся бактериовыделителями, представляют собой особую опасность для окружающих, являясь распространителями опасного возбудителя, с широким спектром ЛУ к большинству ПТП. Поскольку штаммы, тестируемые на определение ЛУ были получены из различного биоматериала, важным является рассмотреть спектр ЛУ именно из образцов мокроты, так как именно наличие микобактерий в образцах мокроты свидетельствует о бактериовыделении, что и представляет собой эпидемиологическую опасность. Для понимания всей эпидемиологической опасности, анализ ЛУ к ПТП представлен более детально в *таблице*

2. Расчет проводился для каждого ПТП в отдельности.

В таблице 2 представлен спектр устойчивости к ПТП, полученный из образцов мокроты пациентов ФГБУ «ННИИТ» в период с 2020 по 2023 гг. с различным течением заболевания.

В образцах мокроты, полученной от впервые выявленных (ВВ) больных диапазон устойчивых к ПТП основного ряда, составляет от 9,0% до 48,1%. К фторхинолонам, левофлоксацину и моксифлоксацину, 22,2%; к аминогликозидами (амикацину и канамицину) и капреомицину от 14,8% до 19,6%, к этионамиду – 15,9%, ПАСКу – 10,6%, линезолиду – 3,2%, бедаквилину – 1,6%.

В образцах мокроты, полученной от больных с рецидивом заболевания диапазон устойчивых к ПТП основного ряда, составляет от 13,7% до 48,9%, что ненамного отличается от результатов исследований ВВ больных. При этом к препаратам группы фторхинолонов 15,8%, что на 6,4% ниже, чем у ВВ больных. Количество устойчивых к аминогликозидами (амикацину и канамицину) и капреомицину 16,5%. Что так же ниже, чем у ВВ больных на 3, 1% к аминогликозидам, и на 1,7% выше к капреомицину. Количество устойчивых к этионамиду и ПАСКу также ниже, чем у ВВ на 5,1% и 3,4% соответственно. Количество устойчивых к линезолиду и бедаквилину выше у больных с рецидивом заболевания, чем у ВВ на 1,1% и на 2% соответственно.

При анализе образцов мокроты, полученной от больных с хроническим течением заболевания, было выявлено количество штаммов устойчивых к препаратам основного ряда от 21,8% до 60,6%, к фторхинолонам – 39,4 %, к аминогликозидам – 32,1%, к капреомицину – 25,9%, к этионамиду – 30,1%, к ПАСКу – 23,3%, к линезолиду – 6,2%, к бедаквилину – 1,3%.

Таблица 2

Соотношение устойчивых и чувствительных изолятов, полученных из образцов мокроты пациентов ФГБУ «ННИИТ» с 2020 – 2023 гг.

Table 2

The ratio of resistant and sensitive isolates obtained from the sputum samples of the patients of NNIIT in 2020–2023

Название ПТП	Впервые выявленный (n=189)				Рецидивы (n=139)				Хроническое течение (n=193)			
	Устойчивый		Чувствительный		Устойчивый		Чувствительный		Устойчивый		Чувствительный	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Изониазид (H)	91	48,1	98	51,9	68	48,9	71	51,1	117	60,6	76	39,4
Рифампицин (Rif)	89	47,1	100	52,9	66	47,5	73	52,5	111	57,5	82	42,5
Этамбутол (E)	82	43,4	107	56,6	62	44,6	77	55,4	109	56,5	84	43,5
Левофлоксацин (Lfx)	42	22,2	147	77,8	22	15,8	117	84,2	76	39,4	117	60,6
Моксифлоксацин (Mfx)	42	22,2	147	77,8	22	15,8	117	84,2	76	39,4	117	60,6
Канамицин (Km)	37	19,6	152	80,4	23	16,5	116	83,5	62	32,1	131	67,9
Амикацин (Am)	37	19,6	152	80,4	23	16,5	116	83,5	62	32,1	131	67,9
Капреомицин (Cap)	28	14,8	161	85,2	23	16,5	116	83,5	50	25,9	143	74,1
Этионамид (Eto)	30	15,9	159	84,1	15	10,8	124	89,2	58	30,1	135	69,9
Пиразинамид (Pz)	17	9,0	172	91,0	19	13,7	120	86,3	42	21,8	151	78,2
ПАСК (Pask)	20	10,6	169	89,4	10	7,2	129	92,8	45	23,3	148	76,7
Линезолид (Lzd)	6	3,2	183	96,8	6	4,3	133	95,7	12	6,2	181	93,8
Бедаквилин (Bdq)	3	1,6	186	98,4	5	3,6	134	96,4	15	1,3	178	92,2

Спектр лекарственноустойчивых штаммов *Mbt*, полученных от пациентов с бактериовыделением к новым и давно применяемым во фтизиатрической практике противотуберкулёзным препаратам

Table 3

Spectrum of drug-resistant *Mbt* strains obtained from patients with bacterial excretion to new and long-used antituberculosis drugs in phthysiology practice

Спектр ЛУ	Впервые выявленные (n=189)	Рецидив (n=139)	Хроническое течение (n=193)
ЛЧ	49	5	4
ЛУ	140	134	189
в том числе:			
• ЛУ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, канамицину, амикацину, капреомоцину, этионамиду, ПАСКу.	131	126	164
• ЛУ линезолиду, бедаквилину	7	8	25

Примечание: *ЛЧ – штаммы, полученные от пациентов с ТБ, имели чувствительность ко всем исследуемым препаратам
*ЛУ – штаммы, полученные от пациентов с ТБ, имели устойчивость к указанным препаратам

В таблице 3 представлен спектр ЛУ штаммов *Mbt*, полученных от пациентов с бактериовыделением, как к ПТП, давно использовавшимся во фтизиатрической практике, так и новым препаратам, применение в клинике которых не более 5 лет.

При проведении статистического анализа частоты встречаемости ЛЧ штаммов *Mbt*, обнаруженных в образцах мокроты пациентов, статистически значимые различия были обнаружены между ВВ больными и случаями рецидива ($p < 0,05$), ВВ больными и случаями хронического течения заболевания ($p < 0,05$).

ЛУ к новым ПТП, линезолиду и бедаквилину, несмотря на их недавнее применение в клинике, встречается среди всех категорий пациентов. Статистически значимых различий между группами ВВ больных и случаев рецидива выявлено не было. Статистически значимых различий частоты встречаемости устойчивых штаммов между ВВ и случаями повторного лечения установлено не было. Но прослеживается тенденция к увеличению частоты встречаемости ЛУ штаммов к линезолиду и бедаквилину в образцах мокроты пациентов с хроническим течением.

Выводы. Диапазон устойчивости штаммов *Mbt*, полученных от пациентов ФГБУ «ННИИТ» составляет от 52,8% до 76,1% к препаратам основного ряда, к фторхинолонам 38-47%, аминогликозидам 29-35%, капреомоцину – 40%, этионамиду/протионамиду – 57,3%, ПАСКу – 29,6%, бедаквилину – 8,9%, линезолиду – 7,5%. Учитывая, что в лабораторной диагностике возможно определение ЛУ к большинству ПТП, частота встречаемости устойчивых микобактерий довольно высокая.

Большинство штаммов, выделенных из образцов мокроты пациентов, уже имеют ЛУ к препаратам основного ряда. Диапазон такой устойчивости для всех препаратов основного ряда среди ВВ случаев составляет 9,0% до 48,1%, среди случаев рецидива заболевания 13,7% – 48,9%, среди хронического течения заболевания от 21,8% до 60,6%. Для препаратов группы фторхинолонов от 15,8-39,4%, ами-

ногликозидов 16,5-32,1%, капреомоцину 14,8-32,1% соответственно. Диапазон устойчивости к этионамиду составляет от 15,9-30,1%, к ПАСКу 7,2-23,3%.

Частота встречаемости ЛУ штаммов *Mbt* к новым ПТП в образцах мокроты, полученной от бактериовыделителей составила для бедаквилина: ВВ – 1,6%, случаев рецидива заболевания – 3,6%, случаев хронического течения заболевания – 1,3%; для линезолида: ВВ – 3,2%, случаев рецидива заболевания – 4,3%, случаев хронического течения заболевания – 6,2%.

Заключение. Вопрос лекарственной устойчивости любого микроорганизма является сложным во всех аспектах его рассмотрения. Устойчивость *Mtb* к ПТП является одной из наиболее серьезных эпидемиологических проблем, возникших в 21 веке. ЛУ является следствием приема любых противотуберкулезных препаратов. Ее формирование обусловлено рядом геномных перестроек в микобактериальной клетке, что приводит к некоторым изменениям ее фенотипа (выброс через эффлюксные насосы и др.). Несмотря на то, что у *Mtb* отсутствует механизм горизонтального переноса генов, лекарственно-устойчивые штаммы являются настоящей эпидемиологической угрозой. [5,6,7,8]

Наличие бактериовыделителей в регионах напрямую связано с распространением ЛУ штамма *Mbt*. Нельзя принять во внимание то, что большинство препаратов уже давно используются во фтизиатрической практике (рифампицин, изониазид, этамбул, пипразинамид и др.) и количество устойчивых к ним штаммов *Mbt* довольно высокое. Так же наблюдается увеличение частоты встречаемости ЛУ штаммов к новым ПТП, линезолиду и бедаквилину, что свидетельствует о рисках увеличения распространенности ЛУ штаммов *Mbt*, в исследуемых регионах [5,6,8].

Тенденция к увеличению ЛУ штаммов к широкому спектру ПТП в исследуемых регионах наблюдается как для старых, так и для новых ПТП, что подчеркивает не только настоятельную необходимость

интенсивного эпиднадмонитора за такой устойчивостью, но и, возможно, пересмотра алгоритмов назначения этих препаратов [9,10].

Результаты, полученные при анализе спектра ЛУ клинических изолятов, полученных на базе ФГБУ «ННИИТ» позволяют подтвердить медленные темпы снижения заболеваемости МЛУ-ТБ в СФО и ДФО. Длительно сохраняющаяся и размножающаяся микобактериальная популяция поддерживает воспалительный процесс, что ведет к его прогрессированию и как следствие, затрудняет лечение [10,11,12,13].

Распространенность устойчивых возбудителей является важным показателем эпидемиологической напряженности по туберкулезу как в отдельных регионах, так и в масштабах страны [14,15,16].

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 121041500043-5 (Разработка новых высокотехнологических методов диагностики, прогноза, этиологического и патогенетического лечения активной и латентной туберкулезной инфекции методами молекулярной биологии, направленной доставки противотуберкулезных препаратов, поиска и воздействия на новые молекулярно-клеточные мишени микро- и макроорганизма, регуляции локального и системного иммуно-воспалительного ответа), утвержденной Минздравом России, ФГБУ ННИИТ Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., [и др.]. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2023. – 120 с. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV. Osnovnyye pokazateli protivotuberkuleznoj deyatel'nosti v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nom okruge (statisticheskie materialy) [Key indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials)]. Novosibirsk: IPC NGMU [Novosibirsk: IPC NGMU]. 2023; 120 p. (in Russ.)].
2. Российское Общество Фтизиатров. Клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых – 2022-2023-2024. – Москва, 2024. – 35 с. [Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov [Russian Society of Phthisiologists]. Klinicheskie rekomendacii: Tuberkulez u vzroslykh – 2022-2023-2024 [Federal Guidelines - Tuberculosis in Adults - 2022-2023-2024]. Moskva [Moscow]. 2024; 35 p. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: http://disuria.ru/_id/11/1173_kr22A15A19MZ.pdf
3. 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. – Т. 100, №3. – С.6-12. [Vasil'eva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v gody pandemii COVID-19 2020-2021 gg [Epidemic situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic 2020-2021]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2022; 100 (3): 6-12. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
4. Фелькер И.Г., Волик М.В., Джурабаева Г.К., Гордеева Е.И. Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т.100, № 8. – С.18-24. [Fel'ker IG, Volik M V, Dzhurabaeva GK, Gordeeva EI. Ocenka svoevremennosti vyuyavleniya tuberkuleza sredi inostrannykh grazhdan Novosibirskoj oblasti. [Assessment of the timeliness of tuberculosis detection among foreign citizens of the Novosibirsk region Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2022; 100 (8): 18-24. (In Russ.)].
5. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации // Русский медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С.24–26. [Afanas'ev EI, Russkikh OE. Sovremennye tendencii v epidemiologii tuberkuleza i VICH-infekcii v mire i v Rossijskoj Federacii [Current trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection in the world and in the Russian Federation]. RMZh [Russian Medical Journal]. 2021; 3: 24-26. (In Russ.)].
6. Ашуров О.Ш. Медико-социальные аспекты эпидемиологического анализа и профилактики заболевания населения туберкулезом // Вестник Бухарского государственного медицинского института. – 2023. – Т. 2, № 2. – С.137–140 [Ashurov OS. Mediko-social'nye aspekty epidemiologicheskogo analiza i profilaktiki zabolevaniya naseleniya tuberkulezom. Vestnik Buharskogo gosudarstvennogo medicinskogo instituta [Medical and social aspects of epidemiological analysis and prevention of tuberculosis disease in the population]. Vestnik Buharskogo gosudarstvennogo medicinskogo instituta [Bulletin of Bukhara State Medical Institute]. 2023; 2(2): 137–140. (In Russ.)].
7. Паролина Л.Е., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н. Социально-экономические детерминанты и математическое моделирование в эпидемиологии туберкулеза (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. [Parolina LE, Doktorova NP, Otpushchennikova ON. Social'no-ekonomicheskie determinanty i matematicheskoe modelirovanie v epidemiologii tuberkuleza (obzor literatury) [Socioeconomic determinants and mathematical modelling in TB epidemiology (literature review)]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2020; 6. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30333&ysclid=m193budo73560551912> DOI: 0.17513/spno.30333
8. Wu Sh-H, Chan H-H, Hsiao H-C. Primary bedaquiline resistance among cases of drug-resistant tuberculosis in Taiwan. Microbiology. 2021; 12: 655-653. DOI: 10.3389/fmicb.2021.655653
9. Жданова С.Н., Бадлеева М.В., Хромова П.А., [и др.]. Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 2. – С.337–348. [Zhdanova SN, Badleeva MV, Hromova PA, et al. Molekulyarnaya epidemiologiya tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu v Mongolii i Vostochnoj Sibiri: dva

- nezavisimyh processa rasprostraneniya dominiruyushchih shtamov [Molecular epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: two independent processes of the spread of dominant strains]. *Infekciya i immunitet* [Infection and immunity]. 2021; 2: 337–348. (In Russ.).
10. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015 – 2020 гг. Аналитический обзор. // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021.– Т. 67, № 3. – С.3-34. [Syunyakova DA. Osobennosti epidemiologii tuberkuleza v mire i v Rossii v period 2015–2020 gg: analiticheskij obzor [Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015 – 2020: analytical review]. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of population health]. 2021; 67 (3): 3-34. (In Russ.)].
11. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (8). – С.15-24. [Nechaeva OB. Epidemicheskaya situaciya po tuberkulezu v Rossii [Epidemic situation of tuberculosis in Russia.] *Tuberkulez i bolezni legkih*. [Tuberculosis and lung disease]. 2018; 96 (8): 15-24. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
12. Землянко О.В., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. – 2018. – № 3. – С.4–17. [Zemlyanko OV, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mekhanizmy mnozhestvennoj ustojchivosti bakterij k antibiotikam [Mechanisms of bacterial multiple antibiotic resistance]. *Ekologicheskaya genetika* [Environmental genetics]. 2018; 3: 4–17. (In Russ.)].
13. Du J, G J, Yu Y, et al. Low rate of acquired linezolid resistance in multidrug-resistant tuberculosis treated with bedaquiline-linezolid combination. *Microbiology*. 2021; 22: 754-249. DOI: 10.3389/fmicb.2021.754249
14. Jain A, Pravin KS. Emergence of Specific gyr A Mutations Associated High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases in North India. *J Microb Drug Resist*. 2021; 27 (5): 647–651. DOI: 10.1089/mdr.2020.0240
15. Pontali E, Visca D, Centis R, et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *J Curr Opin Pulm Med*. 2018; 24 (3): 244-252. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000477
16. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO. 2018; 104 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТРАНСМИССИВНОСТЬ НЕТУБЕРКУЛЁЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГУСЕЛЬНИКОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0009-0002-5743-5489, заведующий бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

ИОНИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5912-8904 ведущий научный сотрудник, к.б.н. ФГБУН Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, Россия, Новосибирская область, р.п. Краснообск, Центральная ул., 8. Тел. +79137142895. E-mail: labtub@mail.ru

ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, младший научный сотрудник, биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7(913) 0690582. E-mail: mbtnniit20@gmail.com

Реферат. Введение. Нетуберкулезные микобактерии встречаются в окружающей среде повсеместно, в том числе в различных экологических резервуарах среди диких и домашних животных, птиц, рыб, в быту у человека, в почве, пылевых частицах, в природных водоемах и в системах распределения воды. **Цель.** Изучить распространённость в Новосибирской области различных видов нетуберкулезных микобактерий у человека и сельскохозяйственных животных, оценить корреляцию распространённости очагов микобактериоза, выявленных в системах оказания медицинской и ветеринарной помощи. **Материалы и методы.** Было проанализировано 219 проб биоматериала животных, состоящих из лимфатических узлов крупного рогатого скота и свиней, лёгких и отделов тонкой кишки крупного рогатого скота, внутренних органов голубей с территории ферм Новосибирской области. В исследование вошли 50 культур нетуберкулезных микобактерий, полученных из патоморфологического материала животных, 54 образца из объектов внешней среды – воды из различных источников, навоза, почвы с территории пастбищ и выпасов, корма (силос, солома и сенаж). Дальнейшая видовая идентификация культур проводилась на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза с использованием метода времяпролетной масс-спектрометрии и на микрочипах. **Результаты и их обсуждение.** Среди патогенных быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий в Новосибирской области чаще всего встречались *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, реже *M. mageritense* и *M. mucogenicum*. Среди непатогенных медленно растущих видов встречались *M. septicum*, *M. perigrinum*, *M. duvalii*, *M. senegalense*, *M. monacense*. *M. gordonae* чаще встречалась, помимо Новосибирска, в Коченевском, Ордынском, Искитимском и Тогучинском районах. *M. Chelonae / M. abscessus complex* встречались в г. Новосибирске и Венгеровском районе, *M. perigrinum* в Сузунском районе, *M. nonchromogenicum* и *M. fortuitum* только в г. Новосибирске. Среди образцов, полученных от животных, чаще всего встречались представители MACComplex: *M. avium* и *M. intracellulare*. *M. avium* встречалась чаще, чем *M. intracellulare* и была обнаружена в Венгеровском, Карасукском, Краснозерском, Кочковском, Чулымском, Ордынском районах и в г. Новосибирске. **Выводы.** Обнаружено 3 возможных очага, в которых выявлены случаи инфицирования микобактериями как людей, так и животных. Следовательно, люди и животные способны создавать резервуары инфекции, увеличивающие вероятность перекрестного заражения.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, сельскохозяйственные животные, Новосибирская область, распространённость.

Для ссылки: Гусельникова Е.П., Ионина С.В., Гордеева Е.И. Распространённость и трансмиссивность нетуберкулезных микобактерий у человека и животных в Новосибирской области // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.24–30. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).24-30.

PREVALENCE AND TRANSMISSIBILITY OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN HUMANS AND ANIMALS IN NOVOSIBIRSK OBLAST

ГУСЕЛЬНИКОВА ЕЛЕНА П., ORCID ID: 0009-0002-5743-5489, Head of the Bacteriology Laboratory, Bacteriologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

ИОНИНА СВЕТЛАНА В., Cand. sc. biol., Leading Researcher, Siberian Federal Research Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences (SFSCA RAS), 8 Tsentralnaya str., 630501 Krasnoobsk, Russia. Tel. +79137142895. E-mail: labtub@mail.ru

ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА И., ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, Junior Researcher, Biologist, Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040, Novosibirsk, Russia. Tel. +7(913) 0690582. E-mail: mbtnniit20@gmail.com

Abstract. Introduction. Nontuberculous mycobacteria are found everywhere in the environment, including in various ecological reservoirs among wild and domestic animals, birds, fish, in human life, in soil, dust particles, in natural reservoirs, and in water distribution systems. **Aim.** To study the prevalence of various types of nontuberculous mycobacteria in humans and farm animals in Novosibirsk Oblast and assess the correlation of the prevalence of mycobacteriosis foci detected in medical and veterinary care systems. **Materials and Methods.** 219 samples of animal biomaterial consisting of lymph nodes of cattle and pigs, cattle lungs and small intestine, and the internal organs

of pigeons from the farms of Novosibirsk Oblast were analyzed. The study included 50 cultures of nontuberculous mycobacteria obtained from pathomorphological material of animals, 54 samples from environmental objects, such water from various sources, manure, soil from pastures and grazing, and foods (silage, straw, and haylage). Species of cultures were further identified on the basis of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute using the time-of-flight mass spectrometry method and on microchips. **Results and Discussion.** Among the pathogenic fast-growing nontuberculous mycobacteria in Novosibirsk Oblast, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, and less often *M. magerit* and *M. mucogenicum* were found most frequently. Among non-pathogenic slow-growing species, *M. septicum*, *M. perigrinum*, *M. duvalii*, *M. senegalense*, and *M. monacense* were found. *M. gordonae* was more common, in addition to Novosibirsk, in the Kochenevsky, Ordynsky, Iskitim, and Toguchinsky districts. *M. chelonae/M. abscessus* complex was found in Novosibirsk and the Vengerovsky district, *M. perigrinum* in the Suzunsky district, while *M. nonchromogenicum* and *M. fortuitum* only in Novosibirsk. Among the samples obtained from animals, representatives of MAComplex were most often found: *M. avium* and *M. intracellulare*. *M. avium* was more common than *M. intracellulare* and was found in Vengerovsky, Karasuksky, Krasnozersky, Kochkovsky, Chulymsky, and Orda districts and in Novosibirsk. **Conclusions.** 3 possible foci were found in which cases of infection with mycobacteria of both humans and animals were detected. Therefore, humans and animals are able to create reservoirs of infection that increase the cross-infection likelihood.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, farm animals, Novosibirsk Oblast, prevalence.

For reference: Gusel'nikova EP, Ionina SV, Gordeeva EI. Prevalence and transmissibility of nontuberculous mycobacteria in humans and animals in Novosibirsk Oblast. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 24-30.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).24-30.

Введение. О микобактериозах, как о серьезной проблеме здравоохранения и опасной «болезни будущего», заговорили с начала 80-х годов XX столетия [1,2,3,4]. Большинство стран, обладающих развитыми национальными системами оказания медицинской помощи, с начала XXI века отмечают неуклонный рост заболеваемости микобактериозами. Рост распространенности нетуберкулезных микобактериальных инфекций с 2000 г. зафиксировали в многочисленных популяционных исследованиях [4,5]. Данные мировой литературы о способности нетуберкулезных микобактерий (НТМ) вызывать заболевания лёгких, их патогенности, трансмиссивности и клинической значимости значительно варьируют. Географическое распространение микобактериозов и видов НТМ позволяет получить информацию о территориальных факторах риска, таких как климат, эпидемиологическая и медико-социальная ситуация, распространенность среди населения разных видов иммунологической недостаточности.

НТМ встречаются в окружающей среде повсеместно, в том числе в различных экологических резервуарах среди диких и домашних животных, птиц, рыб, в быту у человека, в почве, пылевых частицах, в природных водоемах и в системах распределения воды. Знание ареалов и закономерностей распространения потенциально патогенных видов НТМ необходимо для выявления наиболее существенных факторов риска развития микобактериозов и осуществления мер профилактического характера. К сожалению, в нашей стране систематические исследования распространенности патогенных и условно патогенных НТМ разных видов и путей их передачи практически не проводятся [6,7,8]. НТМ являются оппортунистическими патогенами для диких и домашних животных [9,10,11]. В некоторых случаях, обычно связанных с иммуносупрессивными процессами, они могут действовать как условно-патогенные микроорганизмы.

Считается, что источником инфекции для человека в большинстве случаев является окружающая среда: почва, вода открытых водоемов, водопроводная вода. В исследованиях, проведенных в животноводческих хозяйствах Новосибирской области

(НСО), показано выделение НТМ из биоматериала крупного рогатого скота, свиней, птиц (голуби, воробьи, куры), из воды открытых водоемов, почвы пастбищ и ферм, силоса, сенажа и навоза [3,12]. Роль передачи НТМ от человека к человеку, от животных к человеку и от человека к животным не определена. В связи с этим на примере одного из крупных субъектов Сибирского федерального округа – Новосибирской области, нами предпринято исследование распространенности НТМ среди людей и животных.

В Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулеза ранее проводились исследования, показывающие неблагоприятную ситуацию по заболеваемости микобактериозами среди населения Сибири, однако, исследований, описывающих механизмы распространения и трансмиссивности видов НТМ, ранее не проводилось. Неизвестна также частота обнаружения НТМ в Российской Федерации в целом, ввиду отсутствия отчетности и регистров больных микобактериозами. Большая часть пациентов с микобактериозами лечатся в общей лечебной сети. Возможно, именно с этим связаны трудности получения достоверной информации об эпидемиологии НТМ [1,13,14].

Цель работы – изучение распространенности в НСО различных видов НТМ у человека и сельскохозяйственных животных и оценить корреляцию распространенности очагов микобактериоза, выявленных в системах оказания медицинской и ветеринарной помощи.

Материалы и методы. Образцы биоматериала пациентов изучали на базе бактериологической лаборатории ФГБУ «ННИИТ», путем посева биоматериала на питательную среду Левенштейна-Йенсена и/или среду Middlebrook 7H9 с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960. Всего было проанализировано 257 изолятов мокроты человека.

В случае получения культуры НТМ первичная дискриминация *M. tuberculosis complex* от НТМ бактерий осуществлялась с учетом культуральных характеристик: скорости роста колоний на плотных питательных средах, цвета колоний, пигментообразования и морфологии колоний. При идентифи-

кации колоний неспецифическую контаминацию исключали, используя посе́вы на кровяной агар с культивированием в течение 24–72 часов. Кислотоустойчивые свойства микобактерий выявляли путем окраски по Цилю-Нильсену, наличие антигена к белку MPT64 определяли иммунохроматографическими тестами. Дальнейшая идентификация видов НТМ проводилась методом времяпролетной масс-спектрометрии на приборе Microflex MALDI-TOF (Bruker, Germany), молекулярно-генетическим методом гибридизации на микрочипе, тест-системой МИКО-БИОЧИП, предоставленной Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (далее ИМБ РАН). На базе ИМБ РАН для дополнительной идентификации редко встречающихся видов НТМ проводили NGS-секвенирование и секвенирование по Сэнгеру.

В лаборатории туберкулеза сельскохозяйственных животных Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Сибирского федерального научного центра агробιοтехнологий Российской академии наук (ИЭВСиДВ СФНЦА РАН) для идентификации НТМ были проанализированы 219 проб биоматериала от животных, состоящего из лимфатических узлов крупного рогатого скота и свиней, лёгких и отделов тонкой кишки крупного рогатого скота, внутренних органов голубей с территории ферм НСО. Из общего количества проб патоморфологического материала изолировано 50 культур. При изучении 54 образцов объектов внешней среды – воды из различных источников, навоза, почвы с территории пастбищ и выпасов, корма (силос, солома и сенаж) – выявлено 20 культур.

Выделение и идентификацию культур НМТ, полученных от животных и объектов внешней среды проводили методом посе́ва на питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн II в соответствии с рекомендациями [3]. Бактериоскопическую идентификацию осуществляли микроскопией мазков колоний, окрашенных по Цилю-Нильсену. Биохимическая идентификация включала оценку роста колоний при различных температурах: 22, 37 и 42° С, определение наличия пигмента, устойчивости культур к салицилово-кислоте натрия, к 5% NaCl и твину-80, оценку редукции нитратов, амидазную и арилсульфатазную активность [3,10]. Дальнейшая видовая идентификация культур НТМ, полученных от животных и образцов внешней среды, проводилась на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза с использованием метода времяпролетной масс-спектрометрии Microflex MALDI-TOF (Bruker, Germany) и молекулярно-генетическим методом гибридизации на микрочипах, предоставленных ИМБ РАН [10,11].

Результаты и их обсуждение. На базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза в период с 2021 по 2023 год было выявлено и идентифицировано 22 различных вида НТМ из проанализированных 257 изолятов мокроты человека (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости видов медленнорастущих и быстрорастущих НТМ

Table 1

Frequency of occurrence of slow- and fast-growing NTM species

Вид НТМ	Количество, шт	Частота встречаемости (%)
Медленнорастущие (n= 201)		
<i>M.intracellulare</i>	80	39,9
<i>M. marseillense</i>	1	0,5
<i>M. timonense</i>	1	0,5
<i>M.avium</i>	51	25,4
<i>M. arosiense</i>	2	1,0
<i>M.lentiflavum</i>	9	4,5
<i>M.xenopi</i>	9	4,5
<i>M.kansasii</i>	5	2,5
<i>M.gordonae</i>	40	19,9
<i>M.szulgae</i>	1	0,5
<i>M. nonchromogenicus</i>	1	0,5
<i>M. parascorfulaceum</i>	1	0,5
Быстрорастущие (n=56)		
<i>M.mucogenicum</i>	1	1,8
<i>M.abscessus</i>	18	32,7
<i>M.duvalii</i>	1	1,8
<i>M.chelonae</i>	9	16,4
<i>M.mageritense</i>	3	5,5
<i>M.septicum</i>	5	9,1
<i>M.perigrinum</i>	2	3,6
<i>M.fortuitum</i>	15	27,3
<i>M.senegalense</i>	1	1,8
<i>M.monacense</i>	1	1,8

В результате проведенного исследования среди медленнорастущих патогенных НТМ на территории НСО чаще всего встречались представители MACComplex (MAC): *M. intracellulare* 39,9%, *M. avium* 25,4%, *M. marseillense* 0,5%, *M. timonense* 0,5%. Реже встречались *M. lentiflavum* 4,5 %, *M. xenopi* 4,5%, *M. kansasii* 2,5 и *M. arosiense* 1%. Также были обнаружены представители медленнорастущих НТМ, которые на данный момент, не считаются патогенными: *M. szulgae* 0,5 %, *M. nonchromogenicus* 0,5%, *M. parascorfulaceum* 0,5 %. Промежуточное положение между патогенными и не патогенными микобактериями занимает *M. gordonae*, частота встречаемости составляет 19,9 %.

Среди патогенных быстрорастущих НТМ в НСО чаще всего встречались *M. abscessus* 32,7 %, *M. fortuitum* 27,3 %, *M. chelonae* 16,4 %, реже *M. mageritense* 5,5 % и *M. mucogenicum* 1,8 %. Среди непатогенных медленнорастущих видов НТМ встречались *M. septicum* 9,1 %, *M. perigrinum* 3,6 %, *M. duvalii* 1,8 %, *M. senegalense* 1,8 %, *M. monacense* 1,8 %.

Пациенты, от которых были получены культуры НТМ проживали преимущественно в г. Новосибирске и в его близлежащих районах: Чановский, Венгерский, Мошковский, Тогучинский, Сузунский, Ордынский, Коченевский, Искитимский (рис. 1).

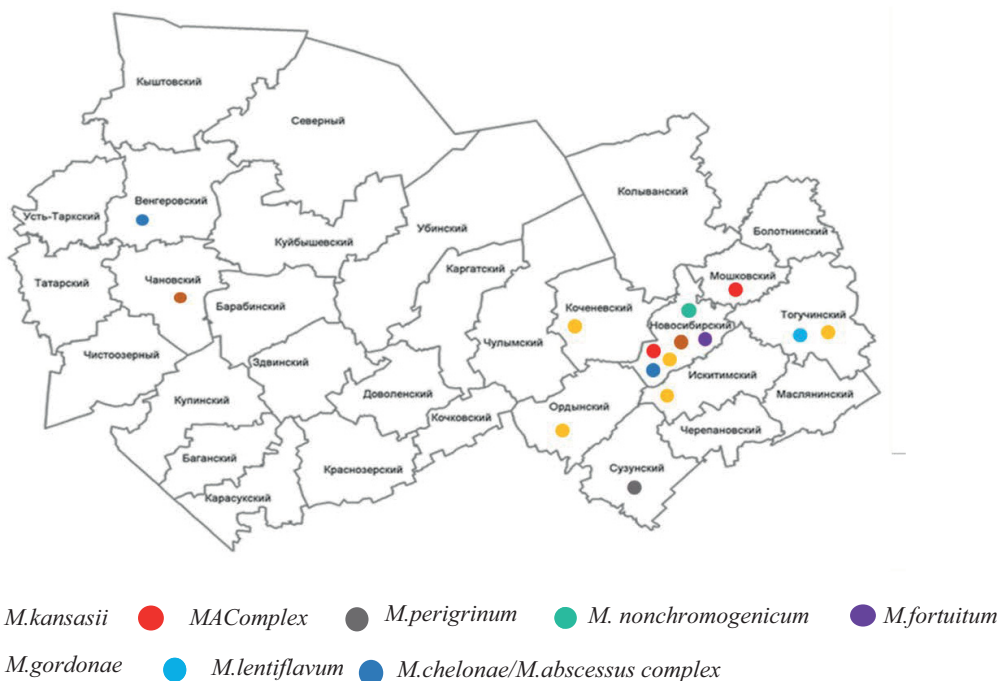


Рис.1 Территориальное распределение идентифицированных видов НТМ, полученных от людей из исследуемых районов Новосибирской области
 Fig. 1. Geographic distribution of the identified NTM species obtained from the people living in the Novosibirsk Oblast areas studied

На карте представлены наиболее часто встречаемые виды НТМ, полученные от пациентов, проживающих как в г. Новосибирске, так и в различных районах НСО (рис.1). Процентное соотношение видов НТМ и частота встречаемости представлены в табл.1.

M.gordanae чаще встречалась, помимо Новосибирска, в Коченевском, Ордынском, Искитимском и Тогучинском районах. Представители *MAComplex* встречались как в г. Новосибирске, так и в Мошковском районе. *M.chelonae/M.abscessus complex* встречались в г. Новосибирске и Венгеровском районе, *M.perigrinum* в Сузунском районе, *M.nonchromogenicum* и *M.fortuitum* только в г. Новосибирске

На базе ИЭВСидВ СФНЦА РАН в период с 2020 по 2023 год было идентифицировано 3 вида нетуберкулезных микобактерий из 219 проанализированных проб. Образцы биоматериала от животных были получены из Ордынского, Карасукского, Краснозёрского, Кочковского, Доволенского, Здвинского и Венгеровского районов Новосибирской области. По результатам исследований НТМ выявлено преобладание вида *M. avium*, что составило 74% от общего количества исследованных изолятов. Так же встретилась *M.nonchromogenicum* – 26% (рис.2).

Среди образцов, полученных от животных, чаще всего встречались представители *MAComplex*: *M. avium* и *M.intracellulare*. Некоторые культуры являлись смешанными, в них присутствовали образцы ДНК двух видов *M. avium* и *M.intracellulare*. *M.avium* встречалась чаще, чем *M.intracellulare* и была обнаружена в Венгеровском, Карасукском, Краснозёрском, Кочковском, Чулымском, Ордынском районах

и в г. Новосибирске. Среди условно-патогенных НТМ с встретилась *M.nonchromogenicum* в Здвинском, Доволенском, Кочковском и Ордынском районах.

Территориальное распределение идентифицированных видов НТМ, полученных из образцов внешней среды из исследуемых районов НСО представлены на рисунке 3.

Среди проб, полученных из объектов внешней среды, преимущественно образцов воды поилок и почвы фермерских хозяйств, встретилась представитель *MAComplex*: *M. avium* в Краснозёрском, Ордынском, Коченевском и Венгеровском районах.

В Ордынском, Карасукском, Краснозёрском, Доволенском, Венгеровском и Кочковском районах НСО и в г. Новосибирске встречались преимущественно представители *MAComplex*: *M.intracellulare* + *M. avium*, в образцах, полученных от пациентов, животных и из объектов внешней среды. Что свидетельствует о широкой циркуляции штаммов всего комплекса на территории НСО и г. Новосибирска. Это подтверждает литературные данные о распространенности этого вида в живой природе и ставит под вопрос литературные данные о контагиозности и передаче этого патогена [14,15].

Среди всех исследованных изолятов представители *MAComplex* составили 52,2% у людей, 74% в образцах, полученных из патологического материала животных.

Виды НТМ, выделенные от людей, обозначены цветным кругом, виды НТМ, выделенные от животных, обозначены цветным кругом с черным контуром, виды НТМ, выделенные из объектов окружающей среды, обозначены красным квадратом с черным контуром (рисунк 4).

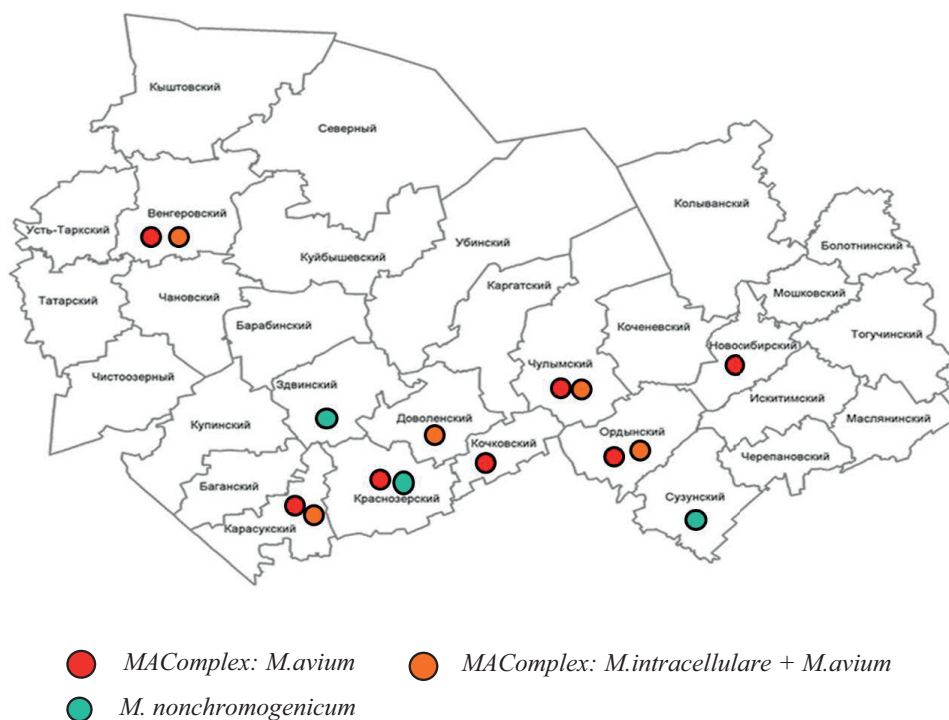


Рис. 2 Территориальное распределение идентифицированных видов НТМ, полученных от животных из исследуемых районов Новосибирской области
 Fig. 2. Geographic distribution of the identified NTM species obtained from the animals living in the Novosibirsk Oblast areas studied



Рис.3. Территориальное распределение идентифицированных видов НТМ, полученных из образцов внешней среды из исследуемых районов Новосибирской области
 Fig.3. Geographic distribution of the identified NTM species obtained from the environmental samples from the Novosibirsk Oblast areas studied

Так же любопытным является тот факт, что *M. gordonae* распространена практически также, как и *MAComplex*, в 8 районах НСО, в т.ч. и в г. Новосибирске. При этом *MAComplex* в 9 районах НСО, в т.ч. и в г. Новосибирске.

Непатогенная НТМ *M. nonchromogenicum* преимущественно встречалась в образцах от сельскохозяйственных животных фермерских угодий, а также однократно была получена от пациента из г. Новосибирска. Среди всех исследованных изолятов

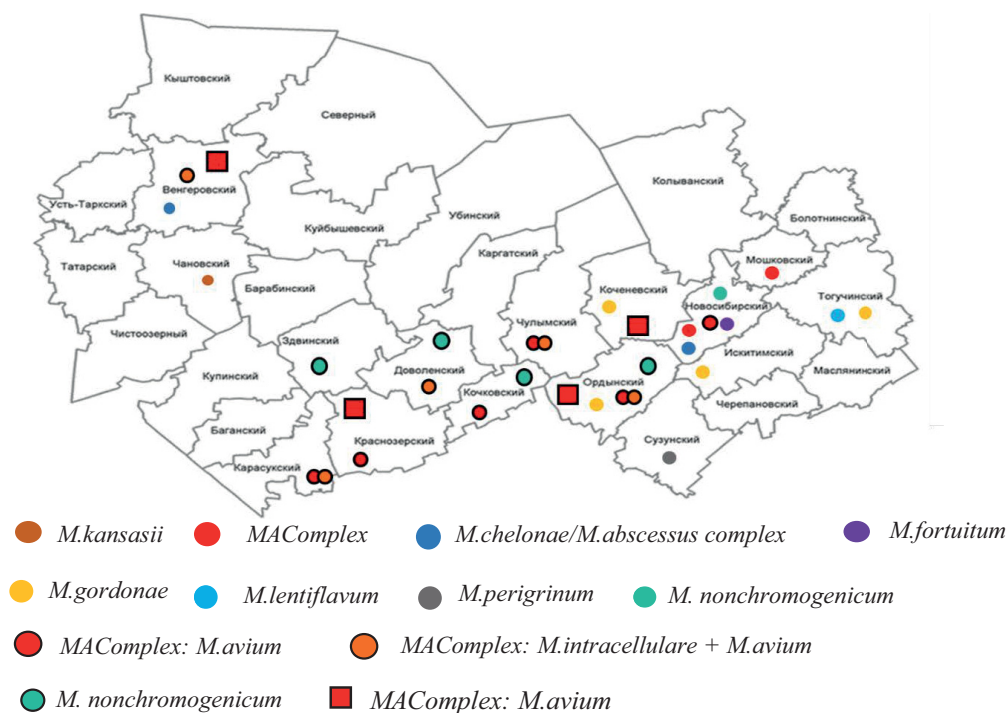


Рис 4. Территориальное распределение идентифицированных видов НТМ, полученных от людей, животных и образцов внешней среды из различных районов Новосибирской области
 Fig 4. Geographic distribution of the identified NTM species obtained from people, animals, and environmental samples from different areas of Novosibirsk Oblast

M. nonchromogenicum составила 0,5% у людей, 26% в образцах, полученных из патологического материала животных.

Выводы. Выявлено 3 возможных очага, в которых выявлены случаи инфицирования микобактериями как людей, так и животных. Это характерно для представителей *MAComplex: M. avium* и *M. intracellulare* и условно патогенной микобактерией *M. nonchromogenicus*. Следовательно, люди и животные способны создавать резервуары инфекции, увеличивающие вероятность перекрестного заражения. [15,16,17].

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 121041500043-5 (Разработка новых высокотехнологичных методов диагностики, прогноза, этиологического и патогенетического лечения активной и латентной туберкулезной инфекции методами молекулярной биологии, направленной доставки противотуберкулезных препаратов, поиска и воздействия на новые молекулярно-клеточные мишени микро- и макроорганизма, регуляции локального и системного иммуно-воспалительного ответа), утвержденной Минздравом России, ФГБУ НИИИТ Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Альховик О. И., Мешков И. О., Петренко Т. И., Евдокимова Л. С. Выявление нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости. Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97 (10). – С.5-11. [Al'hovik OI, Meshkov IO, Petrenko TI, Evdokimova LS. Vyyavlenie netuberkuleznykh mikobakterij, cirkuliruyushchih v raznykh regionah Sibiri, i analiz ih lekarstvennoj ustojchivosti [Identification of non-tuberculous mycobacteria circulating in different regions of Siberia and analysis of their drug resistance]. Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases].2019; 97 (10): 5-11. (In Russ.)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11
2. Анисимов А.Н., Васильевых М.В. Микобактериозы сегодня // I Всероссийская научно-практическая конференция «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» с международным участием Сборник материалов под редакцией Ректора СамГМУ, профессора РАН А.В. Колсанова. – Самара, 2020. – С.7-14 [Anisimov AN, Vasil'evykh MV. Mikobakteriozy segodnya [Mikobakteriozy segodnya]. I Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Sovremennaya patologiya: opyt, problemy, perspektivy» s mezhdunarodnym uchastiem; Sbornik materialov pod redakciej Rektora SamGMU professora RAN AV Kolsanova [The Bulletin of Modern pathology: experience, problems, prospects; A collection of materials edited by the Rector of Samara State Medical University, Professor of the Russian Academy of Sciences AV Kolsanov]. Samara [Samara]. 2020; 7-14. (In Russ.)].
3. Бородина Г.Л., Суркова Л.К., Залуцкая О.М., [и др.]. Микобактериозы легких: учебно-методическое пособие. - Минск: БГМУ, 2018. – 1-9 с. [Borodina GL, Surkova LK, Zaluckaja OM, et al. Mikobakteriozy legkih: uchebno-metodicheskoe posobie [Mycobacterioses of lungs: educational and methodical manual]. Minsk: BGMU [Minsk: BSMU]. 2018; 30 p. (In Russ.)].

4. Гунтупова Л.Д., Французевич Л.Н., Акишина Ю.П., [и др.]. Клинические рекомендации: Микобактериозы органов дыхания // Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество, Московское общество фтизиатров. – Москва, 2022. – 35 с. [Guntupova LD, Francuzevich LN, Akishina YP, et al. Klinicheskie rekomendacii: Mikobakteriozy organov dyhaniya [Federal clinical recommendation Mycobacteriosis of the respiratory system]. Moskva: Mezhregional'naya obshchestvennaya organizaciya Rossijskoe Respiratornoe Obshchestvo, Moskovskoe obshchestvo ftiziatrov [Moscow: Interregional public organization Russian Respiratory Society, Moscow Society of Phthisiologists]. 2022; 35 p. (In Russ.)].
5. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 4. – С.4-14. [Zjuzja JR, Kuzina MG, Parhomenko JG. Morfologicheskie osobennosti mikobakteriozov, vyzvannyh netuberkuleznymi mikobakteriyami [Morphological features of Mycobacterioses caused by non-tuberculous mycobacteria]. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya [Clinical and experimental morphology]. 2017; 4: 4–14 p. (In Russ.)].
6. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., [и др.]. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала // Инфекция и иммунитет. – 2017. – №7(3). – С.285-291. [Ljamin AV, Ismatullin DD, Zhestkov AV, et al. Sravnitel'nyj analiz metodov identifikacii netuberkuleznyh mikobakterij, vydelennyh iz klinicheskogo materiala [Comparative analysis of identification methods of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical material]. Infekciya i immunitet [Infection and immunity]. 2017; 7 (3): 285-291. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220–7619-2017-3-285-291
7. Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулезные микобактерии // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – №20. – С.98-99. [Makarova MV, Guntupova LD. Netuberkuleznye Mikobakterii [Non-tuberculosis Mycobacterium]. BIOpreparaty: profilaktika, diagnostika, lechenie [Biological products: prevention, diagnosis, treatment]. 2020; 20: 98-99. (in Russ.)].
8. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией (обзор) // Поликлиника. – 2019. – №2, вып. 14. – С.13-21. [Mishina AV, Mishin VJ, Jergeshov AJ, Romanov VV. Diagnostika i klinika disseminirovannyh porazhenij legkih u bol'nyh na pozdnyh stadiyah VICH-infekciej s immunosupressiej (obzor) [Diagnosis and clinic of disseminated lung lesions in patients with late-stage HIV infection with immunosuppression (review). Poliklinika [Clinic]. 2019; 2 (14): 13-21. (In Russ.)].
9. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – №11(2). – С.27-33. [Savchenko MA. Klinicheskie i epidemiologicheskie aspekty mikobakterioza u pacientov s VICH-infekciej [Clinical and epidemiological aspects of Mycobacteriosis in patients with HIV infection]. VICH-infektsiya i immunosupressii [HIV infection and immunosuppression]. 2019; 11 (2): 27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33
10. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., [и др.]. Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11, № 2 (42). – С.19-24. [Smirnova TG, Andreevskaya SN, Larionova EE, et al. Smeshannye populyacii mikobakterij u bol'nyh tuberkulezom i mikobakteriozom: chastota vyyavleniya i spektr vidov [Mixed populations of mycobacteria in patients with tuberculosis and Mycobacteriosis: frequency of detection and range of species]. Tuberkulyoz i social'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2023; 11, 2 (42): 19-24. (In Russ.)]. DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-2-19-24
11. Старкова Д. А, Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., [и др.]. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – №7 (6). – С.16-22. [Starkova DA, Zhuravlev VJ, Vjazovaja AA, et al. Vidovoe raznoobrazie netuberkuleznyh mikobakterij u bol'nyh mikobakteriozom na territoriyah Severo - Zapadnogo federal'nogo okruga Rossii [Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western Federal District of Russia]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]. 2019; 97 (6): 16-22 (In Russ.)].
12. Суркова Л.К., Залуцкая О.М., Николенко Е.Н., [и др.]. Распространение разных видов нетуберкулезных микобактерий среди пациентов с заболеваниями лёгких за период 2014-2021гг. // В сборнике: БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – Минск, 2022. – С.410-414. [Surkova LK, Zaluckaya OM, Nikolenko EN, et al. Rasprostranenie raznyh vidov netuberkulyoznyh mikobakterij sredi pacientov s zabolevanijami lyogkih za period 2014-2021 goda; V sbornike: BGMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki [Distribution of different types of non-tuberculous mycobacteria among patients with lung diseases for the period 2014-2021; In the collection: BSMU at the forefront of medical science and practice]. Minsk [Minsk]. 2022; 410-414. (In Russ.)].
13. Haworth CS, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017; 72 (2): 1-64. DOI: 10.1136/thoraxjnt-2017-210927
14. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary sample. J Eur Respir. 2013; 42 (6): 1604 -1613. DOI: 10.1183/09031936.00149212
15. Pereira AC, Ramos B, Reis AC, Cunha MV. Non-tuberculous Mycobacteria: molecular and physiological bases of virulence and adaptation to ecological niches. Microorganisms. 2020; 8 (9): 13-80. DOI: 10.3390/microorganisms8091380
16. Yoshifumi U, Tomoyasu N, Yasunori S, et al. Low serum estradiol levels are related to *Mycobacterium avium complex* lung disease: a cross-sectional study. J BMC Infectious Diseases. 2019; 19, 1 (1055); 2-8. DOI: 10.1186/s12879-019-4668-x
17. Zulipikaer M, Zhuo L, Chi X, et al. Non-Tuberculosis *Mycobacterium* periprosthetic joint infections following total hip and knee arthroplasty: case series and review of the literature. J Orthop Surg. 2023; 15 (6): 1488-1497. DOI: 10.1111/os.13661

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

ЖУКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6156-8412; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

МАЛЬКОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0008-2948-5888; врач-терапевт амбулаторно-консультативного отделения, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

СЕРОВ ОЛЕГ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0006-3892-4083; канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

Реферат. Введение. Широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью требует применения репрофилированных препаратов с учетом молекулярных механизмов лекарственной устойчивости. Комбинация ингибиторов эффлюксных помп микобактерий и противотуберкулезных препаратов представляется потенциальной синергетической комбинацией для лечения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. **Цель** – изучение эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при дополнительной терапии ингибитором протонной помпы в интенсивной фазе химиотерапии, включающей новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и линезолид. **Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное изучение медицинской документации 77 больных с инфильтративным/диссеминированным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулезом с пре-широкой лекарственной устойчивостью, которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 35 пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, которые помимо противотуберкулезной терапии получили курс лечения ингибитором протонной помпы. В группу сравнения включено 42 пациента без патологии желудочно-кишечного тракта, которым проводилась только противотуберкулезная терапия. Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 с использованием как непараметрических, так и параметрических методов. **Результаты и их обсуждение.** При терапии ингибитором протонной помпы установлена более выраженная позитивная динамика основного заболевания. Ни у одного пациента не было нежелательных реакций на комбинированную терапию ингибитором протонной помпы и противотуберкулезными препаратами. Достигнутый эффект связан не только со свойством препарата ингибировать экспорт противотуберкулезных средств у микобактерий, но и с его способностью активировать иммунокомпетентные клетки, макрофаги с возрастанием их бактерицидных свойств. **Выводы.** Применение ингибитора протонной помпы в интенсивной фазе режимов химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные препараты бедаквилин, линезолид, у пациентов туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, безопасно и способствует повышению частоты закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения (к 4 месяцу на 29,2% и 30,1%, соответственно); а также ликвидации клинических проявлений заболевания. Полученные данные могут быть использованы при разработке комбинированной терапии туберкулеза с учетом молекулярных механизмов лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, МЛУ- туберкулез, ингибитор протонных помп, эффективность лечения, противотуберкулезные препараты.

Для ссылки: Жукова Е.М., Малькова Т.А., Серов О.А. Ингибиторы протонной помпы в комплексном лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.31–37. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).31-37.

PROTON PUMP INHIBITORS IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANCE TUBERCULOSIS

ZHUKOVA ELENA M., ORCID ID: 0000-0002-6156-84124; Dr. sc. med., Leading Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

MALKOVA TATYANA A., ORCID ID: 0009-0008-2948-5888; Therapist, Outpatient Consultation Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia.

SEROV OLEG A., ORCID ID: 0009-0006-3892-4083; Cand. sc. med., Senior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia.

Abstract. Introduction. Prevalence of multidrug-resistance tuberculosis requires the use of repurposed drugs, considering the molecular mechanisms of drug resistance. Combining mycobacterium efflux pump inhibitors and anti-tuberculosis drugs appears to be a potential synergistic combination for the treatment of multidrug-resistance tuberculosis. **Aim of the study** was to examine the effectiveness of treatment of multidrug-resistance tuberculosis patients additionally managed with proton pump inhibitor in the intensive phase of chemotherapy, including new anti-tuberculosis drugs, bedaquiline and linezolid. **Materials and Methods.** A retrospective study was conducted in the medical records of 77 patients with infiltrative/disseminated multidrug-resistance tuberculosis/ pre-extensive drug resistance tuberculosis, who were divided into 2 groups. The main group consisted of 35 patients with concomitant gastrointestinal pathology who, in addition to anti-tuberculosis therapy, received treatment with a proton pump inhibitor. The comparison group included

42 patients without gastrointestinal pathology who received only anti-tuberculosis therapy. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2007 and Statistica 6.0 by both nonparametric and parametric methods. **Results and Discussion.** During therapy with a proton pump inhibitor, more pronounced favorable changes were detected in the underlying disease. None of the patients had adverse reactions to combined therapy with a proton pump inhibitor and anti-tuberculosis drugs. The achieved effect is associated with the ability of this drug to both inhibit the export of anti-tuberculosis remedies in mycobacteria and activate immunocompetent cells, i.e., macrophages, with an increase in their bactericidal properties. **Conclusions.** The use of a proton pump inhibitor in the intensive phase of chemotherapy regimens, including new anti-tuberculosis drugs bedaquiline and linezolid, in multidrug-resistance tuberculosis patients is safe and increases the frequency of closure of decay cavities and cessation of bacterial excretion (by 29.2% and 30.1% by the 4th month, respectively); as well as the elimination of clinical manifestations of the disease. The data obtained can be used in the development of combination tuberculosis therapy, considering the molecular mechanisms of drug resistance.

Keywords: multidrug-resistance tuberculosis, MDR tuberculosis, proton pump inhibitor, treatment efficacy, anti-tuberculosis drugs.

For reference: Zhukova EM, Malkova TA, Serov OA. Proton pump inhibitors in the combined treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 31-37. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).31-37.

Введение. Россия продолжает входить в перечень государств с высоким распространением среди больных туберкулезом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Отмечается неуклонное расширение спектра лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) и их распространение в популяции. Успехи химиотерапии туберкулеза зависят от создания новых препаратов с противотуберкулезной активностью и от скорости формирования лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), уже имеющимися в клинической практике [1,2,3].

Лекарственная устойчивость (ЛУ) обусловлена мутациями в генах, кодирующих белки-мишени или белки-модификаторы ПТП. Одним из ключевых звеньев формирования лекарственной устойчивости (ЛУ) является повышенная экспрессия эффлюксных помп (ЭП) [4,2,5]. ЭП представляют собой комплексы белковых молекул, встроенных в клеточную стенку и осуществляющих эффективную избирательную транспортировку токсичных для них молекул лекарственных препаратов из бактериальной цитоплазмы в периплазму или во внешнюю среду [6,7,8].

Эффлюксные помпы обеспечивают МБТ возможность быстро адаптироваться к воздействию новых антимикробных препаратов. Сложная молекулярная организация эффлюксных насосов обеспечивает их большое функциональное разнообразие. Классификация бактериальных эффлюксных насосов основана на оценке следующих параметров: (1) источника энергии; (2) механизма транспорта субстрата; (3) размера и типа транспортируемых молекул [9]. В соответствии с классификацией, большинство ЭП МБТ относится к семейству ABC, меньшая доля приходится на семейства помп MFS, RND, MATE, small MDR, SMR [10,11,12,13,14,15,16,17]. Из вышеперечисленных суперсемейств особую роль в устойчивости к антимикробным препаратам играют эффлюксные насосы суперсемейства RND, выводящие молекулы субстратов из цитоплазмы сразу во внешнюю среду [18].

Поскольку микобактериальные эффлюксные помпы способствуют ЛУ, позволяя бактериям выживать, быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды, то ингибирование ЭП,

ведущее к накоплению антибактериальных препаратов внутри возбудителя, может стать важным потенцирующим компонентом противотуберкулезной терапии. В обзоре [19] подробно рассматриваются точки приложения и механизмы действия различных лекарственных средств, направленных на ингибирование ЭП бактерий. Наиболее изученным ингибитором ЭП (ИЭП) МБТ является верапамил – препарат из группы блокаторов кальциевых каналов, широко применяемый в терапевтической практике. Механизм действия верапамила осуществляется через его конкурентное связывание с активным сайтом трансмембранных белков семейства MATE, что приводит к ингибированию экспорта ряда ПТП у МБТ [20,21]. Было установлено, что верапамил взаимодействует с двумя типами транспортеров других семейств – MATE, DinF и NorM, общий эффект ингибирования активности помпы одинаковый [22].

В работах с клиническими штаммами, устойчивыми к изониазиду, рифампицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, бедаквилину, клофаземину показано, что комбинация каждого из этих ПТП с верапамилем приводит к снижению минимальной ингибирующей концентрации препаратов и реверсии лекарственной устойчивости возбудителя [23,20,24,25,26,27]. Отмечено, что включение верапамила в комбинированную химиотерапию было ассоциировано со снижением частоты рецидивов туберкулеза [28]. Верапамил способствует накоплению ПТП внутри МБТ и по эффективности превосходит такие ИЭП, как резерпин и хлорпромазин [29]. Исследования на животных моделях показали, что верапамил ускоряет элиминацию МБТ из инфицированных макрофагов, ингибирует рост и резистентность внутриклеточно расположенных МБТ, позволяет снизить дозировку ПТП и сократить продолжительность химиотерапии [23,28,24]. В другом экспериментальном исследовании продемонстрирована способность верапамила потенцировать бактерицидную активность бедаквилина, также было показано, что комбинированная терапия ассоциирована с меньшим числом лекарственно-устойчивых штаммов [30].

В последние годы в литературе появились указания, что ингибиторы протонных помп (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол)

являются аналогами верапамила по механизму регуляции работы ЭП [31,32,33]. Ингибиторы протонных помп (ИПП) хорошо зарекомендовали себя в клинической практике при лечении кислотозависимых заболеваний (язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагита и других), они обладают высокой эффективностью, имеют хороший профиль безопасности, их отличает невысокая стоимость.

ИПП содержат замещенные бензимидазольные кольца, которые вступают в реакцию с H⁺/K⁺ атфазой («протонный насос») в париетальных клетках желудка, ингибируя секрецию кислоты. Протонирование азота пиридина и бензимидазола приводит к образованию тетрациклического сульфаниламида, который ковалентно связывается с открытыми остатками цистеина в мишени. При этом протонирование происходит в периплазме бактерий перед связыванием образующейся тиоловой группы в канале эффлюксного насоса [34,35].

В исследовании M. Alexandra Lakea [33] было показано, что ИПП воздействуют на ЭП, подавляя отток рифампицина из МБТ даже при концентрации, намного (в 40-160 раз) ниже предельно допустимой концентрации препарата. Было подтверждено, что воздействие ИПП на ЭП было специфичным, а не связано с изменением жизнеспособности бактерий, влияющим на проницаемость клеточной стенки. ИПП подавляли рост МБТ внутри макрофагов, препятствовали развитию МЛУ МБТ аналогично верапамилу [31,32].

Исходя из представленных данных, следует, что добавление давно известных ИПП к стандартной противотуберкулезной терапии повышает бактерицидную активность в отношении МБТ с МЛУ. Комбинация ИПП и ПТТ представляет потенциальной синергетической комбинацией для лечения МЛУ-ТБ. Перепрофилирование существующих препаратов открывает перспективы для формирования новых схем химиотерапии без дополнительных финансовых затрат, необходимых для создания новых лекарственных средств. Поиск и изучение химических соединений, обладающих способностью ингибировать ЭП бактерий и восстанавливать лекарственную чувствительность, проводится в течение последних 20 лет. Практически все эти исследования были проведены на лабораторных штаммах *in vitro*, сведения об экспериментальных исследованиях немногочисленны. За все это время ни один ИЭП не был внедрен в клиническую практику, опыт применения этих препаратов для лечения пациентов туберкулезом весьма ограничен и противоречив. Так, нельзя не упомянуть сообщение о выявлении связи между использованием ИПП и развитием рецидива туберкулеза легких, остаются неизученными вопросы фармакокинетики и безопасности сочетания ПТТ и ИЭП [36,37,38,39,33,34,40].

Малочисленность представленных в литературе данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении. Неуклонный рост множественной лекарственной устойчивости МБТ; а также результаты исследований, выполненных *in vitro* и в условиях эксперимента,

свидетельствующих о возможности ИЭП, ИПП усиливать бактерицидную активность ключевых ПТТ, послужили предпосылками для применения нами ИПП для повышения результатов лечения МЛУ-ТБ.

Цель исследования – изучить эффективность лечения больных МЛУ туберкулезом при дополнительной терапии ингибитором протонной помпы в интенсивной фазе химиотерапии, включающей новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и линезолид.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение медицинской документации 302 больных с туберкулезом легких, находившихся на лечении в терапевтическом отделении ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ФГБУ «ННИИТ») в 2021-2022 году. Среди них были отобраны 77 пациентов последующим критериям: возраст старше 18 лет; наличие МЛУ либо пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) возбудителя; инфильтративная/диссеминированная форма туберкулеза легких, срок лечения в ФГБУ «ННИИТ» 4-5 месяцев; отсутствие ВИЧ-инфекции, других сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: основную группу (ОГ) составили 35 пациентов ТЛ с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые помимо ПТТ получили курс лечения ИПП. В группу сравнения (ГС) включено 42 пациента ТЛ без сопутствующей патологии ЖКТ, которым проводилась только ПТТ. Пациентам ОГ со второй недели на фоне полностью развернутой противотуберкулезной химиотерапии проводили лечение омепразолом по 1 капсуле (20 мг) два раза в сутки в течение 4 недель. Противотуберкулезную терапию пациентам ОГ, ГС проводили в интенсивной фазе по режимам химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Основой режимов химиотерапии, включавших пять-шесть противотуберкулезных препаратов, служила комбинация моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид, циклосерин.

Группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. В ОГ, ГС преобладали пациенты в возрасте до 50 лет ((28 (80%) и 40 (95,2%)), мужчин было 20(57,1%) и 24 (57,1%). В ОГ и ГС туберкулез легких был впервые выявлен у большинства ((22 (62,9%) и 29 (69%)) больных, рецидив заболевания – в 12 (34,3%) и в 13 (31%) случаях. У пациентов ОГ, ГС превалировал инфильтративный туберкулез ((26 (74,3%), 34 (81%)), реже диагностировали диссеминированный процесс ((9 (25,7%) и 8 (19%)). В ОГ, ГС у всех пациентов была обнаружена МЛУ МБТ; включая пре-ШЛУ в 11 (31,4%) и 8 (19%) случаях.

У всех пациентов ОГ (35 человек, 100%) установлена патология желудочно-кишечного тракта: у 32 – хронический гастрит, у 2 – хронический гастродуоденит, у 1 – хронический эзофагит. Сопутствующие заболевания выявлены у всех (100%) пациентов ОГ, ГС. Наиболее часто встречались хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, ги-

перитоническая болезнь, заболевания ЛОР-органов, различий между группами по спектру сопутствующих заболеваний, кроме патологии ЖКТ, не было.

Эффективность лечения в группах оценивалась на сроке получения 60 и 120 доз противотуберкулезных препаратов – точки контроля через 2 и 4 месяца. Критериями эффективности химиотерапии были: частота и сроки прекращения бактериовыделения методами микроскопии и посева на жидкие питательные среды с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960; динамика инволюции деструктивных изменений легочной ткани по рентгенологическим исследованиям.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли такие статистические показатели, как среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (m), стандартную ошибку средней (σ). При выполнении условий нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ), использовали критерий хи-квадрата с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) определяли как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе при разных условиях. Статистическую точность оценки наблюдаемой величины эффекта выражали с помощью 95%-ного доверительного интервала (ДИ 95%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При начале лечения симптомы туберкулезной интоксикации в ОГ и ГС выявлены с равной частотой (у 20 (57,1%) и у 23 (54,8%) пациентов, ($p = 0,8$)). Исчезновение признаков туберкулезной интоксикации является показателем угасания активности туберкулезного процесса, его обратного развития. В точке контроля через 4 месяца число пациентов с симптомами интоксикации в ОГ было значимо меньше, чем в ГС ((13/20 (65%) и 8/23(34,8%), ($p=0,07$)). При начале лечения в общем анализе крови повышение СОЭ зарегистрировано у равного числа пациентов ОГ и ГС: у 18 (51,4%) и у 14 (35%) ($p=0,11$) (таблица 1). На фоне лечения комбинацией ИПП и ПТТ в точке контроля через 4 месяца в ОГ отмечено значимое уменьшение доли пациентов с повышенными значениями СОЭ, а также снижение

уровня среднего значения показателя. В ГС в этот срок число лиц с повышением СОЭ и среднее значение показателя значимо не изменились. Анализ полученных данных показал, что использование ИПП в интенсивную фазу химиотерапии по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ позволило добиться положительной динамики заболевания.

Динамика бактериовыделения у пациентов обеих групп представлена в таблице 2. Бактериовыделение было зарегистрировано методом микроскопии почти у каждого третьего пациента ОГ и ГС (34,3% и 28,6%). В точке контроля через 2 месяца лечения КУМ перестали определяться у всех пациентов ОГ, имевших бактериовыделение до начала лечения. В группе сравнения в этот срок негативация мазка мокроты наблюдалась значимо реже – лишь в 50% случаев. В точке контроля через 4 месяца лечения у всех пациентов ОГ сохранялась отрицательная бактериоскопия мокроты. В этот срок в ГС КУМ перестали определяться бактериоскопическим методом у 11 из 12 (91,7%) пациентов, имевших бактериовыделение до начала лечения. Следует обратить внимание, что прекращение бактериовыделения в ОГ (в 100% случаев) произошло в ранние сроки, в течение первых двух месяцев лечения. В ГС сходный эффект лечения – негативация мокроты в 91,7% случаях – был достигнут на 2 месяца позднее, чем в ОГ.

По данным бактериологического метода бактериовыделение на старте химиотерапии в ОГ и ГС зарегистрировано в равном числе случаев (18 и 17). В точке контроля через 2 месяца в ОГ прекращение бактериовыделения наблюдалось значимо чаще, чем у лиц ГС. Лучшие темпы этого показателя в ОГ сохранялись и в дальнейшем. Так, в точке контроля через 4 месяца – прекращение бактериовыделения достигнуто в ОГ у 16/18 (88,9%) пациентов, что на 30,1% выше показателя в ГС (10/17 (58,8%) ($p = 0,06$)). Следует подчеркнуть, что в ОГ достигнутый эффект был не только лучше, но и отмечался в более ранние сроки (через 2 месяца лечения).

Рентгенологическое обследование показало преобладание распространенных деструктивных процессов в легких. В ОГ, ГС поражение в пределах одной доли легкого было отмечено у 7 (20%) и 10 (23,8%) человек; поражение в пределах двух долей легкого зарегистрировано у 7 (20%) и 4 (9,5%) человек, поражение свыше двух долей легкого наблюдали у 11 (31,4%) и 8 (19%) пациентов ($p = 0,62$).

Таблица 1

Динамика СОЭ крови пациентов ОГ и ГС

Table 1

Blood ESR changes in MG and CG patients

Показатель	При поступлении	Точка контроля Через 4 месяца лечения	P
	абс. %	абс. %	
Пациенты с повышением СОЭ в ОГ, n (%)	18 51,4	8 22,5	0,03
Пациенты с повышением СОЭ в ГС n (%)	14 35	10 25	0,47
Среднее значение СОЭ (ОГ), (мм/час)	33,5 ± 4,8	20,9±2,5	<0,01
Среднее значение СОЭ (ГС), (мм/час)	27,7 ± 4,1	19,7 ± 1,8	> 0,05

*ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Динамика бактериовыделения у больных групп ОГ, ГС

Table 2

Bacterial excretion dynamics in MG and CG patients

Группы	Число больных			
	Бактериоскопия (+) до лечения	Бактериоскопия (-) в точке контроля через 2 месяца лечения	Посев (Bactec) +до лечения	Посев (Bactec) – в точке контроля через 2 месяца лечения
	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %
ОГ	1234,3*	12100**	1851,4*	14 77,8**
p		0,057		0,04
ГС	12 28,6*	650**	1740,5*	7 41,2**

Примечание: * – доля (%) относительно всех больных в группе; ** – доля (%) относительно выборки с бактериовыделением. ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения

Ограниченные (1-2 сегмента) процессы в легких выявлены у 10 (28,6%) пациентов ОГ и у 20 (47,6%) человек ГС. Следует подчеркнуть, что у большинства больных ОГ и ГС преобладал экссудативный тип воспаления (26 (74,3%) и 30 (71,4%), продуктивный тип встречался реже (в 9 (25,7%) и в 12 (28,6%) случаях, соответственно, ($p = 0,8$)).

Инволюция воспалительных изменений в легочной паренхиме происходила успешнее в ОГ, чем в ГС. Так, в точке контроля через 4 месяца частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений установлено у 28/35 (80%) и лишь у 24/42 (57,1%) больных соответственно группам ($p=0,05$). В ОГ, ГС наличие полостей в легких зарегистрировано у 23/35 (65,7%) и 25/42 (59,5%) пациентов. Деструктивные изменения легочной ткани, характеризовались преимущественно, множественными полостными изменениями (чаще две полости распада мелких размеров) – у 13/23 (56,5%) больных ОГ и у 12/25 (48%) ГС ($p = 0,6$). Одиночные пневмониогенные полости, преимущественно, мелких и средних размеров встречались в ОГ и ГС также с равной частотой (10/23(42,5%) и 13/25 (52%) больных).

В точке контроля через 4 месяца лечения в ОГ отметили закрытие полостей распада у 15/23 (65,2%) пациентов, что на 29,2%, в 1,8 раза выше показателя в ГС (у 9/25 (36%), $\chi^2=3,3$; $p < 0,05$). К этому сроку в ОГ, ГС полости распада сохранялись у 8 и 16 пациентов. В ОГ по сравнению с ГС среди этих пациентов положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения размеров деструктивных изменений в легочной паренхиме отмечалась чаще (7/8 (87,5%) и 6/16 (37,5%), ($p = 0,03$)). Кроме того, в отличие от ОГ в ГС была зарегистрирована отрицательная рентгенологическая динамика – увеличение размеров полостей (у 8/16 (50%) пациентов). Отсутствие динамики сохранявшихся деструктивных изменений в ОГ и ГС зарегистрировали с равной частотой (1/8 (12,5%) и в 2/16 (12,5%)). То есть, ПТТ, дополненная курсом лечения ИПП, способствовала ускорению репаративных процессов в легочной паренхиме больных с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ.

Как показало исследование, из 35 пациентов ОГ ни у одного не было нежелательных реакций на прием ИПП, курс лечения препаратом хорошо сочетался

с современными режимами противотуберкулезной химиотерапии.

Итак, широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью требует применения дополнительных способов повышения эффективности лечения, включения перепрофилированных препаратов. Проведенное нами ретроспективное исследование является единственной во фтизиатрии клинической работой, посвященной изучению возможности повышения результатов лечения МЛУ-ТБ путем применения ИЭП. Продемонстрировано положительное влияние ингибитора протонной помпы на течение туберкулезного процесса у больных МЛУ-ТБ в интенсивной фазе режимов химиотерапии, включающих новые ПТП (бедаквилин, линезолид). Показана безопасность сочетания ИПП с современными схемами лечения МЛУ-ТБ. Установлено при терапии ИПП уменьшение выраженности клинических проявлений туберкулеза и сроков их купирования, повышение частоты закрытия полостей распада (на 29,2%) и прекращение бактериовыделения к 4 месяцу химиотерапии (на 30,1%).

Вероятно, такая позитивная динамика основного заболевания связана не только со свойством ИПП ингибировать экспорт противотуберкулезных препаратов у МБТ, приводя к их накоплению внутри МБТ, снижению минимальных ингибирующих концентраций ПТП, но и с его способностью активировать иммунокомпетентные клетки, макрофаги с возрастанием их бактерицидных свойств. Достигнутый эффект был обусловлен способностью ИПП потенцировать бактерицидную активность ПТП при лечении пациентов МЛУ-ТБ. Синергидный бактерицидный эффект совместного применения ИПП и ПТТ был описан ранее другими авторами при проведении исследований *in vitro* и в условиях эксперимента [19, 21, 22]. Полученные нами данные не только согласуются, но дополняют и расширяют эти исследования.

Малочисленность представленных в литературе данных диктует необходимость изучения подходов к разработке комбинированной терапии МЛУ-ТБ, учитывающей молекулярные механизмы лекарственной устойчивости. Требуется проспективные

дальнейшие исследования, чтобы подтвердить возможность ИПП путем ингибирования ЭП «восстановить» активность ключевых ПТП и ответить на актуальные для клинициста вопросы: снижает ли применение ИПП риск развития туберкулеза и может ли дополнительно применение ИПП сократить сроки лечения туберкулеза, уменьшить появление штаммов с лекарственной устойчивостью?

Выводы

1. Применение ингибитора протонной помпы в интенсивной фазе режимов химиотерапии, включающих новые ПТП (бедаквилин, линезолид), у пациентов МЛУ-ТБ способствует повышению частоты закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения (к 4 месяцу на 29,2% и 30,1%, соответственно); а также ликвидации клинических проявлений заболевания.

2. Показана безопасность сочетания ИПП с современными схемами лечения пациентов МЛУ-ТБ.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., [и др.]. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – № 101 (2). – С.8–12. [Vasil'eva IA, Samojlova AG, Zimina VN, et al. Himioterapiya tuberkuleza v Rossii – istoriya prodolzhaetsya [Tuberculosis chemotherapy in Russia – the story continues]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2023; 101 (2): 8–12. (In Russ.)]. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
2. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Перегудова А.Б. Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С.87–93. [Kukurika AV, Veselova EI, Peregudova AB. Geneticheskie aspekty lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij tuberkuleza k novym preparatam s protivotuberkuleznoj aktivnost'yu [Genetic aspects of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to new drugs with anti-tuberculosis activity] *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2023; 101 (4): 87–93 (In Russ.)]. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93
3. Можокина ГН, Самойлова АГ, Абрамченко АВ, [и др.]. Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, №1. – С.72–81. [Mozhokina GN, Samojlova AG, Abramchenko AV, et al. Strategiya «terapii hozayina» pri tuberkuleze; Znachenie interferona-gamma v patogeneze iterapii tuberkuleznoj infekcii [The strategy of “host therapy” in tuberculosis; The importance of interferon-gamma in the pathogenesis and therapy of tuberculosis infection]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2024; 102 (1): 72–81. (In Russ.)]. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81
4. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., [и др.]. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, №3. – С.27–36. [Andreevskaya SN, Larionova EE, Kiseleva EA, et al. Sravnitel'naya molekulyarno-geneticheskaya harakteristika kul'tur *Mycobacterium tuberculosis*, vydelennyh v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii v 1998–2003 i 2016–2021 godah [Comparative molecular and genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* cultures isolated in the European part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2023; 101 (3): 27–36]. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36
5. Swain SS, Sharma D, Hussain T, Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1): 1651–1663.
6. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13 (1): 42–51.
7. Marquez B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. *Biochimie*. 2005; 87: 1137–1147.
8. Tegos GP, Haynes M, Strouse JJ, et al. Microbial Efflux Pump Inhibition: Tactics and Strategies. *Curr Pharm Des*. 2011; 17 (13): 1291–1302. DOI: 10.2174/138161211795703726
9. Saier MH Jr. A Functional-Phylogenetic Classification System for Transmembrane Solute Transporters. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000; 64 (2): 354–411. DOI: 10.1128/MMBR.64.2.354-411.2000
10. Bapna A, Federici L, Venter H, et al. Two proton translocation pathways in a secondary active multidrug transporter. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2007; 12: 197–209.
11. Braibant M, Gilot P, Content J. The ATP binding cassette (ABC) transport systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol Rev*. 2000; 24 (4): 449–467.
12. Grzegorzewicz AE, Pham H, Gundi V, et al. Inhibition of mycolic acid transport across the *Mycobacterium tuberculosis* plasma membrane. *Nat Chem Biol*. 2012; 8: 334–341.
13. Lingjun Z, Wang J, Wang L, Qin C. The correlation of drug resistance and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biosaf Health*. 2020; 2 (1): 18–24.
14. Mazurkiewicz P, Poelarends GJ, Driessen AJ, Konings WN. Facilitated drug influx by an energy-uncoupled secondary multidrug transporter. *J Biol Chem*. 2004; 279: 103–108.
15. Melly G, Purdy GE. MmpL Proteins in physiology and pathogenesis of *M tuberculosis*. *Microorganisms*. 2019; 7 (3): 70. DOI:10.3390/microorganisms7030070
16. Rodríguez JE, Ramírez A, Salas L, et al. Transcription of genes involved in sulfolipid and polyacyltrehalose biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis* in experimental latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58378. DOI:10.1371/journal.pone.0058378
17. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian J Med Res*. 2019; 149 (2): 129–145.
18. Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A. Structures of the multidrug exporter AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. *Nature*. 2011; 480: 565–569. DOI: 10.1038/nature10641
19. Фелькер И.Г., Гордеева Е.И., Ставицкая Н.В., [и др.]. Перспективы и препятствия для клинического применения ингибиторов эффлюксных помп *Mycobacterium tuberculosis*. Биологические мембраны. – 2021. – Т.38, №5. – С. 317–339. [Fel'ker IG, Gordeeva EI, Stavickaya

- NV, et al. Perspektivy i prepyatstviya dlya klinicheskogo primeneniya inhibitorov efflyuksnyh pomp Mycobacterium tuberculosis [Prospects and obstacles for the clinical use of Mycobacterium tuberculosis efflux pump inhibitors]. *Biologicheskie membrany* [Biological membranes]. 2021; 38 (5): 317–339. (In Russ.). DOI:10.31857/S0233475521050054
20. Gupta S, Cohen KA, Winglee K, et al. Efflux inhibition with verapamil potentiates bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (1): 574–576.
 21. Singh M, Jadaun GP, Srivastava K, et al. Effect of efflux pump inhibitors on drug susceptibility of ofloxacin resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Indian J Med Res*. 2011; 133 (5): 535–540.
 22. Radchenko M, Symersky J, Nie R, Lu M. Structural basis for the blockade of MATE multidrug efflux pumps. *Nat Commun*. 2015; 6: 7995. DOI:10.1038/ncomms8995
 23. Adams KN, Szumowski JD, Ramakrishnan L. Verapamil and its metabolite norverapamil, inhibit macrophage-induced, bacterial efflux pump-mediated tolerance to multiple anti-tubercular drugs. *J Infect Dis*. 2014; 210 (3): 456–466.
 24. Gupta S, Tyagi S, Almeida DV, et al. Acceleration of tuberculosis treatment by adjunctive therapy with verapamil as an efflux inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (5): 600–607.
 25. Li G, Zhang J, Guo Q, et al. Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015; 68 (7): 431–435 (2015). DOI: 10.1038/ja.2015.9
 26. Machado D, Couto I, Perdigo J, Rodrigues L, Portugal I, et al. Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e34538. DOI: 10.1371/journal.pone.0034538
 27. Singh K, Kumar M, Pavadai E, et al. Synthesis of new verapamil analogues and their evaluation in combination with rifampicin against Mycobacterium tuberculosis and molecular docking studies in the binding site of efflux protein Rv1258c. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24 (14): 2985–2990.
 28. Adams KN, Takaki K, Connolly LE, et al. Drug tolerance in replicating mycobacteria mediated by a macrophage-induced efflux mechanism. *Cell*. 2011; 145 (1): 39–53.
 29. Roy SK, Pahwa S, Nandanwar H, Jachak SM. Phenylpropanoids of *Alpinia galanga* as efflux pump inhibitors in Mycobacterium smegmatis mc2 155. *Fitoterapia*. 2012; 83 (7): 1248–1255.
 30. Gupta S, Tyagi S, Bishai WR. Verapamil increases the bactericidal activity of bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in a mouse model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (1): 673–676.
 31. Jones RM, Adams KN, Eldesouky HE, Sherman DR. The evolving biology of Mycobacterium tuberculosis drug resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1027394.
 32. Kim RD, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: Prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1066–1074.
 33. Lakea MA, Adams KN, Nied F, et al. The human proton pump inhibitors inhibit Mycobacterium tuberculosis rifampicin efflux and macrophage-induced rifampicin tolerance. *Microbiology*. 2023; 120 (7): 1–10, e2215512120. DOI: 10.1073/pnas.2215512120
 34. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003; 63: 2739–2754.
 35. Rybniker J, et al. Lansoprazole is an antituberculous prodrug targeting cytochrome bc1. *Nat Commun*. 2015; 6: 7659.
 36. Fan WC et al. Increased risk of pulmonary tuberculosis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20: 265–270.
 37. Hsu WH et al. Acid suppressive agents and risk of Mycobacterium tuberculosis: Case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 91.
 38. Ishizaki T, Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 27–36.
 39. Kamiya C, et al. Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype. *J Pharmacol Sci*. 2019; 139: 361–366.
 40. Song HJ, Park H, Park S, Kwon J-W. The association between proton pump inhibitor use and the risk of tuberculosis: A case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019; 28: 830–839.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ

МЕНТЮКОВА-СУЗДАЛЬЦЕВА ИРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0008-0259-5286, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81а. E-mail: i.suzdalceva@nsk-niit.ru
ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81а. E-mail: us-nniit@mail.ru

Реферат. Введение. Диссеминированные процессы в легких включают более двухсот заболеваний и синдромов, сходных в клинических, рентгенологических и лабораторных проявлениях, что является основной причиной сложности дифференциальной диагностики. В большинстве случаев патогистологическое исследование играет ключевую роль для постановки правильного диагноза. **Цель исследования** – анализ современного состояния проблемы диагностики диссеминированных процессов в легких на примере опыта работы противотуберкулезного стационара, и оценка алгоритма дифференциальной диагностики легочной диссеминации, проведенной с помощью гистологических методов. **Материал и методы.** Результаты патогистологического исследования (156 клинических случаев) были получены на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза за период 2022-2023 годов. Диагностическим материалом являлись биопсийные тканевые образцы. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону или по Вейгерту-Ван-Гизону, по Цилю-Нильсену, Грокотту, Перлсу. **Результаты и их обсуждение.** В исследовании представлен анализ случаев дифференциальной диагностики диссеминированных заболеваний легких неясной этиологии, приведены клинические примеры патогистологического исследования биопсийного материала пациентов стационара. Чаще всего при наличии гранулематозных процессов подтверждался предварительный диагноз «туберкулез легких», следующими по частоте встречаемости оказались хронические неспецифические заболевания легких, на третьем месте оказался саркоидоз. **Выводы.** Диагностика диссеминированных процессов в легких с помощью анализа гистологического материала, полученного посредством чрезбронхиальной биопсии легкого, диагностической торакотомии, медиастиноскопии или видеоторакоскопии, является наиболее точной и позволяет быстро установить природу диссеминации. Основной алгоритм оценки морфологической картины включает определение типа воспаления и последующего уточнения вида возбудителя с использованием дополнительных окрасок.

Ключевые слова: диссеминированные процессы в легких, дифференциальная диагностика, биопсия, гистологическая окраска.

Для ссылки: Ментюкова-Суздальцева И.Ю., Турсунова Н.В. Клиническая значимость патогистологического исследования при проведении дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.38–48. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).38-48.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF A HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DISSEMINATED PROCESSES IN LUNGS

MENTYUKOVA-SUZDALTSEVA IRINA YU., ORCID ID: 0009-0008-0259-5286, Pathologist, Head of the Pathology Unit, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia.
E-mail: i.suzdalceva@nsk-niit.ru

TURSUANOVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-3051-2632, Cand. sc. biol., Leading Researcher, Scientific and Organizing Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia.
E-mail: us-nniit@mail.ru

Abstract. Introduction. Disseminated processes in the lungs include more than two hundred diseases and syndromes, similar in clinical, radiological and laboratory manifestations, which is the main reason for the difficulty of differential diagnosis. In most cases, histopathological examination plays a key role in making the correct diagnosis. **Aim** is to analyze the current state of the problem of diagnosing disseminated processes in lungs exemplified by the experience of an anti-tuberculosis hospital and assess the algorithm for the differential diagnosis of pulmonary dissemination using histological methods. **Materials and Methods.** Histopathological findings (156 clinical cases) were obtained at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute for the period of 2022-2023. The diagnostic material was biopsy tissue samples. Sections were stained with hematoxylin-eosin by the methods of Van Gieson or Weigert-Van Gieson, Ziehl-Neelsen, Grocott, and Perls. **Results and Discussion.** The study presents an analysis of cases of differential diagnosis of disseminated lung diseases of unknown etiology and provides the clinical examples of histopathological examination of biopsy material from hospital inpatients. Most often, in the presence of granulomatous processes, the preliminary diagnosis of pulmonary tuberculosis was confirmed. The second place in frequency was taken by chronic nonspecific pulmonary diseases (about ¼ of the total number of patients, which can be explained by their significant prevalence among the population). Chronic infections of fungal etiology were found in the samples, especially in immunosuppressed individuals. **Conclusions.** Diagnosis of disseminated processes in the lungs using analysis of histological material obtained through transbronchial lung biopsy, diagnostic thoracotomy, mediastinoscopy, or video-assisted

thoracoscopy is the most accurate and allows the medical professional to quickly identify the nature of dissemination. The main morphological assessing algorithm includes the identification of inflammation and the subsequent clarification of the type of pathogen, using additional stains.

Keywords: disseminated processes in lungs, differential diagnosis, biopsy, histological staining.

For reference: Mentyukova-Suzdaltseva IYu, Tursunova NV. Clinical significance of a histopathological examination in the differential diagnosis of disseminated processes in lungs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(5): 38-48. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(5).38-48.

Введение. Диссеминированные процессы в легких представляют собой клинико-рентгенологический симптомокомплекс множественных узелково-сетчатых изменений легочной паренхимы, включающий более двухсот заболеваний и синдромов, различных по этиологии и патогенезу, но сходных в клинических, рентгенологических и лабораторных проявлениях, что является основной причиной сложности дифференциальной диагностики [1-3]. В то же время многие заболевания этой группы имеют определенную специфику, и в большинстве случаев патогистологическое исследование биоптата играет ключевую роль для постановки правильного диагноза.

По морфологическому критерию диссеминированные процессы в легких можно разделить на три основные группы: интерстициальные болезни легких, диссеминации опухолевой природы и болезни накопления [4].

Интерстициальные болезни легких характеризуются воспалительными поражениями альвеол, дистальных бронхов и капилляров легких, сопровождающимися образованием гранулем и/или фиброобразованием, инфекционной (туберкулез, микобактериоз, сифилис, лепра, бруцеллез, иерсиниоз, микоз и др.) и неинфекционной (саркоидоз, пневмоконйоз, повреждение инородными телами) этиологии; могут быть следствием системных поражений соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Чердж-Стросса, синдром Гудпасчура) [5-10].

Доброкачественные новообразования легких могут происходить из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиол, бронхиальных слизистых желез и легочных альвеол (полипы, аденомы, папилломы, цилиндры и др.), из нейроэктодермальных структур (невриномы (шванномы), нейрофибромы), мезодермальных тканей (хондромы, фибромы, гемангиомы, лейомиомы, лимфангиомы). Злокачественные процессы в легких развиваются из желез и слизистой оболочки легочной ткани и бронхов, межальвеолярных перегородок, стенок кровеносных сосудов, лимфоидной ткани, могут быть первичными опухолями (бронхиоло-альвеолярный рак, карциноматоз легких, лимфангиолейомиоматоз легких, лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина)) или вторичными проявлениями онкологического процесса в другом органе [11].

Болезни накопления возникают при отложении в альвеолах веществ липо- и гликопротеидной природы (альвеолярный протеиноз, первичный амилоидоз легких), кристаллов трифосфатов, карбоната кальция, магния, костных элементов (альвеолярный микролитиаз, остеопластическая пневмопатия),

солей железа (гемосидероз), как следствие иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены (гиперсенситивный пневмонит). Альвеолярный микролитиаз чаще всего является следствием перенесенного воспалительного заболевания, когда накапливающийся в альвеолах экссудат с высоким содержанием протеинов кристаллизуется, становится недоступен элиминации макрофагальной системой легкого и остается в просвете альвеол в виде мелких слоистых телец. Гемосидероз легких характеризуется усиленным отложением пигмента гемосидерина в альвеолах и строме легких вследствие частых легочных кровоизлияний, возникающих из-за гемолиза эритроцитов на фоне хронической легочной гипертензии или тромбоцитопенической пурпуры и васкулитов [9,12].

В структуре диссеминированных процессов в легких на долю туберкулеза приходится наибольшее количество (около 35%) всех случаев, саркоидоз – более 25%, пневмоконйоза и карциноматоза – более 10%, идиопатических интерстициальных пневмоний – около 10%. Остальные заболевания легких с синдромом легочной диссеминации составляют вместе около 20%, некоторые из них относятся к орфанным заболеваниям [1]. Актуальность проблемы определяется, с одной стороны, высокой частотой встречаемости диссеминированного туберкулеза, причем при впервые выявленном туберкулезном процессе доля диссеминированных форм составляет более 30%. С другой стороны, имеет место риск гипердиагностики туберкулеза с последующим назначением специфической терапии, что приводит к отрицательно динамике недовыявленного заболевания и развитию осложнений.

Цель исследования – анализ современного состояния проблемы диагностики диссеминированных процессов в легких на примере опыта работы противотуберкулезного стационара и оценка алгоритма дифференциальной диагностики легочной диссеминации, проведенной с помощью гистологических методов.

Материалы и методы. Результаты патогистологического исследования (156 клинических случаев) были получены на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза за период 2022-2023 гг., обследовались пациенты из регионов Сибири и Дальнего Востока. Предварительный диагноз учреждений, направивших пациентов на дообследование, чаще всего содержал дифференциально-диагностический ряд, включавший туберкулез органов дыхания, саркоидоз легких и первичное или вторичное злокачественное новообразование легких. Большинство пациентов не предъявляло жалоб, процесс был выявлен при проведении профилактического осмотра. Диагностическим мате-

риалом являлись биопсийные тканевые образцы. В начальном периоде сохранялся приоритет за эндоскопическими методами (трансбронхиальная биопсия, криобиопсия легкого, трансторакальная биопсия – открытая и при проведении видеоассистированной торакокопии легкого). Выбор метода определялся конкретной клинической ситуацией, размерами и расположением патологического процесса. Оперативное вмешательство выполнялось в случае недостаточной информативности эндоскопических методов. Оптимальный набор тканевых образцов составлял не менее 3-4.

Материал фиксировался забуференным формалином в течении 12-24 часов, обезжизивался с использованием изопропилового спирта в нарастающих концентрациях и пропитывался парафином. Толщина срезов микропрепаратов составляла 3-5 мкм. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином. Для выявления кислотоустойчивых бактерий использовали окраску по Цилю-Нильсену (карболовый фуксин Циля с последующей обработкой срезов концентрированной соляной кислотой и докраскиванием 1% метиленовым синим). Для выявления мицелия грибов использовали окраску по Грокотту. Для оценки выраженности фиброзных изменений использовали окраску по Ван-Гизону или по Вейгерту-Ван-Гизону. Для выявления гемосидерина использовали окраску по Перлсу. От пациентов были получены письменные информированные согласия на публикацию описания представленных клинических случаев.

Результаты исследований. Анализ образцов биопсий показал преимущественную встречаемость туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких (49,4 и 23,7%, соответственно), а также саркоидоза (11,5%). Злокачественные новообразования, пневмосклероз и неспецифические пневмонии составили 3,8-5,1% от числа пациентов, остальные нозологические формы были достаточно редкими (см. таблица 1).

В большинстве рассмотренных случаев при наличии гранулематозных процессов подтвердился предварительный диагноз «туберкулез легких». При туберкулезе обычно поражаются дольковые структуры, гранулемы локализуются обычно бронхиолоцентрично; в прилежащих к гранулемам бронхах и бронхиолах диагностируется продуктивный перибронхит и неспецифический эндобронхит с лимфоидной инфильтрацией слоев стенок бронхов. Гранулемы (некротические, милиарные некротические, зажившие фиброзированные, туберкуломы) окружены большим скоплением лимфоидных клеток, макрофагов, эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангханса (рис. 1).

Крайне сложной проблемой, даже с учетом морфологического исследования, остается дифференциальная диагностика туберкулеза, микобактериоза и саркоидоза [13,14]. Достоверные критерии отличия этих патологических процессов неопределенны, идентичность патогенетических механизмов формирования клеточных агрегатов и их одинаковый клеточный состав, особенно на ранних этапах, нередко приводит к заблуждению и неверной трактовке.

Микобактериозный гранулематоз мало отличается от туберкулеза: выявляются эпителиоидно-клеточные некротические, гистиоцитарные гранулемы, гранулемы, состоящие из пенистых, зернистых макрофагов. Число клеток Пирогова-Лангханса и интенсивность некроза варьируют, микобактерий немного. В отличие от возбудителя туберкулеза нетуберкулезные микобактерии могут быть обнаружены в макрофагах при использовании окраски на кислотоустойчивость [15].

Гранулемы при туберкулезе и саркоидозе на начальных этапах формирования не различаются по размеру, форме, клеточному составу. При некротизирующем саркоидном гранулематозе гранулемы располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока в легких и в среднем слое мелких ветвей легочной артерии и вен [8,9]. Локализация

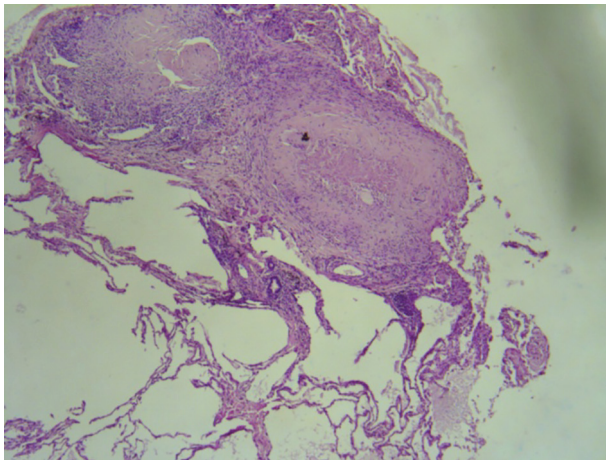
Таблица 1
Нозологические формы, выявленные гистологическими методами при дифференциальной диагностике биопсийного материала

Table 1

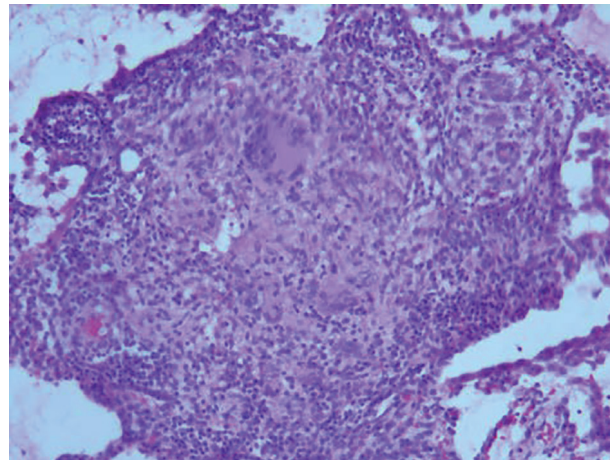
Specific diseases identified by histological methods in the differential diagnosis of biopsy material

№	Нозологическая форма	Количество	
		абс.	%
1	Туберкулез легких	77	49,4%
2	Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)*	37	23,7%
3	Саркоидоз	18	11,5%
4	Злокачественные новообразования легких	8	5,1%
5	Пневмосклероз	7	4,9%
6	Неспецифические пневмонии	6	3,8%
7	Гиперсенситивный пневмонит	1	0,6%
8	Ангиолейомиоматоз	1	0,6%
9	Альвеолярный микролитиаз	1	0,6%
ВСЕГО		156	100%

* - хронические бронхиты различной этиологии, бронхолиты, бронхоэктатическая болезнь легких, бронхиальная астма, эмфизема



А



Б

Рис. 1. Классическая эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками и формирующимся казеозным некрозом. Окраска гематоксилин-эозин. А – зона казеозного некроза занимает более 50% очага воспаления, эпителиоидные клетки расположены вокруг него в виде частоккола, между ними единичные гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса и небольшое количество лимфоцитов, увеличение x 200. Б – некроз в виде очень небольшого фокуса в центре. Эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки оттесняются к периферическому отделу гранулемы. Вокруг них – широкий пояс лимфоцитов, увеличение x 400

Fig. 1. Classic epithelioid-cell granulomas with giant multinucleated cells and a developing caseous necrosis. Hematoxylin-eosin staining. A – caseous necrosis zone occupies more than 50% of the inflammation site, epithelioid cells are located around it as a palisade, between them there are single giant multinucleated Pirogov-Langhans cells and a small number of lymphocytes, magnification x 200. B – necrosis in the form of a very small focus in the center. Epithelioid and giant multinucleated cells are pushed to the peripheral part of the granuloma. Around them, there is a wide belt of lymphocytes, magnification x 400

саркоидных гранулем в стенке бронха зачастую сопровождается развитием хронического воспаления, что также ведет к неправильной интерпретации морфологической картины.

Клинические случаи №1-3 демонстрируют примеры гранулем, которые можно было трактовать как саркоидные, хотя при дальнейшем обследовании в гранулемном субстрате были выделены возбудители микобактериозов и туберкулеза (рисунки 2-4).

Случаи № 1 и 2. Пациентки, 56 и 45 лет, по данным мультиспиральной компьютерной томографии

(МСКТ) органов грудной клетки имели диагноз «диссеминация легочной ткани». Обеим пациенткам было проведено эндоскопическое обследование с последующим направлением материала на гистологический и бактериологический анализы. В полученных образцах легких были выявлены неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы, имитирующие гранулемы саркоидного типа (рис. 2 и 3).

В обоих случаях окраска образцов по Цилю-Нильсену и бактериологическое исследование показали наличие нетуберкулезных микобактерий.

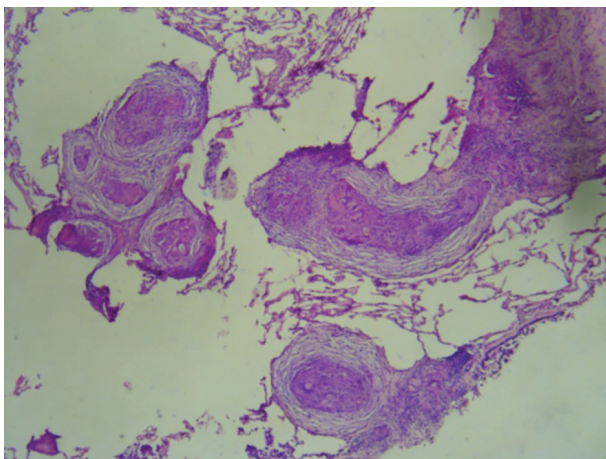


Рис. 2. Случай № 1. Гранулемы саркоидного типа в легком. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200.

Поставлен диагноз «микобактериоз»
Fig. 2. Case 1. Sarcoid-type granulomas in the lung. Hematoxylin-eosin staining, magnification x200. Diagnosed with mycobacterial infection

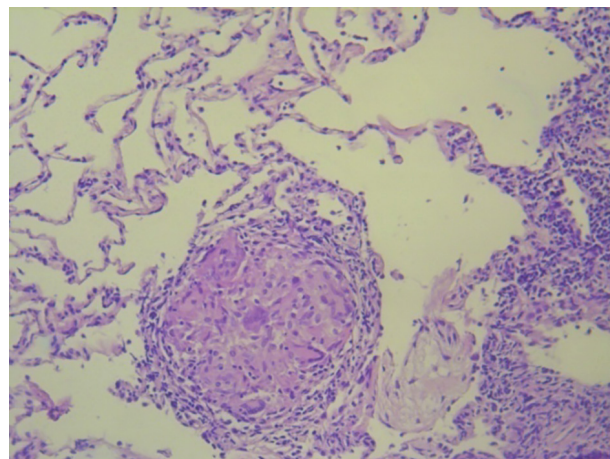


Рис. 3. Случай № 2. Гранулема саркоидного типа в стенке респираторной бронхиолы.

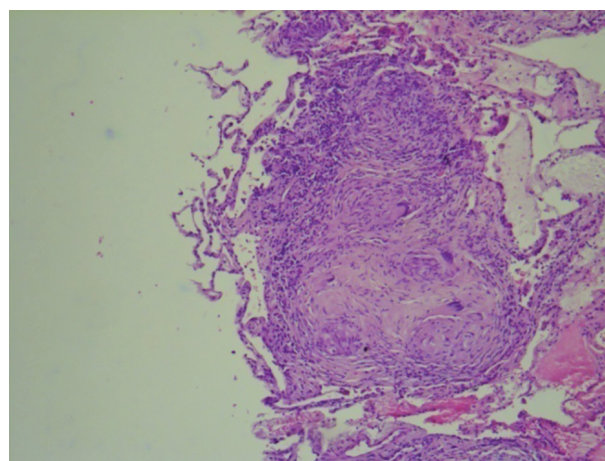
Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x400.
Поставлен диагноз «микобактериоз»
Fig. 3. Case 2. Sarcoid-type granuloma in the wall of the respiratory bronchiole. Hematoxylin-eosin staining, magnification x400. Diagnosed with mycobacterial infection

Случай № 3. Мужчина, 45 лет, с легочной диссеминацией (по данным МСКТ) был госпитализирован с целью проведения дифференциального диагноза между туберкулезом и саркоидозом. На исследование было направлено 3 фрагмента легкого. Наличие гранулем было выявлено во всех образцах, но при этом в двух фрагментах характер, размер, взаиморасположение гранулем имитировало саркоидоз (рис. 4 А, Б), и только наличие в третьем фрагменте классической казеифицирующей гранулемы позволили поставить правильный диагноз – туберкулез (рис. 4 В).

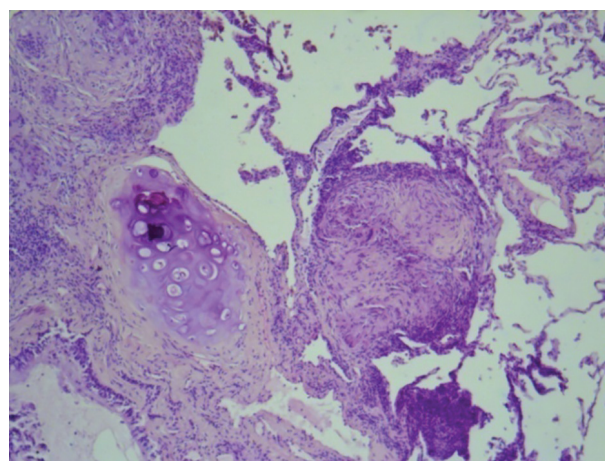
Случай № 4. Пациент был направлен в стационар для проведения дифференциального диагноза между туберкулезом и саркоидозом. При проведении МСКТ органов грудной клетки выявлены диссеминация легочной ткани и увеличение лимфатических узлов. При проведении бактериологических методов исследования микобактерии туберкулеза не обнаружены. Больному были выполнены криобиопсия легкого и трансбронхиальная биопсия лимфатического узла. В легком были выявлены очень мелкие эпителиодноклеточные гранулемы без некроза с гигантскими многоядерными клетками, которые на светооптическом уровне идентифицировать однозначно не удавалось. При этом, материал, полученный из бронхопюльмонального лимфатического узла, содержал классические гранулемы саркоидного типа: мелкие, четко очерченные, «штампованного» вида (рис. 5).

Высокая частота встречаемости хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) в нашем исследовании может объясняться их значительной распространенностью среди населения. Диагностированные ХНЗЛ условно разделили на две группы: встречающиеся достаточно часто заболевания, в основе которых лежит нарушение дренажной функции бронхов с частичной или полной их обструкцией (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь легких, бронхиальная астма, бронхиты курильщиков), и более редкие формы фиброзирующего альвеолита и пневмонита (хронический деформирующий бронхит, хронический обструктивный бронхит, бронхиолиты различные по этиологии). Нозологии характеризовались прогрессирующим воспалением, склонностью к хронизации, формированием гранулемных клеточных агрегатов с развитием фиброза и уменьшением жизненной емкости легких, имели длительно сохраняющиеся изменения в виде мелких очагов лимфогистиоцитарной инфильтрации по ходу бронхов после перенесенной ОРВИ, в том числе SARS-CoV-2. В некоторых случаях присутствовали хронические инфекции грибковой этиологии, особенно у лиц с подавленным иммунитетом (на фоне сахарного диабета, постоянного приема глюкокортикоидов, после трансплантации органов и др.).

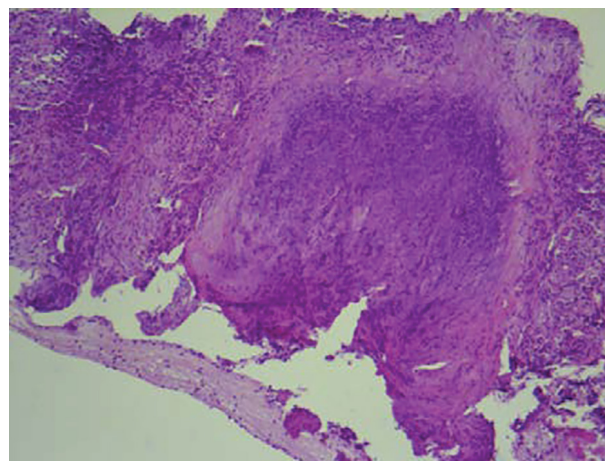
Особенностью течения вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-Cov2, являлся распространенный характер процесса, преимущественно с интерстициальной локализацией и развитием грубых фиброзных изменений с деформацией легочного рисунка, имитирующих фиброзный альвеолит (случай № 5, рис. 6).



А



Б



В

Рис. 4. Случай № 3. А, Б – гранулемы саркоидного типа в легком и в стенке бронха; В - казеифицирующая гранулема туберкулезного типа.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение х200.

Окончательный диагноз – «туберкулез».

Fig. 4. Case 3. А, В – sarcoid-type granulomas in the lung and in the bronchial wall; С – a tuberculosis-type caseifying granuloma. Hematoxylin-eosin staining, magnification x200. The final diagnosis was tuberculosis.

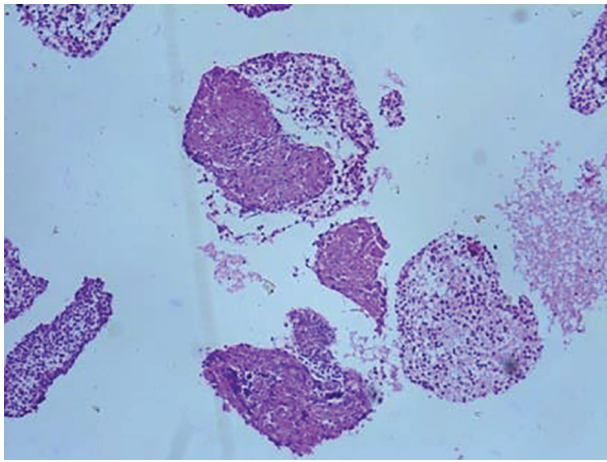


Рис. 5. Случай 4. Саркоидные гранулемы в лимфатическом узле, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200.
 Fig. 5. Case 4. Sarcoid granulomas in the lymph node, hematoxylin-eosin staining, magnification x200.

Случай № 5. Женщина, 33 года, после перенесенной двусторонней пневмонии. На флюорографии были выявлены очаги в легких, МСКТ органов грудной клетки показала с обеих сторон по всем полям множественные очаги, разной величины и интенсивности, в некоторых очагах видна деструкция (Рис. 6А). Морфологическое исследование криобиоптата легкого позволило идентифицировать характер, локализацию, протяженность воспалительного процесса, уточнить диагноз лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (рис. 6Б).

Гистологическое исследование биоптатов легкого абсолютно незаменимо при подозрении на опухолевые процессы, так как позволяет не только подтвердить наличие первичного или вторичного поражения легких злокачественным новообразованием, но и в большинстве случаев идентифицировать гистологическую форму опухоли. Приводим

примеры выявления злокачественных процессов в легких (клинические случаи № 6,7).

Случай № 6. Мужчина, 56 лет, в анамнезе ВИЧ, на МСКТ органов грудной клетки обнаружены инфильтративные изменения в S4 левого легкого и множественные очаги в прилежащей легочной ткани (рис. 7А). Исследование мокроты люминесцентной микроскопией и ПЦР – отрицательно, диаскинтест – положительный. Взят на диспансерный учет с диагнозом «Инфильтративный туберкулез S4 левого легкого», получил лечение по III РХТ (128 доз), но эффект отсутствовал. Больному была выполнена диагностическая биопсия с забором материала с правого и левого бронхов поэтапно. Морфологическая картина образцов имела идентичный характер, в биоптатах, взятых из стенки бронха, перегородок, плевры содержались метастазы умеренно-дифференцированной плоскоклеточной карциномы с двусторонним поражением легких без видимого первичного очага в легком (рис. 7 Б-Д). Диагноз вторичного злокачественного новообразования был верифицирован сразу после проведения криобиопсии легкого, что позволило перенаправить пациента в специализированное учреждение для дальнейшего лечения.

Случай № 7. Женщина, 18 лет, двусторонние изменения в легких были выявлены при профосмотре. Рентгенологически – хаотично расположенные множественные округлые образования с четкими ровными контурами, диаметром 2-10 мм, преимущественно прилежащие к сосудам. Без обсеменения. На МСКТ органов грудной клетки определялась картина легочной диссеминации (рис. 8А). После двух неудачных биопсий, не давших информативный материал, пациентке была проведена видеоассистированная минимально инвазивная операция (Video-assisted thoracic surgery, VATS), и гистологическое исследование образца позволило поставить правильный диагноз – гемангиоэндотелиома (рис. 8 Б-Д).

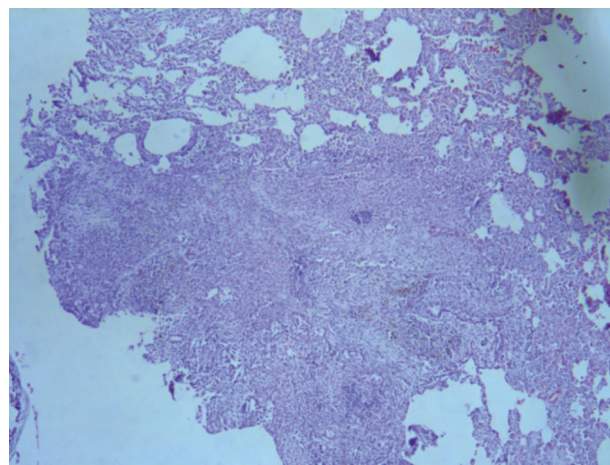
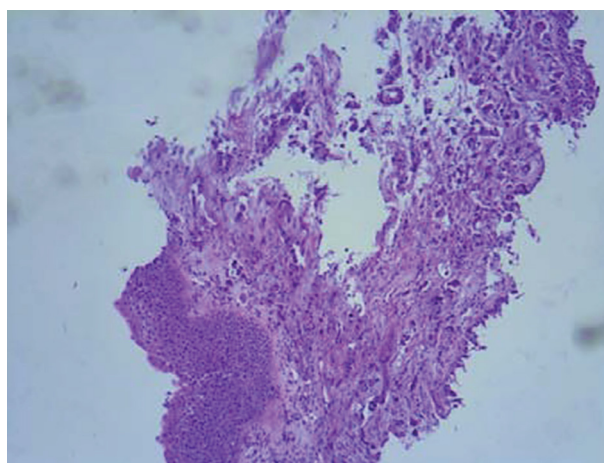


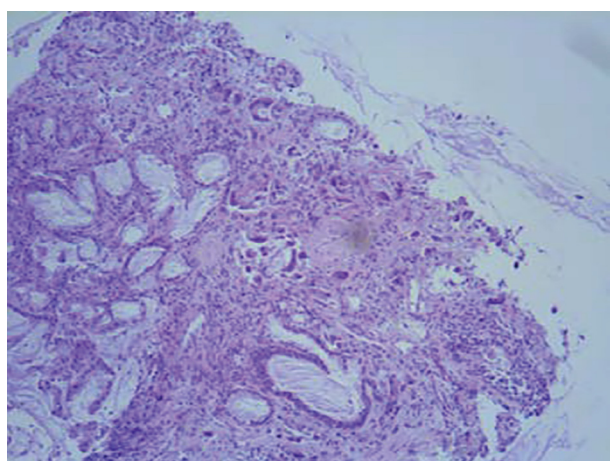
Рис. 6. Случай № 5. Лимфоцитарная интерстициальная пневмония: А. МСКТ органов грудной клетки, картина легочной диссеминации. Б. Гистологический препарат. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 200
 Fig. 6. Case 5. Lymphocytic interstitial pneumonia: A. Microslice spiral chest CT, the picture of pulmonary dissemination. B. Histological specimen. Hematoxylin-eosin staining, magnification x 200



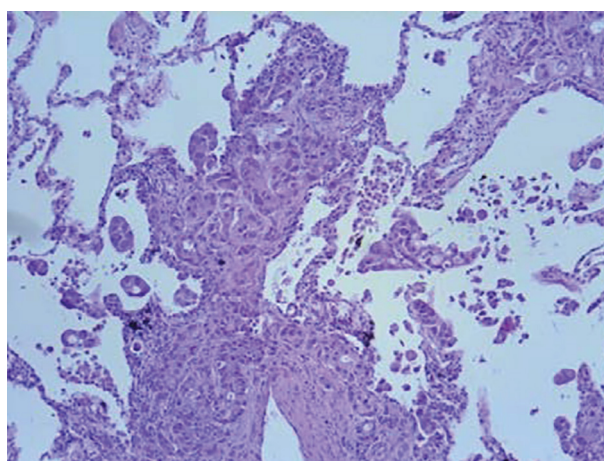
А



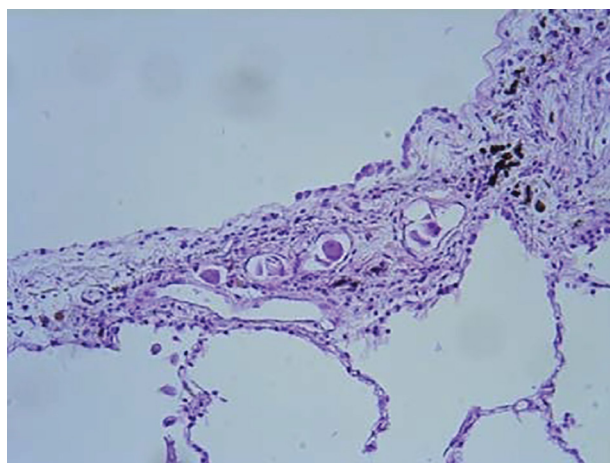
Б



В



Г

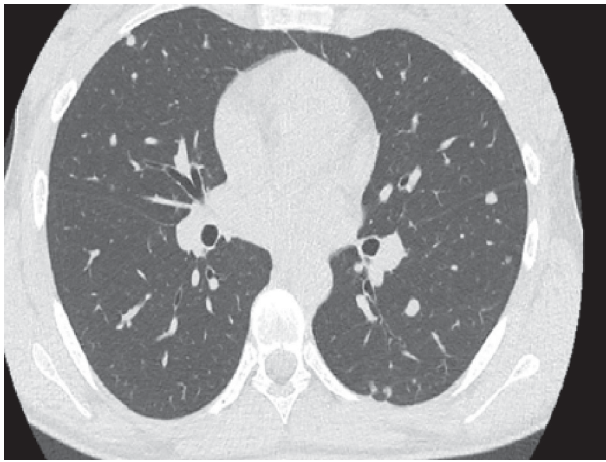


Д

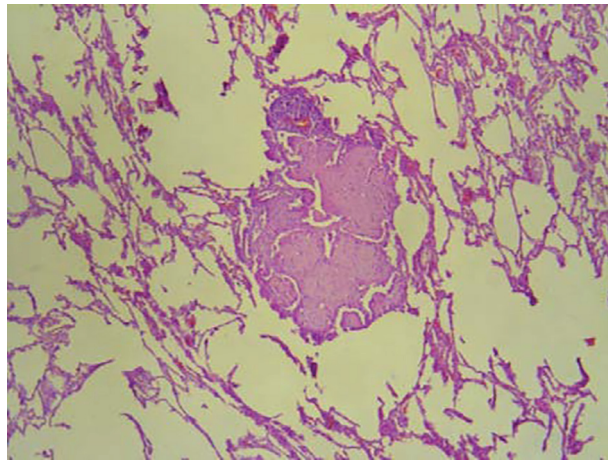
Рис. 7. Случай № 6. Дифференцированная плоскоклеточная карцинома: А – МСКТ органов грудной клетки пациента (инфильтративные изменения в S4 левого легкого, в прилежащей легочной ткани множественные очаги).

Б – стенка бронха с диффузно растущей опухолью, участок плоскоклеточной метаплазии эпителия, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100; В – инфильтрирующий рост опухоли в подслизистой оболочке бронха, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200; Г – участок опухоли с эндофитным, интрапаравазальным характером роста, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200; Д – опухолевые эмболы в просвете сосудов легких, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200

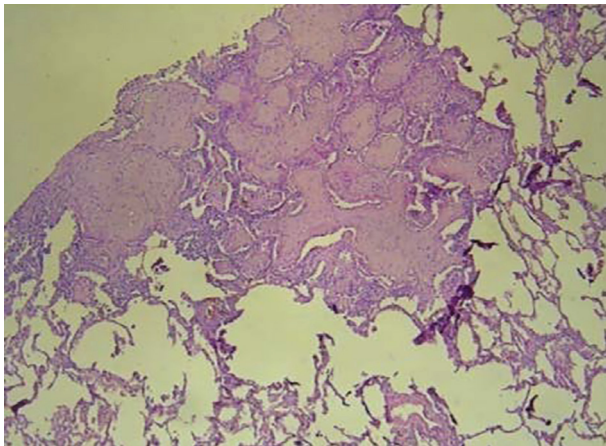
Fig. 7. Case 6. Differentiated squamous cell carcinoma: A – Multislice spiral chest CT of the patient (infiltrative changes in S4 of the left lung, multiple foci in the adjacent lung tissue). B – bronchial wall with a diffusely growing tumor, area of the squamous metaplasia of the epithelium, hematoxylin-eosin staining, magnification x100; C – infiltrating tumor growth in the submucosa of the bronchus, hematoxylin-eosin staining, magnification x200; D – area of the tumor with an endophytic, intraparasitiform growth pattern, hematoxylin-eosin staining, magnification x200; E – tumor emboli in the lumen of pulmonary vessels, hematoxylin-eosin staining, magnification x200



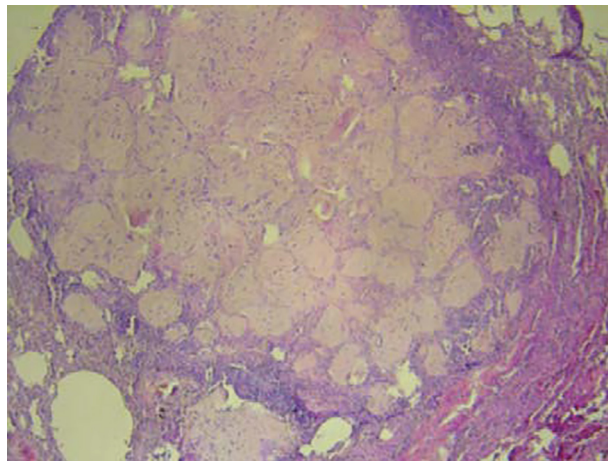
А



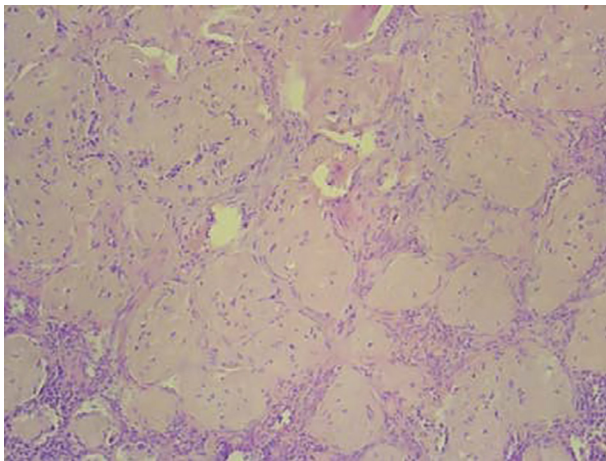
Б



В



Г



Д

Рис. 8. Случай № 7. Гемангиоэндотелиома легких: А – МСКТ органов грудной клетки, картина легочной диссеминации. Б, В – очаги эпителиоидной гемангиоэндотелиомы в виде полиповидных разрастаний в просвете альвеол малоклеточной гиалинизированной соединительной ткани, в которой расположены короткие цепочки крупных эпителиоидных клеток, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 200; Г, Д – тот же случай, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 400
 Fig. 8. Case 7. Hemangioendothelioma of the lungs: А – Multislice spiral chest CT, a picture of pulmonary dissemination. В, С – foci of epithelioid hemangioendothelioma in the form of polyp-like growths in the lumen of the alveoli of small-cell hyalinized connective tissue, in which short chains of large epithelioid cells are located, hematoxylin-eosin staining, magnification x 200; Г, Д – the same case, hematoxylin-eosin staining, magnification x 400.

Кроме биопсии легкого забор ткани из лимфатических узлов позволяет выявить наличие в регионарном узле метастаза опухоли. Обнаружение опухолевого поражения лимфатического узла позволяет приблизиться к детализации распространенности патологического процесса. При этом вполне достоверно можно определить гистологическую форму опухоли (рис. 9 А,Б).

К орфанным интерстициальным заболеваниям относится ангиолейомиоматоз, проявляющийся многоочаговой пролиферацией «LAM клеток» с об-

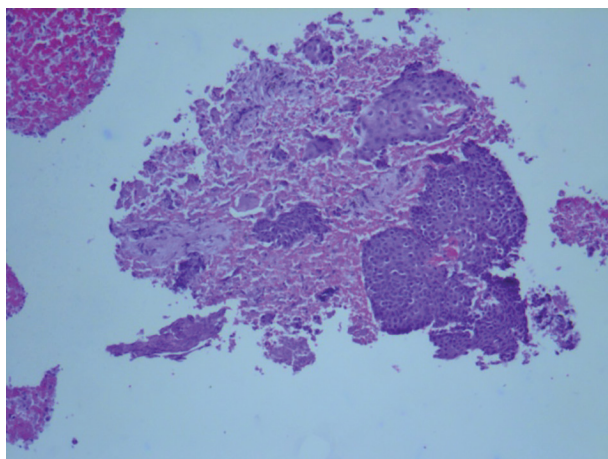
разованием гранул в стенках кровеносных и лимфатических сосудов легких [16]. В структуре патологических изменений присутствует специфический клеточный состав, включающий веретенообразные и эпителиоидные ЛАМ-клетки, тучные клетки, альвеолциты 2 типа и ЛАМ-ассоциированные фибробласты, которые образуют соединительнотканную строму, пронизанную лимфатическими и кровеносными сосудами. С учетом этих патоморфологических изменений диагноз не вызывает затруднений у морфолога (клинический случай № 8, рис. 10).

Случай № 8. Женщина, 60 лет, имела частые простудные заболевания, перенесла новую коронавирусную инфекцию. На МСКТ органов грудной клетки были обнаружены признаки инфильтративных сливных характера очагов паренхимы верхней доли правого легкого, зоны консолидации нижней доли (рис. 10А). Морфологическое исследование позволило исключить инфекционный характер заболевания и диагностировать ангиолейомиоматоз легкого (рис. 10Б).

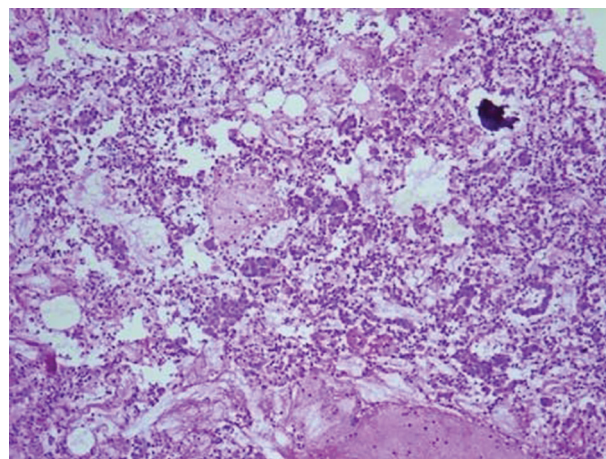
Системное заболевание соединительной ткани некротизирующий ангиит Вегенера (гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом) чаще всего манифестирует рецидивирующими носовыми кровотечениями, поражением почек и, в последнюю очередь, развитием некротических процессов в

легких. В большинстве случаев диагноз верифицируется после комплексного обследования в специализированных отделениях с использованием биопсии почек. Выявление нами данного процесса при исследовании операционного материала нужно считать скорее находкой, чем закономерностью (клинические случаи № 9 и 10, рис. 11).

Случаи № 9 и 10. Первая больная была госпитализирована по экстренным показаниям в неврологическое отделение с внутримозговым кровоизлиянием. Выявленные при обследовании изменения в легких расценивались как диссеминированный туберкулез. Вторая пациентка была направлена в стационар с подозрением на туберкулез легких, и диагноз был верифицирован после оперативного вмешательства. В обоих случаях морфологическая



А



Б

Рис. 9. Примеры метастазов злокачественных опухолей в лимфатических узлах. А – метастаз плоскоклеточной карциномы, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100. Б – метастазы аденокарциномы, окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200

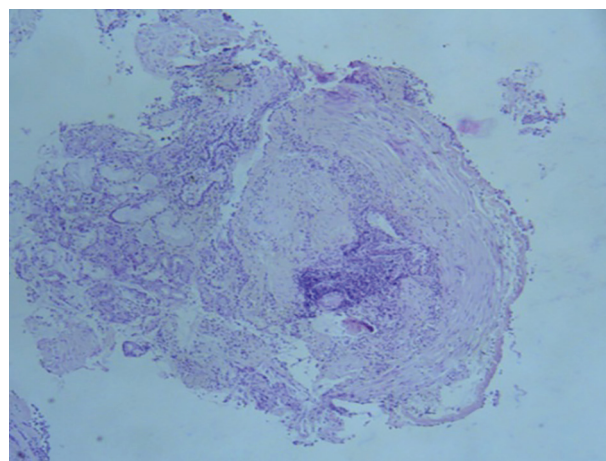
Fig. 9. Examples of malignant tumor metastases in lymph nodes

A – a metastasis of squamous cell carcinoma, hematoxylin-eosin staining, magnification x100

B – a metastasis of adenocarcinoma, hematoxylin-eosin staining, magnification x200



А

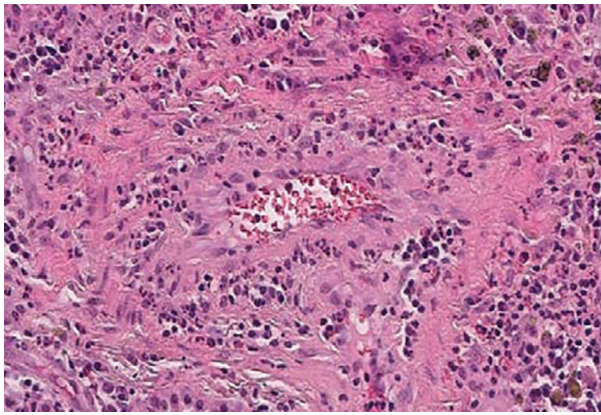


Б

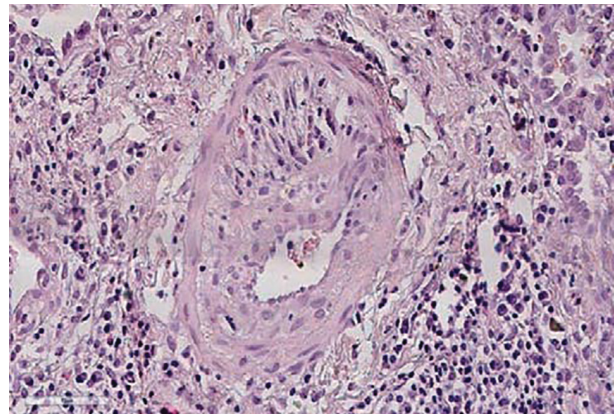
Рис. 10. Случай № 8. Ангиолейомиоматоз легкого: А - МСКТ органов грудной клетки, признаки инфильтративных очагов паренхимы верхней доли правого легкого; Б - гистологический препарат. Стенка сосуда резко утолщена за счет гипертрофии гладкомышечных волокон, признаки ангиолейомиоматоза легкого.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200

Fig. 10. Case 8. Angioleiomyomatosis of the lung: A – Multislice spiral chest CT, signs of infiltrative foci in the parenchyma of the upper lobe of the right lung; B – histological specimen. The vessel wall is sharply thickened due to hypertrophy of smooth muscle fibers, signs of pulmonary angioleiomyomatosis. Hematoxylin-eosin staining, magnification x200



А



Б

Рис. 11. Случаи № 9 и 10. Гранулематоз Вегенера: А, Б – некротизирующий ангиит, васкулит легочной артерии с инфильтрацией нейтрофилами (А), васкулит с частичной деструкцией средней оболочки артерии смешанноклеточным инфильтратом с распадом ядер части клеток инфильтрата и сужением просвета, окраска гематоксилин-эозин, увеличение х600

Fig. 11. Cases 9 and 10. Wegener's granulomatosis: А, В – necrotizing angitis, pulmonary artery vasculitis with infiltration by neutrophils (А), vasculitis with partial destruction of the middle tunic of the artery by a mixed cellular infiltrate with decay of the nuclei of some infiltrate cells and narrowing of the lumen, hematoxylin-eosin staining, magnification x600/

картина была идентична: поражения локализовались в стенках сосудов среднего и мелкого калибра в виде утолщения, расслоения мышечной оболочки, инфильтрации ее сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами, разрушением мышечной оболочки стенки, формировании гранулем с наличием гигантских многоядерных клеток. Некроз в легком сосудистого генеза носил имел неправильный «географический» вид, не имел пояса эпителиоидных клеток по контуру (рис. 11).

Основной алгоритм оценки морфологической картины при дифференциальной диагностике диссеминированных заболеваний легких заключается в определении наличия воспаления, последующего уточнения вида возбудителя с использованием дополнительных окрасок. Из гистохимических окрасок наиболее оправдывающими себя следует считать окраску по Цилю-Нильсену с докрасиванием метиленовым синим и окраску по Грокотту для выявления грибковой флоры. При наличии новообразования выбор антител для проведения иммуногистохимического исследования определяется морфологической формой опухоли. Одновременно необходимо проведение полного комплекса обследования для выявления первичного очага. При выявлении болезни накопления в случае неоднозначной интерпретации могут потребоваться дополнительные гистохимические окраски, такие как окраска по Перлсу при выявлении гемосидероза легких, окраска по Коссу при метастатическом обызвествлении, окраска Конго-красным для подтверждения амилоидоза.

Выводы. Целесообразность проведения гистологического исследования при дифференциальной диагностике патологических процессов в легких зависит от обоснованности назначения манипуляции, степени сложности процедуры получения диагностического материала, риска возникновения осложнений при проведении манипуляции, досто-

верности полученных результатов. Возможность морфологической верификации клинического диагноза значительно ускоряет процесс выбора адекватной схемы лечения.

Диагностика диссеминированных процессов в легких с помощью анализа гистологического материала, полученного посредством чрезбронхиальной биопсии легкого, диагностической торакотомии, медиастиноскопии или видеоторакоскопии, является наиболее точной и позволяет быстро установить природу диссеминации.

Основной алгоритм оценки морфологической картины включает: определение воспаления и последующего уточнения вида возбудителя с использованием дополнительных окрасок. Из гистохимических окрасок наиболее оправдывающими себя следует считать окраску по Цилю-Нильсену с докрасиванием метиленовым синим и окраску по Грокотту для выявления грибковой флоры. При наличии новообразования выбор антител для проведения иммуногистохимического исследования определяется морфологической формой опухоли. При выявлении болезней накопления в случае неоднозначной интерпретации могут потребоваться дополнительные гистохимические окраски – окраска по Перлсу (гемосидероз легких), окраска по Коссу (метастатическое обызвествление), окраска Конго-красным (амилоидоз).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бородулина Е.А. Яковлева Е.В. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты // Science & Innovations in Medicine. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 39–43. [Borodulina EA, Yakovleva EV. Disseminirovannyj tuberkulez legkih: sovremennye aspekty. [Disseminated pulmonary tuberculosis: modern aspects]. Science & Innovations in Medicine. 2017; 2 (6): 39–43. (In Russ.)].
2. Яблонский П.К., Старшинова А.А. 95 лет Санкт-Петербургскому институту фтизиопульмонологии: основные направления исследований за последние десятилетия по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С.72–78. [Yablonskij PK, Starshinova AA. 95 let Sankt-Peterburgskomu institutu ftiziopul'monologii: osnovnye napravleniya issledovanij za poslednie desyati letiya po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkuleza [95 years of the St. Petersburg Institute of Phthisiopulmonology: main areas of research over the past decades on the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 96 (12): 72–78. (In Russ.)].
3. Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, et. al. Interstitial lung diseases. In: Respiratory Epidemiology. ERS. 2014: 79–87. https://www.researchgate.net/publication/290520994_Interstitial_lung_diseases.
4. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 2 // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – № 1. – С.7–9. [Il'kovich MM. Interstitsial'nye zabolevaniya legkih: rassuzhdeniya na aktual'nyu temu: Chast' 2 [Interstitial lung diseases: considerations on a current topic: Part 2]. Consilium medicum; Prilozhenie: Bolezni organov dyhaniya [Consilium medicum; Application: Respiratory diseases]. 2014; 1: 7–9. (In Russ.)].
5. Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 3–4. – С.10–6. [Shostak NA, Klimenko AA, Kondrashov AA. Interstitsial'nye zabolevaniya legkih: klyucheveye misheni dlya terapii [Interstitial lung diseases: key targets for therapy]. Klinitsist [Clinician]. 2017; 11 (3–4): 10–6. (In Russ.)].
6. Быхалов Л.С., Смирнов А.В. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Вестник ВолГМУ. – 2014. – Вып.2, № 50. – С.27–31. [Byhalov LS, Smirnov AV. Patomorfologicheskie izmeneniya v legkih pri tuberkuleze na raznykh stadiyakh VICH-infekcii [Pathomorphological changes in the lungs in tuberculosis at different stages of HIV infection]. Vestnik VolgSMU [Bulletin of VolgSMU]. 2014; 2 (50): 27–31. (In Russ.)].
7. Саркоидоз. Клинические рекомендации. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 63 с. [Sarkoidoz: Klinicheskie rekomendacii [Sarcoidosis: Clinical guidelines]. Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation]. 2022; 63 p. (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/736_1
8. Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Burtseva SA, Berezovskii IuS, Lepekha LN. Necrotizing sarcoid granulomatosis. Russian Journal of Archive of Pathology. 2016; 78 (5): 45–49.
9. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть I) // Архив патологии. – Т.81, № 1. – С.65–70. [Samsonova MV, Chernyaev AL. Gistologicheskaya differentsial'naya diagnostika granulematoznykh boleznej legkih (chast' I). [Histological differential diagnosis of granulomatous lung diseases (part I)]. Arhiv patologii [Pathology Archive]. 2019; 81 (1): 65–70. (In Russ.)].
10. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №5. – С.604–611. [Trofimenko IN, Chernyak B. Porazheniya legkih pri sistemnykh zabolevaniyah soedinitel'noj tkani [Lung lesions in connective tissue diseases]. Pul'monologiya [Russian Pulmonology]. 2019; 29 (5): 604–611 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611
11. Стародубцев А.Л., Рагулин Ю.А., Курильчик А.А., [и др.]. Отдаленные результаты комбинированного лечения метастазов сарком опорно-двигательного аппарата в легких // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С.48–51. [Starodubcev AL, Ragulin YuA, Kuril'chik AA, et al. Otdalyonnye rezul'taty kombinirovannogo lecheniya metastazov sarkom oporno-dvigatel'nogo apparata v lyogkih [Long-term results of combined treatment of metastases of musculoskeletal sarcomas in the lungs]. Zlokachestvennye opuholi [Malignant tumors]. 2014; 3: 48–51. (In Russ.)].
12. Шалыга А.В., Мишин А.В., Козловская Т.В., [и др.]. Идиопатический гемосидероз легких (Синдром Целена-Геллерстдта) // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1. – С. 90–94. [Shalyga AV, Mishin AV, Kozlovskaya TV, et al. Idiopaticheskij gemosideroz legkih (Sindrom Celena-Gellersttdta) [Idiopathic pulmonary hemosiderosis (Zelen-Gellersttdt syndrome)]. [Health and environmental issues]. 2016; 1: 90–94. (In Russ.)].
13. Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Зайцева А.С., [и др.]. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога // Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, № 11. – С.26–31. [Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaytseva AS, et al. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs – diagnostic possibilities in the practice of the pulmonologist]. Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic archive]. 2019; 91 (11): 26–31. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000306
14. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., [и др.]. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза // Архив патологии. – 2014. – № 1. – С.27–31. [Dvorakovskaya IV, Majskaya MYU, Nasyrov RA, et al. Morfologicheskoe issledovanie v differentsial'noj diagnostike tuberkuleza i sarkoidoza [Morphological study in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis]. Arhiv patologii [Pathology Archive]. 2014; 1: 27–31. (In Russ.)].
15. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть II) // Архив патологии. – 2019. – №2. – С.59–65. [Samsonova MV, Chernyaev AL. Gistologicheskaya differentsial'naya diagnostika granulematoznykh boleznej legkih (chast' II). [Histological differential diagnosis of granulomatous lung diseases (part II)]. Arhiv patologii [Pathology Archive]. 2019; 81 (2): 59–65. (In Russ.)].
16. Половников И.В., Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г. Патоморфологическая характеристика лимфангиолейомиоматоза легких // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2023. – Т.12, № 4. – С.89–97. [Polovnikov IV, Yukina GYu, Suhorukova EG. Patomorfologicheskaya harakteristika limfangiolejomiomatoza legkih [Pathomorphological characteristics of pulmonary lymphangioliomyomatosis]. Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of Anatomy and Histopathology]. 2023; 12 (4): 89–97 (In Russ.)]. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-89-97

АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В РЕГИОНАХ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

МОРОЗОВ ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0001-4785-9483, аспирант, врач торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-79-06. E-mail: sodzo1868@gmail.com

ГРИЩЕНКО НИКОЛАЙ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0001-8730-743X, ПИИЦ Author ID 304381, докт. мед. наук, главный научный сотрудник, врач торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-79-06. E-mail: gng950@mail.ru

СКВОРЦОВ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0943-9266, ПИИЦ Author ID 752069, канд. мед. наук, врач торакальный хирург, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-79-06. E-mail: d.skvorcov@nsk-niit.ru

Реферат. Введение. Проблема рецидива туберкулеза легких как после консервативного, так и после хирургического лечения является одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии. Частота рецидивов туберкулеза органов дыхания является одним из показателей, характеризующих напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Поэтому проблема рецидивов наиболее актуальна на территориях, эпидемически неблагоприятных по туберкулезу, таких как Сибирский и Дальневосточный федеральный округа. **Цель исследования** – определение клинических детерминант рецидивов туберкулеза легких после радикального оперативного вмешательства в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. **Материалы и методы.** Всего проанализированы клинические случаи 122 пациентов, повторно оперированных на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза в период 2018-2022 гг. **Результаты и их обсуждение.** В изученной когорте больных клиническое излечение после хирургического лечения туберкулеза наступало у 58% больных, в 42% случаев, соответственно, развился рецидив. Доля рецидивов, развившихся в течение 5 лет после операции у анализируемой когорты пациентов, составила 65% случаев, от 5 до 10 лет – в два раза меньше. Преимущественным видом оперативного вмешательства (80% случаев), выполненного первоначально, являлась атипичная резекция. Нерационально подобранный объем оперативного вмешательства исходно привел к развитию рецидива. В ходе проведенного исследования установлено, что удельный вес сопутствующих иммунодефицитных состояний (ВИЧ-инфекции) представлен в 4% случаев. Положительный клинический успех достигнут преимущественно за счет повторных резекций при минимальном наличии послеоперационных осложнений (3% случаев). **Выводы.** Основными клиническими детерминантами развития рецидива туберкулеза у ранее оперированных больных являлись фиброзно-кавернозная форма туберкулеза, хроническая обструктивная болезнь лёгких в качестве сопутствующего заболевания, нерациональная тактика исходного хирургического вмешательства (недостаточный объем резекции), осложненное течение послеоперационного периода, неадекватная противотуберкулезная терапия, отрыв пациентов от лечения.

Ключевые слова: туберкулез, пострезекционные рецидивы, факторы риска.

Для ссылки: Морозов П.С., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А. Анализ причин пострезекционных рецидивов туберкулеза легких в регионах Сибири и Дальнего Востока // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.49–53. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).49-53.

INQUIRY INTO THE CAUSES OF THE POSTRESECTION RECURRENCES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN SIBERIA AND THE FAR EAST

MOROZOV PAVEL S., ORCID ID: 0009-0001-4785-9483, Postgraduate Student, Thoracic Surgeon, Department of Tuberculosis & Pulmonary Surgery, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: sodzo1868@gmail.com

GRISCHENKO NIKOLAY G., ORCID ID: 0009-0001-8730-743X, RSCI Author ID 304381, Dr. sc. med., Chief Researcher, Thoracic Surgeon, Department of Tuberculosis & Pulmonary Surgery, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: gng950@mail.ru

SKVORTSOV DMITRY A., ORCID ID: 0000-0003-0943-9266, RSCI Author ID 304381, Cand. sc. med., Thoracic Surgeon, Head of the Department of Tuberculosis & Pulmonary Surgery, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(383)203-79-06. E-mail: d.skvorcov@nsk-niit.ru

Abstract. Introduction. Relapsing pulmonary tuberculosis after medication and after surgical treatment is one of the most pressing problems in phthisiology. The frequency of respiratory tuberculosis relapses is one of the indicators characterizing the intensity of the epidemiological situation regarding tuberculosis. Therefore, the problem of relapses is most relevant in territories that are epidemically unfavorable for tuberculosis, such as the Siberian and the Far Eastern Federal Districts of Russia. **Aim** is to define the clinical determinants of pulmonary tuberculosis relapses after radical surgery in the Siberian and the Far Eastern Federal Districts of Russia. **Materials and Methods.** In total, clinical cases of 122 patients were analyzed, who had been re-operated at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute in the period of 2018-2022. **Results and Discussion.** In the studied cohort of patients, 58% of patients were found clinically cured after surgical treatment of tuberculosis, and a relapse developed in 42% of cases, respectively. The proportion of relapses that developed within 5 years after surgery in the analyzed cohort of patients was 65% of cases, while those

developed within 5 to 10 years amounted to half as much. The predominant type of surgical intervention (80% of cases) performed initially was an atypical resection. An unreasonably selected area of the initial surgical intervention led to the development of relapse. This study has found that the proportion of concomitant immunodeficiency conditions (HIV infections) is represented in 4% of cases. Positive clinical success was achieved mainly due to repeated resections with minimal postoperative complications (3% of cases). **Conclusions.** The main clinical determinants of tuberculosis relapse development in previously operated patients were the fibrous-cavernous form of tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease as a concomitant disease, the unreasonable strategies of the initial surgical interventions, such as insufficient resection area, complicated postoperative course, inadequate anti-tuberculosis therapy, and withdrawal of patients from treatment.

Keywords: tuberculosis, postresection relapses, risk factors.

For reference: Morozov PS, Grishchenko NG, Skvortsov DA. Inquiry into the causes of the postresection recurrences of pulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(5): 49-53. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).49-53.

Введение. Рецидив туберкулеза легких (ТБЛ), как после консервативного, так и после хирургического лечения является одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии. Частота рецидивов ТБЛ после хирургического лечения составляет 5,7% [1-3]. При этом эффективность медикаментозного лечения у больных с послеоперационными рецидивами по данным разных авторов составляет лишь 30-36% [4-6].

Частота рецидивов туберкулеза органов дыхания является одним из показателей, характеризующих напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Поэтому проблема рецидивов является наиболее актуальной на территориях, эпидемически неблагоприятных по туберкулезу, таких как Сибирский и Дальневосточный федеральный округа. При рецидивах преобладают тяжелые и распространенные клинические формы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), требующие хирургического лечения.

В лечении пострезекционных рецидивов наиболее часто применяются такие хирургические методы лечения, как заключительная пневмонэктомия, экстраплевральная торакопластика, ререзекции. Применение повторных резекций (ререзекций) имеет место в хирургической практике крайне редко (в литературных источниках описаны отдаленные результаты 70 ререзекций). Вопросами отдаленных результатов ререзекцией за последние три десятилетия занимались ведущие научно-исследовательские институты Российской Федерации: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – описано 56 клинических случаев повторных операций, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» – описано 50 случаев [7,8].

Несмотря на то, что причины, приводящие к рецидивам ТБЛ в ранее оперированном легком известны, вклад отдельных факторов риска в развитие рецидивов изучен слабо.

Цель исследования – определение клинических детерминант рецидивов ТБЛ после радикального оперативного вмешательства в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах.

Материалы и методы исследования.

Проведен ретроспективный и проспективный анализ клинических баз данных пациентов, ранее прооперированных по поводу ТБЛ и содержащих сведения о клинической форме ТБЛ, сроках забо-

левания, изменении спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, объеме выполненного исходного хирургического лечения, сроке рецидива между исходной и повторной операцией, сопутствующей патологии, способной влиять на течение ТБ и формирование рецидива, отдаленные исходы повторного оперативного вмешательства. Всего проанализированы клинические случаи 122 пациентов, повторно оперированных на базе ФГБУ «ННИИТ» в период 2018-2022 гг.

Результаты исследования. В задачи исследования входили оценка сроков возникновения рецидивов ТБЛ между исходным и повторным оперативным вмешательством (определение доли ранних и поздних рецидивов), оценка влияния осложненного течения послеоперационного периода на развитие рецидива ТБЛ в ранее оперированном легком, оценка влияния сопутствующей патологии как детерминанты развития рецидива туберкулеза в ранее оперированном легком, оценка отдаленных результатов заключительных пневмонэктомий, ререзекций. Результаты проведенных исследований показали, что в период пандемии COVID-19 число повторно прооперированных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) с рецидивами было почти в 2 раза меньше, чем в допандемийный период 2018-2019 гг. В то же время, по туберкуломам наблюдалась противоположная статистика (табл. 1). Возможным объяснением может быть то, что больные ФКТ, как пациенты с наиболее тяжелой клинической формой туберкулеза, с меньшей мобильностью, больше находились в изоляции в условиях карантина и реже обращались за медицинской помощью с учетом снижения ее доступности. Нужно подчеркнуть, что в период пандемии хирургическая активность учреждения снизилась в 2 раза, отражая общую тенденцию. В то же время имело место более частое выявление туберкулом (очевидно в связи с повышенной обращаемостью за лучевой диагностикой лиц с менее тяжелой симптоматикой поражения легких и с подозрением на COVID-19). Неожиданное увеличение случаев ререзекций цирротической формы туберкулеза легких в 2022 г. тоже может быть связано с больными туберкулезом, перенесшими инфекцию SARS-CoV-2, с последствиями легочного фиброза после COVID-19 [9-10].

Рецидивы ТБЛ в ранее оперированном легком намного чаще встречались у мужчин, чем у женщин (30:70 %).

Частота клинических форм туберкулеза легких у больных, оперированных повторно по поводу рецидива заболевания (абс.%)

Table 1

Frequency of clinical forms of pulmonary tuberculosis in patients re-operated for the relapse of the disease (abs.%)

Год	Фиброзно-кавернозный туберкулез		Туберкулемы		Цирротический туберкулёз		Эмпиема плевры	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2018	73.5	25	23.5	7	0	0	3	1
2019	70	29	30	8	0	0	0	0
2020	40	18	55	6	0	0	5	1
2021	45	3	55	6	0	0	0	0
2022	40	10	55	9	5	1	0	0

Среди сопутствующих заболеваний у больных с рецидивами наибольшее число случаев составляла хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), вирусные гепатиты и сердечно-сосудистые заболевания. Сахарный диабет, бронхиальная астма и ВИЧ-инфекция встречались значительно реже (табл.2). Превалирование в пуле сопутствующих патологий ХОБЛ (25.81% случаев) позволяет сделать вывод, что наличие декомпенсированной патологии дыхательных путей является одной из детерминант риска развития повторных рецидивов в ранее оперированном легком.

У 37 пациентов в послеоперационном периоде после исходного оперативного вмешательства отмечалось наличие осложнений. По числу послеоперационных осложнений у пациентов с рецидивами туберкулеза в ранее оперированном легком на первом месте оказались бронхоплевральные свищи и эмпиема плевры, в 2 раза реже причиной служила остаточная полость, в 3 раза реже – пневмоторакс, прогрессирование туберкулеза и замедление расправления оперированного легкого (табл. 3).

Наиболее часто послеоперационные рецидивы возникали в период до 5 лет после операции (65% всех случаев в наблюдаемой когорте), до 10 лет составило 20% всех случаев и после 10 лет – 15% случаев (табл. 4). Неоднократные случаи рецидивов отмечались у 5% исследуемых пациентов.

По результатам исследования были выявлены следующие факторы риска развития рецидива: фиброзно-кавернозный туберкулез, объем выполненного оперативного вмешательства, осложнения послеоперационного периода, ХОБЛ и отрывы пациента от лечения (табл. 5).

Нами зарегистрированы следующие исходы комплексного лечения после повторного оперативного вмешательства. Клиническое излечение, перевод в группу диспансерного наблюдения III составил 58% прооперированных. Рецидивы после повторных резекций составили 10%. Летальный исход вследствие прогрессирования ТБЛ наблюдался в 3% случаев, вследствие иных причин – в 6% случаев. Курс лечения был признан неэффективным (перевод в группу диспансерного наблюдения IIб) в 8% случаев. Курс лечения был продолжен в 10%.

Для сравнения: по данным Д.Б Гиллера и соавт. [1] полный клинический эффект после ререзекции сохранялся в 35 (97,3%) случаях, реактивация ту-

Таблица 2

Частота сопутствующей патологии у пациентов с рецидивами туберкулеза в ранее оперированном легком (абс./%)

Table 2

Frequency of concomitant pathology in patients with recurrent tuberculosis in the previously operated lung (abs./%)

Патология	Количество пациентов	
	Абс.	%
Хроническая обструктивная болезнь легких	29	25.81%
Вирусные гепатиты	20	17.8%
Сердечно-сосудистые заболевания	10	8.9%
Сахарный диабет	5	4.45%
Бронхиальная астма	4	3.56%
ВИЧ-инфекция	4	3.56%

Таблица 3

Частота послеоперационных осложнений у пациентов с рецидивами туберкулеза в ранее оперированном легком

Table 3

Frequency of postoperative complications in patients with recurrent tuberculosis in the previously operated lung

Осложнение	Количество пациентов	
	Абс.	%
Бронхо-плевральные свищи	11	29,7
Эмпиема плевры	9	24,3
Остаточная полость	5	13,5
Пневмоторакс	3	8,1
Прогрессирование туберкулеза в послеоперационном периоде	3	8,1
Замедленное расправление оперированного легкого	3	8,1
Несостоятельность культи бронха	2	5,4
Интраплевральные кровотечения	1	2,7

Таблица 4

Сроки послеоперационных рецидивов туберкулеза

Table 4

Postoperative tuberculosis relapse time frames

Срок рецидива	Количество пациентов	
	Абс.	%
до 5 лет	68	65
от 5 до 10 лет	31	20
более 10 лет	23	15

Влияние факторов риска на развитие рецидива туберкулеза легких

Table 5

Influence of risk factors on the development of pulmonary tuberculosis relapse

Факторы риска	Влияние на развитие рецидива туберкулеза легких	Комментарий
Фиброзно-кавернозный туберкулез	В структуре хирургических форм туберкулеза на протяжении всего периода наблюдения преобладает фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Учитывая наличие очагов отсева в оперированное легкое, имеет место наличие субстрата «микроочагов» в оперированной легочной ткани
ХОБЛ	У 25.1% наблюдаемых в пуле сопутствующих патологий имеется ХОБЛ	Без ХОБЛ частота рецидивов – 35%; с ХОБЛ – 45%
Исходный объем выполненного оперативного вмешательства	При анализе исследуемых клинических случаев отмечено, что 75% исходно выполненных оперативных вмешательств составляют атипичные резекции	Имеет место нерациональная тактика исходного хирургического вмешательства (недостаточный объем резекции)
Осложненное течение послеоперационного периода (остаточные полости, бронхо-плевральные свищи)	Увеличение частоты рецидивов в 6 раз	При неосложненном течении рецидивы возникают в 5% случаев, при осложненном – в 30% случаев
Систематический отрыв пациента от лечения	8-37.5% наблюдаемых самовольно прекращали прием препаратов химиотерапии	Следствие – развитие рецидива в течение ближайших 5 лет
Неадекватная противотуберкулезная терапия	Проведенный анализ историй болезни повторно оперированных пациентов показал, что у 75% из них осуществлялся нерациональный подбор противотуберкулезной терапии, что привело к расширению спектра лекарственной устойчивости возбудителя	Следствием явилось увеличение удельного веса ранних рецидивов

беркулеза отмечена в 1 (2,8%) случае. По данным А.В. Елькина и соавт. [4] эффективность после резекций в отдаленном периоде снизилась до 50%, реактивация туберкулеза произошла в 43% случаев, послеоперационные осложнения возникли в 11 (43,7%) случаях, умерли в стационаре 2 (7,7%) пациента, 2% оперированных умерли от туберкулеза в отдаленном периоде, а всего в срок до 5 лет погибли более 20% оперированных. Пятилетняя выживаемость у всей группы больных составила 78,6%.

В настоящем исследовании установлено, что положительный клинический успех достигнут преимущественно за счет повторных резекций при минимальном наличии послеоперационных осложнений (3% случаев).

Выводы. В изученной когорте больных клиническое излечение после хирургического лечения туберкулеза наступало у 58% больных, в 42% случаев, соответственно, развился рецидив. Доля рецидивов, развившихся в течение 5 лет после операции у анализируемой когорты пациентов, составила 65% случаев, от 5 до 10 лет – в два раза меньше.

Преимущественным видом оперативного вмешательства (80% случаев), выполненного первоначально, являлась атипичная резекция. Нерационально подобранный объем оперативного вмешательства исходно привел к развитию рецидива.

В ходе проведенного исследования установлено, что удельный вес сопутствующих иммунодефицитных состояний (ВИЧ-инфекции) представлен в 4% случаев.

Основными клиническими детерминантами развития рецидива ТБЛ у ранее оперированных

больных являлись фиброзно-кавернозная форма туберкулеза, ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания, нерациональная тактика исходного хирургического вмешательства (недостаточный объем резекции), осложненное течение послеоперационного периода, неадекватная противотуберкулезная терапия, отрыв пациентов от лечения.

Положительный клинический успех достигнут преимущественно за счет повторных резекций при минимальном наличии послеоперационных осложнений (3% случаев).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гиллер Д.Б., Мургустов И.Б., Мартель И.И., [и др.]. Повторные резекции легкого у больных с послеоперационным рецидивом туберкулеза в оперированном легком (обзор литературы и собственные данные) // Хирургия. – 2015. – Т. 8, № 2. – С.14–19. [Giller DB, Murgustov IB, Martel II, et al. Povtornye rezekcii legkogo u bol'nyh s posleoperacionnym recidivom tuberkuleza v operirovannom legkom (obzor literatury i sobstvennye dannye) [Repeated lung resections in patients with postoperative recurrence of tuberculosis in the operated lung (lit-

- erature review and own data)]. Hirurgiya [Surgery]. 2015; 8 (2): 14–19. (in Russ). DOI: 10.17116/hirurgia20158214-19
2. Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Иксанов И.Я., Закирова Н.Р. Рецидивы после лечения легочного туберкулеза без бактериовыделения в зависимости от вариантов химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С.55–56. [Valiev RSh, Valiev NR, Iksanov IYa, Zakirova NR. Recidivy posle lecheniya legochnogo tuberkuleza bez bakteriovydeleniya v zavisimosti ot variantov himioterapii [Relapses after treatment of pulmonary tuberculosis without bacterial excretion, depending on chemotherapy options]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2015; 5: 55–56. (in Russ)].
 3. Алексеенко С.Н., Дробот Н.Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С.1–8. [Alekseenko SN, Drobot NN. Rannie recidivy tuberkuleza legkih – epidemiologicheskie i ekonomicheskie problemy [Early relapses of pulmonary tuberculosis - epidemiological and economic problems]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2019; 2: 1–8. (in Russ)].
 4. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашев Ю.Н. Хирургическое лечение послеоперационных рецидивов туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №2. – С. 28–32. [El'kin AB, Repin YuM, Levashov YuN. Hirurgicheskoe lechenie posleoperacionnyh recidivov tuberkuleza legkih [Surgical treatment of postoperative relapses of pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih [Problems of tuberculosis and lung diseases]. 2004; 2: 28–32. (in Russ)].
 5. Романова М.И., Гайда А.И., Абрамченко А.В., [и др.]. Эффективность хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких (метаанализ) // Туберкулез и болезни легких. 2024. – Т.102, № 2. – С.52–61. [Romanova MI, Gayda AI, Abramchenko AV, et al. Effektivnost' hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh destruktivnym tuberkulezom legkih (metaanaliz) [Effectiveness of Surgical Treatment of Patients with Destructive Pulmonary Tuberculosis (Meta-Analysis)]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2024; 102 (2): 52–61. (in Russ)]. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-2-52-61
 6. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. – Москва : ООО «РПЦ Прима», 2012. – 224 с. [Shilova MV. Tuberkulez v Rossii v 2010 godu [Tuberculosis in Russia in 2010]. Moskva:OOO «RPTS Prima» [Moscow: ROC Prima LLC]. 2012; 224 p. (in Russ)].
 7. Репин Ю.М., Елькин А.В., Кобак М.Э. Эффективность резекций легких и пневмонэктомий у больных с тотальной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – №5. – С.30–31. [Repin YuM, El'kin AB, Kobak ME. Effektivnost' rezekcij legkih i pnevmonektomij u bol'nyh s total'noj lekarstvennoj ustojchivost'yu mikobakterij tuberkuleza [The effectiveness of pulmonary resections and pneumonectomies in patients with total drug-resistant Mycobacterium tuberculosis]. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih [Problems of tuberculosis and lung diseases]. 2003; 5: 30–31 (in Russ)].
 8. Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Токаев К.В., [и др.]. Радикальные операции в лечении послеоперационных рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2011. – № 4. – С.101–102. [Giller DB, Giller GV, Tokaev KV, et al. Radikal'nye operacii v lechenii posleoperacionnyh recidivov tuberkulyoza legkih [Radical operations in the treatment of postoperative relapses of pulmonary tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2011; 4: 101–102. (in Russ)].
 9. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID–19 // Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – Т.5, №7. – С.492–496. [Kuzubova NA, Titova ON, Lebedeva ES, Volchkova EV. Legochnyj fibroz, associirovannyj s COVID–19 [Pulmonary fibrosis associated with COVID–19]. Russkij Medicinskij Zhurnal; Medicinskoe obozrenie [Russian Medical Journal; Medical Review]. 2021; 5 (7): 492–496 (in Russ)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-492-496
 10. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., [и др.]. Фиброз легких как последствие COVID–19. Обзор литературы // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – С.1–15. [Kharagezov DA, Lazutin YuN., Mirzoyan EA, et al. Fibroz legkih kak posledstvie COVID–19: obzor literatury [Pulmonary fibrosis as a consequence of COVID–19: literature review]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2022; 2: 1–15. (in Russ)].

СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ К ФОРМИРОВАНИЮ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК EX VIVO И УРОВЕНЬ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОГО ГИСТОНА H3 В КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

НОВИКОВ ДМИТРИЙ ГЕОРГИЕВИЧ, ORCID ID: 000–0002–4339–2222; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ДПО, заведующий Центральной научно–исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. (3812) 37–27–25. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

ЗОЛОТОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000–0002–6775–323X; канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно–исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8–913–977–77–96. E-mail: azolotov@mail.ru

МОРДЫК АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000–0001–6196–7256; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8–913–649–21–10. E-mail: amordik@mail.ru

ИНДУТНЫЙ АНТОН ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000–0003–1951–5824; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. (3812) 37–20–51. E-mail: anton@indutny.com

КИРИЧЕНКО НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ORCID ID: 0000–0002–8411–0973; младший научный сотрудник Центральной научно–исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644001 Омск, ул. 20 лет РККА, 15/1. Тел. (3812) 37–27–25. E-mail: honomer_1608@mail.ru

РОМАНОВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000–0002–1775–607X; канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. Тел. 8–906–992–74–24. E-mail: rmar1@mail.ru

ПТУХИН АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000–0002–2830–161X; аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

Реферат. Введение. Оценка изменений в клеточном звене врождённого иммунитета может усилить информативность подходов к диагностике латентной туберкулёзной инфекции. Процесс формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек – нетоз, описан относительно недавно и в научных публикациях нет сведений об изменении способности нейтрофилов к нетозу в процессе превентивной химиотерапии при латентной туберкулёзной инфекции. **Цель.** Определить способность нейтрофилов периферической крови к формированию внеклеточных ловушек ex vivo, содержание цитруллинированного гистона H3, пептидил–аргинин деиминазы 4, динамин–подобного белка–1, интерлейкинов 1 и 8 в крови после 6–месячного курса превентивной химиотерапии латентной туберкулёзной инфекции у детей. **Материалы и методы.** Исследовали способность нейтрофилов периферической крови к формированию внеклеточных ловушек после воздействия неспецифического антигенного стимулятора и концентрации цитруллинированного гистона H3, PAD4, динамин–подобного белка–1, интерлейкинов 1 и 8 в крови. В группу 1 («Контроль»), вошли 30 здоровых детей с отрицательной реакцией на туберкулин. В группу 2 вошли 27 детей с латентной туберкулёзной инфекцией при положительной пробе с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. В этой группе все исследования проводились в двух исследовательских точках: точка 1 – на момент первичного выявления инфекции, точка 2 – через 6 мес. после начала превентивной химиотерапии.

Результаты и их обсуждение. Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек в группе 2, точке 1 была значимо выше в сравнении с группой «Контроль», при этом нейтрофилы, чаще формировали нитевидные ловушки ($p=0,0419$). После проведения превентивной химиотерапии (2–я точка) наблюдали снижение доли нитевидных ловушек ($p=0,0357$), до уровня группы контроль ($p=0,0724$). Содержание цитруллинированного гистона H3 в крови больных из группы 2 на точке 1 составило $Me=5,60$ ($Q1=2,80$; $Q3=12,00$) и было статистически значимо выше ($p=0,0002$) в сравнении со значениями группы «Контроль» – $Me=1,41$ ($Q1=0,91$; $Q3=1,78$). В процессе превентивной химиотерапии концентрация аналита снизилась – $Me=1,20$ ($Q1=0,90$; $Q3=1,50$), достигнув значений, не отличавшихся от наблюдавшихся в группе «Контроль». Исследование концентрации PAD4, динамин–подобного белка–1, интерлейкинов 1 и 8 в крови не выявило статистически значимых различий между исследуемыми группами. **Выводы.** В процессе превентивной химиотерапии латентной туберкулёзной инфекции на фоне достижения положительных клинических результатов наблюдалась нормализация способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек – снижалась доля нитевидных ловушек. Снижение содержания цитруллинированного гистона H3 в крови вероятно, указывало на ослабление интенсивности нетоза. Данные показатели можно рассматривать, как вероятные и перспективные маркёры достижения положительного результата химиотерапии латентной туберкулёзной инфекции.

Ключевые слова: дети, латентная туберкулёзная инфекция, превентивная химиотерапия, нетоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки, биомаркеры нетоза.

Для ссылки: Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Мордык А.В., [и др.]. Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек *ex vivo* и уровень цитруллинированного гистона H3 в крови в процессе проведения превентивной химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С. 54–63. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).54-63.

NEUTROPHILS' ABILITY TO FORM NETS EX VIVO AND THE CITRULLINATED HISTONE H3 LEVELS IN BLOOD DURING THE PREVENTIVE CHEMOTHERAPY OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

NOVIKOV DMITRIJ G., ORCID ID: 000-0002-4339-2222; *Cand. sc. med., Associate Professor, Cand. sc. med., Head of the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia.*
E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

ZOLOTOV ALEXANDER N., ORCID ID: 0000-0002-6775-323X; *Cand. sc. med., Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia.* E-mail: azolotov@mail.ru

MORDYK ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; *Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthysiology, Phthiosisurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia.*
E-mail: amordik@mail.ru

INDUTNY ANTON V., ORCID ID: 0000-0003-1951-5824; *Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, including Postgraduate Training Courses, Omsk State Medical University, 15/1 20 let RKKA str., 644001 Omsk, Russia.* E-mail: anton@indutny.com

KIRICHENKO NIKOLAJ A., ORCID ID: 0000-0002-8411-0973; *Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, 15/1 20 let RKKA str., 644001 Omsk, Russia.* E-mail: honomer_1608@mail.ru

ROMANOVA MARIYA A., ORCID ID: 0000-0002-1775-607X; *Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Phthysiology, Phthiosisurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia.*
E-mail: rmari1@mail.ru

PTUKHIN ALEXANDER O., ORCID ID: 0000-0002-2830-161X; *Postgraduate Student at the Department of Phthysiology, Phthiosisurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, 12 Lenin str., 644099 Omsk, Russia.*
E-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com

Abstract. Introduction. Assessment of changes in the cellular link of innate immunity can enhance the informativeness of approaches to the diagnosis of latent tuberculosis infection. The process of forming neutrophil extracellular traps, NETosis, was described relatively recently, and there is no information in scientific publications about changes in neutrophils' NETosis ability during preventive chemotherapy in latent tuberculosis infection. **Aim.** To determine the ability of peripheral blood neutrophils to form extracellular traps *ex vivo*, and the contents of citrullinated histone H3, PAD4, dynamin-like protein-1, and interleukins 1 and 8 in blood after a 6-month course of preventive chemotherapy for latent tuberculosis infection in children. **Materials and Methods.** Peripheral blood neutrophils' ability to form extracellular traps after exposure to a nonspecific antigenic stimulant was studied, as well as the concentrations of citrullinated histone H3, Peptidyl arginine deiminase 4, dynamin-like protein-1, and interleukins 1 and 8 in blood. Group 1 ("Control") included 30 healthy children with negative tuberculin reaction to tuberculin. Group 2 included 27 children with latent tuberculosis infection, having a positive tuberculosis recombinant allergen test reaction. In this group, all studies were performed at two study points: Point 1 – at the time of initial detection of the infection, point 2 – 6 months after the start of preventive chemotherapy. **Results and Discussion.** Neutrophils' ability to form extracellular traps in Group 2 at Point 1 was significantly higher compared to that in the Control Group, with neutrophils more often forming filamentous traps ($p=0.0419$). After preventive chemotherapy (Point 2), we observed a decrease in the proportion of thread traps ($p=0.0357$) to the level of the Control Group ($p=0.0724$). The content of citrullinated histone H3 in the blood of patients from Group 2 at Point 1 was $Me=5.60$ ($Q1=2.80$; $Q3=12.00$) and, statistically, significantly higher ($p=0.0002$) as compared to the values of the Control Group: $Me=1.41$ ($Q1=0.91$; $Q3=1.78$). In preventive chemotherapy, the analyte concentration decreased: $Me=1.20$ ($Q1=0.90$; $Q3=1.50$), reaching the values that did not differ from those observed in the Control Group. Examining the concentrations of PAD4, dynamin-like protein-1, and interleukins 1 and 8 in blood did not reveal statistically significant differences between the groups studied. **Conclusions.** In the preventive chemotherapy of latent tuberculosis infection against the background of achieving positive clinical results, normalization of neutrophils' ability to form extracellular traps was observed, and the proportion of filamentous traps decreased. Decrease in the citrullinated histone H3 content in the blood probably indicated weakening of the intensity of nephrosis. These indicators can be considered as probable and promising markers of the positive results of the chemotherapy of latent tuberculosis infection. **Keywords:** children, latent tuberculosis infection, preventive chemotherapy, NETosis, neutrophil extracellular traps, NETosis biomarkers

For reference: Novikov DG, Zolotov AN, Mordyk AV, et al. Neutrophils' ability to form NETs *ex vivo* and the citrullinated histone H3 levels in blood during the preventive chemotherapy of latent tuberculosis infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 54-63. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).54-63.

Введение. Туберкулез (ТБ) – это инфекционное заболевание, вызываемое *Micobacterium tuberculosis*, которые распространяются воздушно-капельным путем. Заболевание обычно развивается в легких, но могут быть поражены и другие органы и системы [1]. В настоящее время в мире зарегистрировано около 25 % случаев латентной формы туберкулеза (ЛТИ) [2]. Хотя пациенты с латентной туберкулезной инфекцией не имеют клинических симптомов, у 5–10 % из них может развиваться активный ТБ [3]. Одним из направлений «Стратегии по ликвидации туберкулеза», разработанной Всемир-

стировано около 25 % случаев латентной формы туберкулеза (ЛТИ) [2]. Хотя пациенты с латентной туберкулезной инфекцией не имеют клинических симптомов, у 5–10 % из них может развиваться активный ТБ [3]. Одним из направлений «Стратегии по ликвидации туберкулеза», разработанной Всемир-

ной организацией здравоохранения, является внедрение в практику новых диагностических средств для выявления туберкулеза, диагностических методов и систем для ускоренного определения лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, направленных на повышение качества диагностики туберкулеза [4].

Ввиду того, что диагностика туберкулеза может быть сложной из-за разнообразия клинических форм заболевания, необходимо разработать простые, надежные и экономичные биомаркеры для повышения качества диагностики заболевания [5].

В качестве одного из потенциальных маркеров для оценки тяжести заболевания и контроля эффективности противотуберкулезной терапии, можно рассматривать изменение способности нейтрофильных лейкоцитов к формированию внеклеточных ловушек [6]. В свою очередь нетоз – это процесс, когда нейтрофил, выбрасывая деконденсированную ДНК, реализует защитную стратегию, заключающуюся в захвате и уничтожении патогенна в формирующейся нейтрофильных внеклеточных ловушках (НВЛ) [7].

Поскольку многие вопросы в отношении исследования нетоза остаются дискуссионными, а сами НВЛ представляют собой сложные надмолекулярные нуклеопротеиновые структуры, вполне закономерным представляется отсутствие «золотого стандарта» для определения интенсивности нетоза у здоровых людей и у пациентов с различной патологией. Оценка выраженности происходящего *in vivo* нетоза может осуществляться путем выявления компонентов НВЛ, циркулирующих в крови и биологических жидкостях. К таким маркерам, например, традиционно относят цитруллинированный гистон H3 (CitH3), так как PAD4-индуцированная модификация гистонов инициирует деконденсацию ДНК, предшествуя формированию НВЛ. Другой распространенный подход заключается в непосредственной визуализации ловушек при помощи различных техник микроскопии, в сочетании оценкой способности нейтрофилов к формированию НВЛ. Каждый из подобных подходов имеет ряд ограничений и областей применения. Люминесцентно-микроскопический метод затруднен необходимостью получения нейтрофилов непосредственно в очаге воспаления. Для преодоления этого ограничения предлагаемая нами методика предполагает оценку способности к нетозу пула нейтрофилов периферической крови, обладающих измененной реактивностью, «про-нетотическим» фенотипом. Напротив, цитруллинированный гистон H3 в крови является продуктом нетоза, но точную локализацию произошедших событий по формированию НВЛ в случае этого маркера установить невозможно. Вероятно, что наиболее целесообразным представляется оценка комбинации этих маркеров. Кроме того, значимыми могут оказаться и другие, ассоциированные с нетозом маркеры. Например, пептидил-аргинин деиминаза 4 (PAD4) – фермент, обеспечивающий процесс цитруллинизации гистонов; Динамин-подобный белок-1 (DRP-1, синоним DNM1L), как возможный маркер митохондриального нетоза [8]. Отдельную роль может играть оценка

цитокинового профиля, в условиях которого происходит нетоз.

Цель исследования. Определить способность нейтрофилов периферической крови к формированию внеклеточных ловушек *ex vivo*, содержание цитруллинированного гистона H3, пептидил-аргинин деиминазы 4, динамин-подобного белка-1, интерлейкинов 1 и 8 в крови после 6-месячного курса превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции у детей.

Материалы и методы.

Исследование, выполняемое в рамках научного проекта №23–25–10043 (грант РФФИ) конкурс №65 на тему «Вклад нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенез и прогноз первичной туберкулезной инфекции у детей на материалах региона с сохраняющейся заболеваемостью детским туберкулезом (Омская область)» единогласно одобрено членами Этического комитета ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет (выписка из протокола №5 от 28.04.2023).

Пациенты

В группу «Контроль» вошли 30 здоровых детей, наблюдавшихся на педиатрических участках поликлинических учреждений первичного звена здравоохранения, у которых по результатам ежегодной туберкулинодиагностики отмечена отрицательная реакция на туберкулезный аллерген (АТ) (туберкулин).

В Группу «АТР+», вошли 27 детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). В группе «АТР+» все исследования проводились в двух исследовательских точках: точка 1 – на момент первичного выявления ЛТИ, точка 2 – через 6 мес. после начала превентивной химиотерапии.

Критерии соответствия.

Критерии включения и исключения группы «Контроль»

Критерии включения в группу «Контроль»: возраст от 4-х до 7-и лет; отрицательная проба с АТ (проба Манту с 2 ТЕ) при проведении ежегодной плановой иммунодиагностики; отсутствие контакта с больными туберкулезом в семье; информированное согласие родителей (или законных представителей) ребенка на включение в исследование.

Критерии исключения: наличие ВИЧ-инфекции у ребенка; отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии включения и исключения группы «АТР+»

Критерии включения: возраст от 4-х до 14-ти лет; впервые выявленные положительные кожные иммунологические тесты: проба с АТ (Манту с 2 ТЕ) и проба с АТР (диаскинтест), по поводу которых ребенок направлен в противотуберкулезное учреждение; отсутствие активного туберкулеза и остаточных не активных посттуберкулезных изменений по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки; взятие на учет и последующее наблюдение в противотуберкулезном

учреждении по VI–А группе диспансерного учёта; назначение превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции; информированное согласие родителей (или законных представителей) ребенка на включение в исследование.

Критерии исключения: наличие ВИЧ–инфекции у ребенка; отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Исследование способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек.

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки исследовали *ex vivo* после выделения нейтрофилов из периферической крови на двойном градиенте плотности фиколла–верографина по запатентованной методике [9]. Для этого нейтрофилы инкубировали с неспецифическим антигенным стимулятором в течение 30 мин при температуре 37°C. В качестве антигенного стимулятора нетоза использовали смесь *Lactobacillus reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidumbacterium longum* в составе коммерческого пробиотика. Стимулированные нейтрофилы использовали для приготовления препарата «раздавленная капля» предварительно окрашивая клетки и НВЛ, формирующиеся в процессе стимуляции, двумя красителями – пропидия йодидом и моноклональными антителами CD15/FITC (ДАКО, США).

Посредством люминесцентной микроскопии подсчитывали в приготовленном *ex tempore* препарате: 1) интактные нейтрофилы, 2) активированные нейтрофилы, 3) гиперактивированные нейтрофилы, 3) клетки раннего нетоза, 4) облаковидные НВЛ, 5) нитевидные НВЛ, 6) общую долю облаковидных и нитевидных НВЛ в препарате (рис. 1).

Исследования, выполненные методом иммуноферментного анализа.

Цитруллинированный гистон H3 (citH3) определяли в образцах сыворотки крови, используя набор реактивов для иммуноферментного анализа «Citruinated Histone H3 (Clone 11D3)»; производитель – Cayman Chemical Company (США), пептидил–аргинин деиминазу 4 (PAD4) определяли в образцах сыворотки крови, используя набор реактивов для иммуноферментного анализа «Human PADI4 (Peptidyl Arginine Deiminase Type IV) ELISA Kit»; производитель Elabscience (Китай); Динамин–подобный белок–1 (DRP–1, синоним DNМ1L) определяли в образцах сыворотки крови, используя набор реактивов для иммуноферментного анализа «E01D0450 Human Dynamin 1 Like Protein ELISA kit DNМ1L»; производитель BlueGene (Китай); Интерлейкин–1 бета и интерлейкин–8 определяли в сыворотке крови наборами для иммуноферментного анализа «Интерлейкин–1 бета–ИФА–БЕСТ», «Интерлейкин–8–ИФА–БЕСТ»; производитель Вектор–Бест (Россия). Все этапы исследования выполнены, согласно сопроводительной документации к указанным наборам.

Статистические процедуры.

Для анализа нормальности распределения величин возраста в исследуемых группах использовали критерий Шапиро–Уилка, который показал отсутствие нормального распределения во всех группах ($p < 0,05$). В группе «Контроль» медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3) возраста составила Me=6 (5; 7), а в группе «АТР+» – Me=8 (6; 13). Дошкольниками в группе «Контроль» было 39 (65%) детей, в группе «АТР+» 9 (34,%) ($\chi^2=6,79$; $p=0,009$); среднего школьного возраста – в группе «Контроль» 21 (35%) ребенок, в группе «АТР+» 7

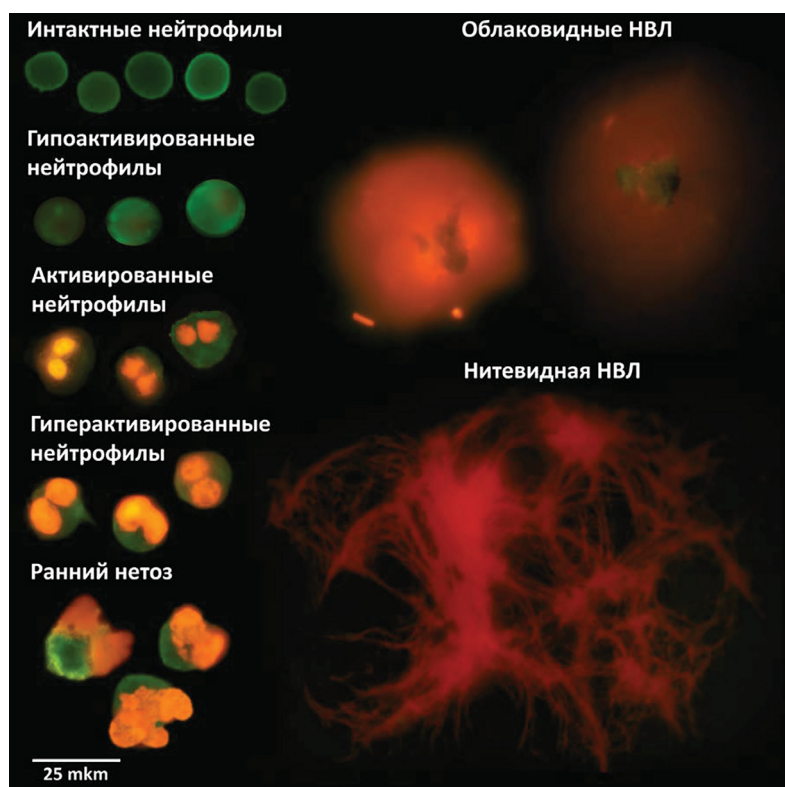


Рисунок 1. Примеры визуализируемых нейтрофильных внеклеточных ловушек и клеток разной степени активации в препарате изолированных нейтрофилов до стимуляции и после стимуляции пробиотиком. Люминесцентная микроскопия, x1000
Figure 1. Examples of visualized NETs and cells of different activation degrees in a preparation of isolated neutrophils before and after probiotic stimulation. Luminescence microscopy, x1000

(26,9%) ($\chi^2=0,54$; $p=0,463$) и 10 (38,5%) детей среднего школьного возраста только в группе «АТР+». Мальчики преобладали в группе «контроль» – 40 (66,7%) и составили меньшую часть в группе «АТР+» – 11 (42,3%) ($\chi^2=4,46$; $p=0,034$).

Исследуемые показатели во всех сравниваемых группах имели распределение, отличное от нормального, поэтому все данные обрабатывали непараметрическими методами. Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3). Уровень статистической значимости различий между группами «Контроль» и «АТР+» оценивали с помощью U–критерия Манна–Уитни, для сравнения двух зависимых выборок между точками 1 и 2 в группе «АТР+» использовали T–критерий Вилкоксона. Данные обрабатывали в программе Statistica 10. Статистически значимым считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение.

По результатам диаскинтеста группа «АТР+» на момент выявления ЛТИ до начала превентивной химиотерапии (1–я исследовательская точка) имела следующие характеристики: слабовыраженная проба наблюдалась у 2 (7,7%) детей, умеренно выраженная – у 9 (34,6%), выраженная (но не гиперергическая) – у 11 (42,3%) и гиперергическая – у 4 (15,4%). Через 6 мес. после начала превентивной химиотерапии (2–я исследовательская точка) у 1 (7,1%) ребенка реакция на внутрикожное введение диаскинтеста стала отрицательной, у 1 (7,1%) сомнительной, у 7 (50%) умеренно выраженной, у 4

(28,6%) выраженной и у 1 (7,1%) гиперергической. Лечение противотуберкулезными препаратами (изониазид, пиразинамид) получили 11 детей, 3 ребенка не лечились по причине отказа родителей. Принято 180 доз противотуберкулезных препаратов 7 детьми и 90 доз 4 детьми. Гепатотоксическая реакция в виде увеличения сывороточной активности трансаминаз регистрировалась у 2 детей, у одного ребенка возникла аллергическая реакция.

Способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек в группе «АТР+» в исследовательской точке 1 была статистически значимо выше в сравнении с показателями группы «Контроль» (табл. 1). В частности, нейтрофилы периферической крови детей с выявленной ЛТИ при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным до проведения превентивной химиотерапии (1 исследовательская точка), после воздействия неспецифического антигенного стимулятора чаще формировали нитевидные НВЛ в сравнении с группой «Контроль» ($p=0,0419$). Медиана доли нитевидных НВЛ в группе «АТР+» (1 исследовательская точка) была на 68,8% выше медианы, наблюдаемой в группе «Контроль». Также в группе «АТР+» (1 исследовательская точка) наблюдалось статистически значимое снижение процентного отношения клеток раннего нетоза и активированных нейтрофилов в *ex vivo* препаратах-после инкубации с неспецифическим антигенным стимулятором и тенденция к снижению доли гиперактивированных нейтрофилов в сравнении с процентным отноше-

Таблица 1

Способность нейтрофилов периферической крови к формированию внеклеточных ловушек, определяемая после 30 мин инкубации с неспецифическим антигенным стимулятором, у здоровых детей (группа «Контроль») и у детей с латентной формой туберкулеза в процессе проведения превентивной химиотерапии в исследовательских точках 1 и 2 (группы АТР+ (точка 1) и АТР+ (точка 2), соответственно), Me (Q1; Q3)

Table 1

Peripheral blood neutrophils' ability to form NETs, detected after 30-min incubation with a nonspecific antigenic stimulant in healthy children (Control Group) and in children with latent tuberculosis infection during preventive chemotherapy at study points 1 and 2 (RTA+ (point 1) and RTA+ (point 2) groups, respectively), Me (Q1; Q3)

Объекты, обнаруживаемые в микропрепаратах после 30 мин инкубации с неспецифическим антигенным стимулятором	Исследуемые группы		
	Контроль	АТР+ (точка 1)	АТР+ (точка 2)
Интактные нейтрофилы, %	53,7 (48,3; 59,9)	54,8 (42,0; 64,2)	62,8 (43,0; 77,5)
Активированные нейтрофилы, %	11,9 (9,0; 14,8)	1,6 (0,5; 3,6) $p_1=0,0002$	5,5 (0,0; 11,5) $p_1=0,0287$
Гиперактивированные нейтрофилы, %	6,9 (4,5; 7,5)	3,1 (0,3; 7,2)	4,0 (0,5; 7,9)
Клетки раннего нетоза, %	6,6 (4,2; 9,8)	3,0 (1,6; 5,3) $p_1=0,0032$	6,2 (1,6; 14,5) $p_2=0,0499$
Облаковидные НВЛ, %	5,0 (3,7; 7,7)	3,8 (1,1; 9,8)	1,7 (0,0; 7,9)
Нитевидные НВЛ, %	16,0 (11,9; 19,0)	27,3 (13,3; 41,9) $p_1=0,0419$	10,0 (1,6; 22,0) $p_2=0,0357$
Общая доля облаковидных и нитевидных НВЛ, %	20,2 (18,0; 25,6)	32,0 (22,2; 48,6)	15,5 (6,6; 28,3) $p_2=0,0117$

Примечание. Уровень значимости различий выражен в абсолютных значениях p (p_1 – значимость различий по отношению к группе «Контроль», U–критерий Манна–Уитни; p_2 – значимость различий по отношению к группе «АТР+ (точка 1)», критерий Вилкоксона). НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Note. The significance of the differences is expressed in the absolute p values (p_1 – significance of the differences as related to the Control Group, Mann–Whitney U–test; p_2 – significance of the differences in relation to the АТР+ (point 1) group, Wilcoxon test).

нием соответствующих клеток в препаратах группы «Контроль» (табл. 1). Наблюдалась тенденция к увеличению общей доли облаковидных и нитевидных НВЛ в препарате нейтрофилов группы «АТР+» (точка 1) после действия антигенного стимулятора в сравнении с группой «Контроль» – значение медианы в группе «Контроль» было на 58,4% ниже значения группы «АТР+» (точка 1) (табл. 1).

После проведения превентивной химиотерапии латентной туберкулёзной инфекции значения показателей способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек приближались к таковым у обследуемых из группы «Контроль» (табл. 1). Общая доля облаковидных и нитевидных НВЛ в группе «АТР+» (точка 2) была статистически значимо меньше ($p=0,0117$) доли, наблюдаемой в группе «АТР+» в первой исследовательской точке за счёт преимущественного и статистически значимого ($p=0,0357$) снижения доли нитевидных НВЛ, формируемых нейтрофилами детей группы «АТР+» (точка 2) после действия неспецифического антигенного стимулятора (табл. 1). Доля клеток раннего нетоза в группе «АТР+» (точка 2) была статистически значимо больше в сравнении процентным отношением в первой исследовательской точке группы «АТР+». Во второй исследовательской точке группы «АТР+» наблюдали тенденцию к увеличению процентного отношения активированных нейтрофилов в препарате после действия стимулятора по отношению к показателям первой исследовательской точки, однако доля активированных нейтрофилов по-прежнему была статистически значимо ниже процентного отношения, рассчитанного в группе «Контроль» (табл. 1).

Среди других определяемых аналитов: ни содержание PAD4, ни содержание динамин-подобного белка-1 значимо не различалось между группами, несмотря на наличие тенденции к повышению уровня динамин-подобного белка-1 в группе АТР+ в первой исследовательской точке (табл. 2.).

Содержание цитруллинированного гистона H3 в сыворотке венозной крови в первой исследовательской точке группы «АТР+» составило $Me=5,60$ ($Q1=2,80$; $Q3=12,00$) и было статистически значимо выше в сравнении со значениями группы «Контроль» – $Me=1,41$ ($Q1=0,91$; $Q3=1,78$). В процессе

превентивной химиотерапии концентрация цитруллинированного гистона H3 снизилась – $Me=1,20$ ($Q1=0,90$; $Q3=1,50$), достигнув значений, не отличавшихся от наблюдавшихся в группе «Контроль» (рис. 2).

Одним из эффективных путей снижения заболеваемости туберкулезом в мире считается превентивная химиотерапия (ПХТ) при латентной туберкулезной инфекции. Однако остается ряд вопросов, которые необходимо решать для повышения успешности самой ПХТ, что, в конечном итоге, может повысить эффективность предупреждения активной формы туберкулеза [10]. В частности, оценка эффективности ПХТ, в связи с возможным заражением лекарственно-устойчивыми штаммами *Mycobacterium tuberculosis* и/или вероятным развитием осложнений [11], так как для Западной Сибири актуальной проблемой является факт распространения *Mycobacterium tuberculosis* линии Beijing, имеющих повышенную вирулентность и характеризующихся высокой частотой возникновения лекарственно-устойчивых форм [12, 13].

Проведённое нами исследование показало, что в случае успешной ПХТ наблюдается нормализация концентрации $CitH3$ в сочетании со снижением способности нейтрофилов к формированию НВЛ, которые уже через 6 мес. после начала ПХТ не отличались от контрольных значений. Снижение выраженности проявлений нетоза в процессе ПХТ может быть результатом снижения микробной нагрузки на организм детей, что косвенно подтверждается некоторыми публикациями, в которых было показано, что нейтрофилы способны реагировать на *Mycobacterium tuberculosis*, формируя НВЛ [14].

Кроме того, в эксперименте на морских свинках показано, что *Mycobacterium tuberculosis* индуцирует выработку НВЛ *in vivo* [15]. Другие микобактерии, такие как *Mycobacterium bovis BCG* и *Mycobacterium smegmatis*, а также липосомы, полученные из *Mycobacterium tuberculosis*, также являются индукторами НВЛ. Однако НВЛ не способны уничтожить *Mycobacterium tuberculosis*, возможно, из-за сложной структуры его клеточной стенки и особенностей метаболизма, которыми обладает данный возбудитель [15].

Таблица 2

Содержание PAD4, динамин-подобного белка-1 в сыворотке крови у здоровых детей (группа «Контроль») и у детей с латентной формой туберкулёза в процессе проведения превентивной химиотерапии в исследовательских точках 1 и 2 (группы АТР+ (точка 1) и АТР+ (точка 2), соответственно), Me ($Q1$; $Q3$)

Table 2

Coconcentrations of serum PAD4 and dynamin-like protein-1 in healthy children (Control Group) and in children with latent tuberculosis infection during preventive chemotherapy at study points 1 and 2 (RTA+ (point 1) and RTA+ (point 2) groups, respectively), Me ($Q1$; $Q3$)

Аналит	Исследуемые группы		
	Контроль	АТР+ (точка 1)	АТР+ (точка 2)
Пептидил-аргинин деиминаза 4 (PAD4), нг/мл	0,71 (0,23; 1,42)	0,95 (0,20; 1,12)	0,83 (0,14; 1,31)
Динамин-подобный белок-1 (DRP-1, синоним DNM1L), нг/мл	3,1 (2,5; 3,8)	5,2 (2,9; 4,2)	2,9 (2,2; 3,7)

Примечание. Статистически значимых различий между группами не обнаружено, во всех случаях $p>0,05$. АТР – аллерген туберкулёзный рекомбинантный.

Note. There are no statistically significant differences between the groups, in all cases $p>0.05$

Abbreviation. RTA – recombinant tuberculosis allergen.

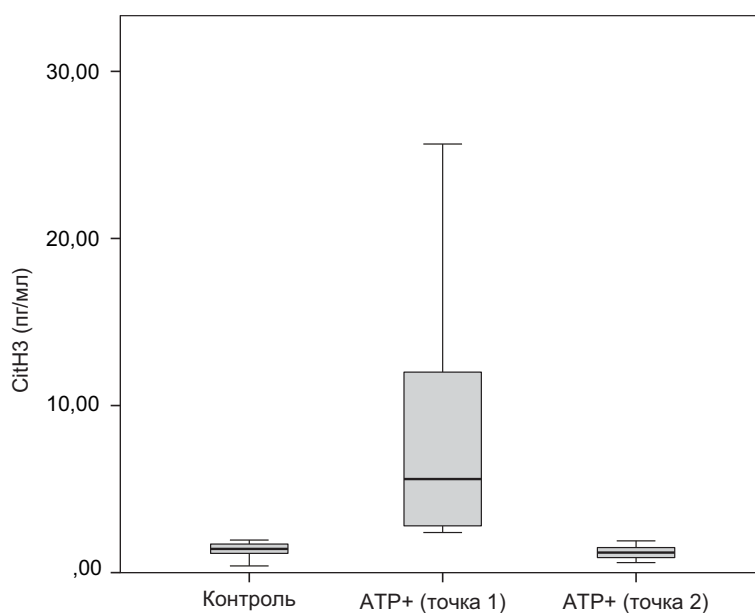


Рисунок 2. Уровни цитруллинированного гистона Н3 (CitH3) в сыворотке крови у здоровых детей (группа «Контроль») и у детей с латентной формой туберкулёза в процессе проведения превентивной химиотерапии в исследовательских точках 1 и 2 (группы АТР+ (точка 1) и АТР+ (точка 2), соответственно). Статистически значимые различия ($p=0,0002$, U–критерий Манна–Уитни) между группами «Контроль» и «АТР+ (точка 1)»; статистически значимые различия ($p=0,0077$, критерий Вилкоксона) между группами «АТР+ (точка 1)» и «АТР+ (точка 2)».

Примечание: АТР – аллерген туберкулёзный рекомбинантный.

Figure 2. Serum citrullinated histone H3 (CitH3) concentrations in healthy children (Control Group) and in children with latent tuberculosis infection during preventive chemotherapy at study points 1 and 2 (RTA+ (point 1) and RTA+ (point 2) groups, respectively). There is a significant difference ($p=0.0002$, Mann–Whitney U–test) between the Control and RTA+ (point 1) groups and a significant difference ($p=0.0077$, Wilcoxon test) between the RTA+ (point 1) and RTA+ (point 2) groups.

Abbreviation: RTA – recombinant tuberculosis allergen.

Концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ–1 β и ИЛ–8 в сыворотке венозной крови во всех исследуемых группах достоверно значимо не отличалась (рис 3, 4). Однако в первой исследовательской точке в группе «АТР+» отмечалась тенденция к увеличению концентрации ИЛ–8 с последующей тенденцией к снижению на фоне проводимой превентивной химиотерапии (рис.3, 4).

По данным литературы цитокины ИЛ–1 β и ИЛ–8 являются одними из ключевых маркеров иммунного ответа на *Micobacterium tuberculosis* [16]. Главным источником ИЛ–1 β при воспалении, индуцируемым *Micobacterium tuberculosis*, являются макрофаги и дендритные клетки, которые посредством секреции этого цитокина рекрутируют другие клетки иммунной системы в очаг воспаления [17]. Низкие концентрации ИЛ–1 β в группе «АТР+» могут объясняться слабой выраженностью воспалительного процесса при ЛТИ в отличие от активных форм туберкулеза. Тенденция к увеличению концентрации ИЛ–8 в первой исследовательской точке в группе «АТР+» и тенденция к снижению во второй исследовательской точке соотносится с результатами исследования концентрации цитруллинированного гистона Н3 и изменением способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек, так как ИЛ–8, являясь мощным хемокином, способен направить в воспалительный очаг нейтрофилы, которые, реализуя в очаге воспаления свои защитные функции, в том числе и нетоз. Проводимая превентивная химиоте-

рапия способствовала снижению пронетотического потенциала нейтрофилов, что можно объяснить, в том числе, тенденцией к снижению концентрации хемокина ИЛ–8 в крови. Вероятно, что усилению готовности нейтрофила к нетозу способствуют несколько цитокинов, а не только ИЛ–8. Но для окончательного ответа на вопрос, какие цитокины изменяют реактивность нейтрофила при ЛТИ АТР+, необходимы дополнительные исследования. Тем не менее, обращает на себя внимание тот факт, что в то время когда изменения в концентрации цитокинов носили эфемерный характер, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек значимо изменялась, равно как и происходило статистически значимое изменение концентрации маркера состоявшегося нетоза – цитруллинированного гистона Н3. Таким образом, исследование показателей, характеризующих нетоз, является более чутким маркером ЛТИ, в отличие от изменения концентрации цитокинов ИЛ–1 β и ИЛ–8 в крови.

Снижение выраженности проявлений нетоза после превентивной химиотерапии может объясняться не только непосредственным подавлением активности возбудителя, но и эффектами самих antimicrobial препаратов, которые непосредственно могут повлиять на нейтрофилы, снижая их способность к формированию НВЛ. Данное предположение основывается на результатах исследований, в которых показано, что некоторые антибиотики, включая бета–лактамы и цефалоспорины, играют

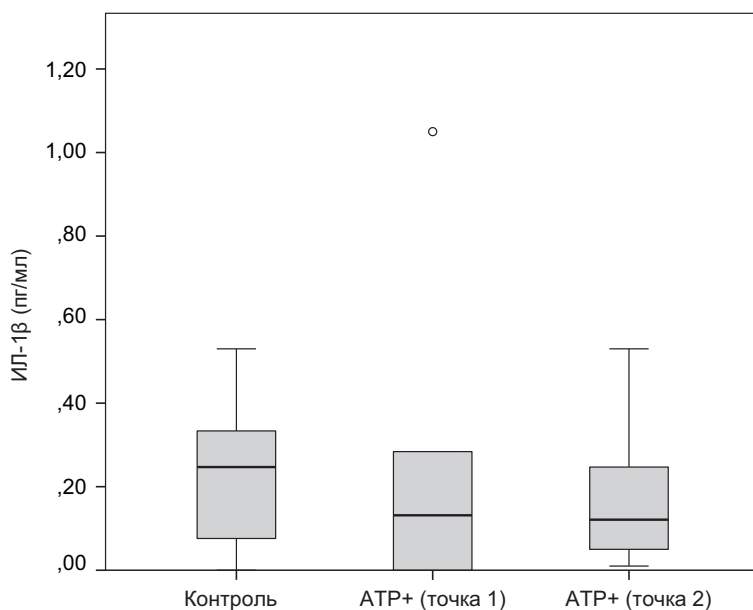


Рисунок 3. Концентрация ИЛ-1β в сыворотке крови у здоровых детей (группа «Контроль») и у детей с латентной формой туберкулёза в процессе проведения превентивной химиотерапии в исследовательских точках 1 и 2 (группы АТР+ (точка 1) и АТР+ (точка 2), соответственно). Статистически значимых различий между группами не обнаружено, во всех случаях $p > 0,05$

Примечание: АТР – аллерген туберкулёзный рекомбинантный.

Figure 3. Serum IL-1β concentrations in healthy children (Control Group) and in children with latent tuberculosis infection during preventive chemotherapy at study points 1 and 2 (RTA+ (point 1) and RTA+ (point 2) groups, respectively), Me (Q1; Q3). There are no statistically significant differences between the groups, in all cases $p > 0.05$

Abbreviation. RTA – recombinant tuberculosis allergen.

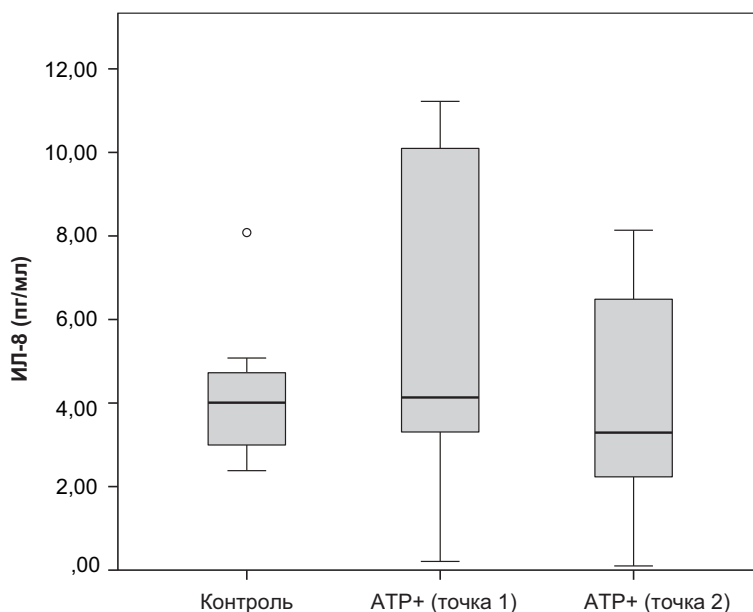


Рисунок 4. Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у здоровых детей (группа «Контроль») и у детей с латентной формой туберкулёза в процессе проведения превентивной химиотерапии в исследовательских точках 1 и 2 (группы АТР+ (точка 1) и АТР+ (точка 2), соответственно). Статистически значимых различий между группами не обнаружено, во всех случаях $p > 0,05$.

Примечание: АТР – аллерген туберкулёзный рекомбинантный.

Figure 4. Serum IL-8 concentrations in healthy children (Control Group) and in children with latent tuberculosis infection during preventive chemotherapy at study points 1 and 2 (RTA+ (point 1) and RTA+ (point 2) groups, respectively), Me (Q1; Q3). There are no statistically significant differences between the groups, in all cases $p > 0.05$

Abbreviation. RTA – recombinant tuberculosis allergen.

иммуномодулирующую роль, с одной стороны, снижая образование НВЛ, а, с другой стороны – ускоряя деградацию уже сформировавшихся НВЛ, что, в конечном итоге, приводит к минимизации повреждения органов [18, 19, 20, 21]. Однако для полного понимания клинических последствий взаимодействия НВЛ и противотуберкулезных препаратов и лежащих в его основе механизмов необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, среди исследованных маркеров нетоза наибольшую информативность показал цитруллинированный гистон H3. Изменение способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек также можно рассматривать как один из признаков ЛТИ. Снижение концентрации citH3 в крови в процессе превентивной химиотерапии представляется вполне закономерным в связи с наблюдаемым у нейтрофилов снижением способности к нетозу [22]. В то же время отсутствие пропорциональных изменений концентрации PAD4 в сыворотке крови объяснимо тем, что образование цитруллинированного гистона H3, сопровождающее процесс нетоза, вероятнее всего зависит от активности фермента на ранних стадиях включения этого механизма и его аллостерической регуляции [23] и мало взаимосвязано с количеством высвободившегося из нейтрофилов фермента. Отсутствие различий между группами в содержании динамин-подобного белка-1 может объясняться малым вкладом митохондриального нетоза в защитную стратегию нейтрофила при ЛТИ. Тем более, что митохондриальная ДНК в отличие от ядерной не содержит гистонов, избыточная цитруллинизация которых была определена у пациентов с ЛТИ АТР+ в первой исследовательской точке. Возможно, что повышение уровня динамин-подобного белка-1 в крови следует ожидать при формировании первичного туберкулезного комплекса, поскольку содержание данного белка в макрофагах повышается при фагоцитировании *Micobacterium tuberculosis* [24]. Тенденцию к увеличению концентрации хемокина ИЛ-8 в крови можно рассматривать как один из факторов, способных увеличить способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек.

Выводы. В процессе превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции, на фоне достижения положительных клинических результатов наблюдалась нормализация способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек – снижалась доля нитевидных НВЛ в препарате изолированных нейтрофилов после действия неспецифического антигенного стимулятора, наблюдалась нормализация процентных отношений активированных и гиперактивированных нейтрофилов и клеток раннего нетоза. Отмеченное снижение содержания CitH3 в крови после ПХТ подтверждало ослабление нетоза. Следовательно, нормализация способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек *ex vivo* и снижение CitH3 в крови можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров достижения положительного результата превентивной химиотерапии при латентной туберкулезной инфекции.

Прозрачность исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23–25–10043, <https://rscf.ru/project/23–25–10043/>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016; 387 (10024): 1211–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8
2. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019; 54 (3): 1900655. DOI: 10.1183/13993003.00655-2019. PMID: 31221810.
3. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020; 69 (1): 1–11. DOI: 10.15585/mmwr.r6901a1
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention – Tuberculosis preventive treatment, second edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Режим доступа [URL]: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097773>
5. Kontsevaya I, Cabibbe AM, Cirillo DM, et al. Update on the diagnosis of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2024; 30 (9): 1115–1122. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.07.014
6. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., [и др.]. Нетозобразующая способность нейтрофилов у детей с латентной туберкулезной инфекцией при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 5. – С.7–12. [Mordyk AV, Zolotov AN, Novikov DG, et al. Netozobrazuyushchaya sposobnost' nejtrofilov u detej s latentnoj tuberkuleznoj infekciej pri položitel'noj probe s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym // *Voprosy prakticheskoj pediatrii* [Clinical Practice in Pediatrics]. 2023; 18 (5): 7–12. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-5-7-12
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303 (5663): 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385
8. Воробьева Н.В., Кулаков В.В. Роль белка DRP1, ответственного за фрагментацию митохондрий, в окислительном взрыве и нетозе нейтрофилов человека // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22, №2–2. – С.733–735. [Vorobjeva NV, Kulakov VV. Rol' belka DRP1, otvetstvennogo za fragmentaciyu mitohondrij, v okislitel'nom vzryve i netoze nejtrofilov cheloveka [The role of DRP1 protein, responsible for mitochondrial fragmentation, in the oxidative burst and netosis of human neutrophils]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2019; 22 (2–2): 733–735. (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S102872210006720-7
9. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Д.Г.

- Новиков, А.Н. Золотов, Н.А. Кириченко, А.В. Мордык; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 20 с.: ил. – Текст: непосредственный. [Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA, Mordyk AV. Patent No 2768152 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: Sposob obnaruzhenija nejtrofil'nyh vnekletochnyh lovushek v supravital'no okrashennom preparate krovi № 2021129097 [Patent No 2768152 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577: Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood preparation № 2021129097]. Omsk: Omskii gosudarstvennii medicinskii universitet [Omsk: Omsk State Medical University]. 2022; 20 p. (In Russ.)].
10. Глушаков И.А., Лозовская М.Э., Гуткин М.Г., [и др.]. Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения // Children's Medicine of the North–West. – 2024. – Т. 12, № 2. – С.187–194. [Glushakov IA, Lozovskaya ME, Gutkin MG, et al. Latentnaya tuberkuleznaya infekciya u detej i podrostkov: voprosy preventivnogo lecheniya [Latent tuberculosis infection in children and adolescents: preventive treatment issues]. Children's Medicine of the North–West [Children's Medicine of the North–West]. 2024; 12 (2): 187–194. (In Russ.)]. DOI: 10.56871/CmN–W.2024.88.83.018
11. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., [и др.]. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 36–43. [Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, et al. Preventivnaya himioterapiya u detej iz ochagov tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудителя [Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2019; 97 (6): 36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075–1230–2019–97–6–36–43
12. Mokrousov I, Vyazovaya A, Sinkov V, et al. Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing 1071–32–cluster. Sci Rep. 2021; 11 (1): 21392. DOI: 10.1038/s41598–021–00890–7
13. Vinogradova T, Dogonadze M, Zabolotnykh N, et al. Extremely lethal and hypervirulent Mycobacterium tuberculosis strain cluster emerging in Far East, Russia. Emerg Microbes Infect. 2021; 10 (1): 1691–1701. DOI: 10.1080/22221751.2021.1967704
14. Ramos–Kichik V, Mondragón–Flores R, Mondragón–Castelán M, et al. Neutrophil extracellular traps are induced by Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2009; 89 (1): 29–37. DOI: 10.1016/j.tube.2008.09.009
15. Fílio–Rodríguez G, Estrada–García I, Arce–Paredes P, et al. In vivo induction of neutrophil extracellular traps by Mycobacterium tuberculosis in a guinea pig model. Innate Immun. 2017; 23 (7): 625–637. DOI: 10.1177/1753425917732406
16. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. Innate Immun. 2020; 26 (4): 240–247. DOI: 10.1177/1753425919881176
17. Jung BG, Vankayalapati R, Samten B. Mycobacterium tuberculosis stimulates IL–1 β production by macrophages in an ESAT–6 dependent manner with the involvement of serum amyloid A3. Mol Immunol. 2021; 135: 285–293. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.04.022
18. Bystrzycka W, Moskalič A, Siczekowska S, et al. The effect of clindamycin and amoxicillin on neutrophil extracellular trap (NET) release. Cent Eur J Immunol. 2016; 41 (1): 1–5. DOI: 10.5114/ceji.2016.58811
19. Moonen CG, Buurma KG, Faruque MR, et al. Periodontal therapy increases neutrophil extracellular trap degradation. Innate Immun. 2020; 26 (5): 331–340. DOI: 10.1177/1753425919889392
20. Xie T, Duan Z, Sun S, et al. β –Lactams modulate neutrophil extracellular traps formation mediated by mTOR signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2021; 534: 408–414. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.067
21. Duan Z, Xie T, Chu C, et al. De–escalation antibiotic therapy alleviates organ injury through modulation of NETs formation during sepsis. Cell Death Discov. 2021; 7 (1): 345. DOI: 10.1038/s41420–021–00745–0
22. Li M, Lin C, Leso A, Nefedova Y. Quantification of Citrullinated Histone H3 Bound DNA for Detection of Neutrophil Extracellular Traps. Cancers (Basel). 2020; 12 (11): 3424. DOI: 10.3390/cancers12113424
23. Liu X, Arfman T, Wichapong K, et al. PAD4 takes charge during neutrophil activation: Impact of PAD4 mediated NET formation on immune–mediated disease. J Thromb Haemost. 2021; 19 (7): 1607–1617. DOI:10.1111/jth.15313
24. Lee J, Choi JA, Cho SN, et al. Mitofusin 2–Deficiency Suppresses Mycobacterium tuberculosis Survival in Macrophages. Cells. 2019; 8 (11): 1355. DOI:10.3390/cells8111355

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

ПЕТРЕНКО ТАТЬЯНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9624-5234; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: tipetrenko@gmail.com

СКЛЮЕВ СЕРГЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8547-7067; канд. мед. наук, заведующий эндоскопическим отделением ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81 а. E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; канд. мед. наук, Ученый секретарь ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81 а. E-mail: natalya-tursunova@mail.ru

КРАСНОВ ДЕНИС ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0727-9940; докт. мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: krasnov77@bk.ru

ЖУКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6156-8412; докт. мед. наук, Ведущий научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81 а. E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

Реферат. Введение. В настоящее время очень мало исследований, анализирующих результаты лечения больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева, вызванных как *M. tuberculosis*, так и неспецифической микрофлорой, и факторы, влияющие на исходы заболевания. Имеющиеся литературные отечественные и зарубежные данные не позволяют сделать окончательное заключение о возможном прогнозе исхода заболевания и сроках проведения лечения, не существует разработанного алгоритма ведения таких пациентов для фтизиатрической практики. Вышеизложенное послужило поводом для научного поиска путей решения проблемы лечения больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями бронхиального дерева. **Цель исследования** – оценить значимость локальных воспалительных изменений бронхиального дерева в эффективности лечения туберкулеза легких. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование, включающее 403 больных туберкулезом легких. В исследование взяты основная группа (n=195) – с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева и группа сравнения (n=208) – без воспалительных изменений в бронхах. У пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов была проведена диагностическая щипцевая биопсия слизистой бронхов для подтверждения воспалительного поражения. Биопсийный материал исследовали микроскопически. Статистическая обработка проведена с использованием параметрических и непараметрических критериев. **Результаты и их обсуждение.** Средний срок купирования локальных воспалительных изменений составил $3,083 \pm 0,213$ мес. для пациентов с гистологически подтвержденным туберкулезным поражением трахеобронхиального дерева и $3,044 \pm 0,104$ мес. – для пациентов с неспецифическим поражением бронхов. Закрытие полостей распада происходит в среднем на 3-м месяце лечения (за 3,052 и 3,202 мес., соответственно в основной группе и группе сравнения), без достоверной разницы между этими группами. Не выявлено различий между группами в динамике по срокам закрытия полостей распада, по количеству успешных случаев лечения в группах, по прекращению бактериовыделения. **Выводы.** Наличие у пациентов локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева не увеличивает сроки прекращения бактериовыделения, скорость и количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений в пациентах исследуемых групп. Длительность и результативность лечения зависят от формы туберкулеза и характера течения туберкулезного процесса. Сроки ликвидации локальных воспалительных изменений зависят от возможности подбора полноценного режима химиотерапии. Применение дополнительных местных методов лечения на фоне ограничения основного режима химиотерапии имеет меньший эффект, чем стандартная химиотерапия без ограничений. Из всех дополнительных местных методов лечения лишь перибронхиальное введение противотуберкулезных препаратов на фоне ограничений основного режима химиотерапии сопоставимо по эффективности со стандартным режимом без ограничений.

Ключевые слова: формы туберкулеза, воспалительные изменения бронхиального дерева, режимы химиотерапии, дополнительные методы лечения, переносимость химиотерапии.

Для ссылки: Петренко Т.И., Склюев С.В., Турсунова Н.В., [и др.]. Оценка значимости локальных воспалительных изменений бронхиального дерева в эффективности лечения туберкулеза легких // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.64–70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).64-70.

ASSESSING THE SIGNIFICANCE OF LOCAL INFLAMMATORY CHANGES IN THE BRONCHIAL TREE FOR THE EFFICACY OF PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT

PETRENKO TATYANA I., ORCID ID: 0000-0002-9624-5234; Dr. sc. med, Associate Professor, Head of the Department of Phthiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt str., 630091 Novosibirsk, Russia. E-mail: tipetrenko@gmail.com

SKLYUEV SERGEY V., ORCID ID: 0000-0001-8547-7067; Cand. sc. med, Head of the Endoscopy Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com
TURSunOVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; Cand. sc. med, Scientific Secretary, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: natalya-tursunova@mail.ru
KRASNOV DENIS V., ORCID ID: 0000-0003-0727-9940; Dr. sc. med, Associate Professor at the Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt str., 630091 Novosibirsk, Russia. E-mail: krasnov77@bk.ru
ZHUKOVA ELENA M., ORCID ID: 0000-0002-6156-8412; Dr. sc. med, Leading Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

Abstract. Introduction. Currently, there are very few studies analyzing the treatment results of pulmonary tuberculosis patients with local inflammatory changes in the bronchial tree caused by both *M. tuberculosis* and non-specific microflora, and factors affecting the disease outcome. The domestic and foreign literature data available do not allow us to make a definitive conclusion about the possible prognosis of the disease outcome and the timing of treatment, there is no algorithm developed for the management of such patients in phthisiological practice. The above was the reason for the scientific search for ways to solve the problem of treating pulmonary tuberculosis patients with inflammatory changes in the bronchial tree. **Aim.** The aim of the study was to assess the importance of local inflammatory changes in the bronchial tree for the efficacy of pulmonary tuberculosis treatment. **Materials and Methods.** A retrospective-prospective cohort study was conducted, that had included 403 patients with pulmonary tuberculosis. The study included the study group (n=195) with local inflammatory changes in the bronchial tree and the comparison group (n=208) without any inflammatory changes in the bronchi. In patients with local inflammatory changes of the bronchi, a diagnostic forceps biopsy of the bronchial mucosa was performed to confirm the inflammatory lesion. The biopsy material was examined microscopically. The data were processed statistically using parametric and nonparametric criteria. **Results and Discussion.** The average duration of relief of local inflammatory changes was 3.083 ± 0.213 months for patients with histologically confirmed tuberculous lesion of the tracheobronchial tree and 3.044 ± 0.104 months for patients with nonspecific bronchial lesion. Decay cavities are closed on average in the 3rd month of treatment (in 3.052 and 3.202 months in the study group and in the comparison group, respectively), with no significant difference between the groups. There were no differences between the groups in the dynamics of the timing of closure of the decay cavities, the number of successful cases of treatment in the groups, and abacillation. Local inflammatory changes in the tracheobronchial tree in patients do not increase the timescales of abacillation or the rate and number of successful cases of closure of destructive changes in the patients of the groups studied. Duration and efficacy of treatment depend on the form of tuberculosis and the nature of the tuberculous process course. **Conclusions.** Local inflammatory changes in the tracheobronchial tree do not increase the timescale of abacillation or the rate and number of successful cases of closing the destructive changes in the patients in the groups under study. Timing of remedying local inflammatory changes depends on the possibility of selecting an adequate chemotherapy regimen. The use of additional local treatments in association with the restriction of the main chemotherapy regimen has less effect than standard unrestricted chemotherapy. Of all the additional local treatments, only the peribronchial administration of anti-tuberculosis drugs associated with the restrictions of the main chemotherapy regimen is comparable to the standard unrestricted regimen in efficacy.

Keywords: forms of tuberculosis, inflammatory changes in the bronchial tree, chemotherapy regimens, additional treatments, chemotherapy tolerability.

For reference: Petrenko TI, Sklyuev SV, Tursunova NV, et al. Assessing the significance of local inflammatory changes in the bronchial tree for the efficacy of pulmonary tuberculosis treatment. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 64-70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).64-70.

Введение. Больные туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева всегда считались наиболее тяжелым контингентом больных в сравнении с пациентами, у которых такие изменения отсутствуют. Туберкулез трахеобронхиального дерева встречается у 10-50% пациентов с туберкулезом легких [1]. Воспалительный процесс в стенке бронха может вызываться как возбудителем туберкулеза, так и неспецифической микрофлорой. Как правило, поражение бронхов является осложнением туберкулеза легких, а также туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, что чаще диагностируется у детей, подростков и лиц молодого возраста, реже – у людей старшего возраста, редко туберкулез бронхов регистрируется как самостоятельная, изолированная форма туберкулеза [2,3,4,5]. В настоящее время существует очень мало исследований, анализирующих результаты лечения больных туберкулезом легких с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева и факторы, влияющие на исходы заболевания [6,7,8,9]. Имеющиеся литературные отечественные и зарубежные данные

не позволяют сделать окончательное заключение о возможном прогнозе исхода заболевания и сроков проведения лечения, не существует разработанного алгоритма ведения таких пациентов для фтизиатрической практики [7,10,11].

Вышеизложенное послужило поводом для научного поиска путей решения проблемы лечения больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями бронхиального дерева, вызванными *M. tuberculosis* и неспецифической микрофлорой.

Цель исследования – оценка значимости локальных воспалительных изменений бронхиального дерева в эффективности лечения туберкулеза легких.

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование, включающее 403 больных туберкулезом легких. Больные разделены на две группы: основная группа (n=195) – с наличием локальных воспалительных изменений бронхиального дерева, и группа сравнения (n=208) – без воспалительных изменений в бронхах.

В исследование включались все пациенты (сплошная выборка) терапевтического профиля,

находящиеся на лечении в отделениях ФГБУ ННИИТ Минздрава России в 2019 г.

У пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов была проведена диагностическая щипцевая биопсия слизистой бронхов для подтверждения специфичности воспалительного поражения.

Все пациенты получали стандартную химиотерапию противотуберкулезными препаратами. Основная группа дополнительно получала местно противотуберкулезные препараты при эндобронхиальном и перибронхиальном введении, а также в виде ингаляций. В каждой группе была часть пациентов с нежелательными реакциями на стандартную химиотерапию, которым назначали лечение с ограничениями.

Эффективность лечения оценивали по срокам ликвидации локальных воспалительных изменений, срокам прекращения бактериовыделения, срокам закрытия полостей распада, отдаленным результатам.

Сроки наблюдения на госпитальном этапе составляли от 3 до 8 месяцев. Отдаленные результаты оценивались в срок от 24 до 48 месяцев.

Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот <10), ТТФ, если хотя бы одна из сравниваемых частот была <5. Для вычисления связей между ранговыми и номинальными параметрами – отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами, отношение рисков (ОР). Для анализа связи переменных использована ранговая корреляция Спирмена. Вероятность исхода (прекращение бактериовыделения или закрытие полостей) попарно сравнивали с помощью логарифмического рангового критерия. В качестве критического уровня достоверности принято значение 0,05.

Все исследования проводились после разрешения локального этического комитета ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России при наличии документа об информированном согласии пациентов по получению ими полной информации об исследовании, и обеспечении конфиденциальности информации, касающейся состояния здоровья пациентов. При выполнении проекта были полностью соблюдены все принятые этические нормы и правила, сопряженные с получением биоматериала от человека World Medical Association (2013). WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects.

Результаты и их обсуждение. В обеих группах – основной и контрольной – преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом легких – 72,8% (95%ДИ 66,16-78,59%) в основной группе и 69,2% (95%ДИ 62,65-75,12%) в группе сравнения. Случаев с диссеминированным туберкулезом легких отмечалось большее количество в группе сравнения – 21,6% (95%ДИ 16,56-27,74%) против 13,3% (95%ДИ 9,21-18,87%) в основной группе. Фиброзно-кавернозный туберкулез наблюдался в 12,8 и 8,2% соответственно в основной группе и группе сравнения, казеозная пневмония – по 1,0% в каждой группе (таблица 1).

Таблица 1

Формы туберкулеза у наблюдаемых больных в исследовании (n=403)

Table 1

Forms of tuberculosis in the patients observed in the study (n=403)

Формы туберкулеза	Пациенты (n)		p
	основная группа	группа сравнения	
Инфильтративный туберкулез	142	144	0,42
Диссеминированный туберкулез	26	45	0,03
Фиброзно-кавернозный туберкулез	25	17	0,12
Казеозная пневмония	2	2	0,6
Всего	195	208	

В основной группе с воспалительными изменениями бронхов было в 1,5 раза больше пациентов с наличием деструкции в легочной ткани, чем в группе сравнения: 171 (87,7%; 95%ДИ 82,28%-91,64%) и 115 (55,3%; 95%ДИ 48,5%-61,89%) (p<0,001, χ^2), соответственно (RR2,91 95%ДИ 2,68-3,15). Из них наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез (67,2 и 42,3% соответственно), на втором месте по частоте располагался фиброзно-кавернозный туберкулез (12,8 и 8,2%). Число случаев диссеминированного туберкулеза с распадами составило соответственно 7,2 % и 4,3 %, все случаи казеозной пневмонии – по 0,5 % в группах. Число пациентов без распадов составило 12,3 % в опыте и 44,7 % – в контроле.

В основной группе так же преобладали пациенты с бактериовыделением – 186 человек (95,38% 95%ДИ 91,34-97,67%), в группе сравнения их было только 86 (41,35% 95% ДИ 34,87-48,14%). По спектру лекарственной устойчивости, бактериовыделители распределились следующим образом: больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом с лечением по 1 режиму химиотерапии было всего 0,5% в основной группе и 12,8% в группе сравнения, случаев с лекарственной устойчивостью возбудителя (по 2 режиму химиотерапии) оказалось 2,7% и 10,5%, соответственно. Категория больных «Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) + лекарственная устойчивость (ЛУ) только к противотуберкулезным препаратам I ряда» присутствовала практически в равных долях в обеих экспериментальных группах – 30,6% и 32,6%, соответственно, «МЛУ + ЛУ к противотуберкулезным препаратам I и II ряда», в том числе по 5 режиму химиотерапии – у 65,05% и 40,7%, «МЛУ+ЛУ к Am/Km/Cm» – у 18,3% и 15,1%; «МЛУ + ЛУ к фторхинолонам» – у 24,2% и 8,1%; «МЛУ» с 4 режимом химиотерапии – 1,1% и 3,5%, соответственно. Пациенты с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) возбудителя были в 42,4% и 23,2% случаев, с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – 22,6% и 17,4% случаев, соответственно в основной группе и группе сравнения.

Назначенные схемы лечения удовлетворительно переносили 42,05 % (95% ДИ 35,34 %-49,07%) па-

Таблица 2
Переносимость назначенной химиотерапии (n=403)

Table 2

Tolerability of the prescribed chemotherapy (n=403)

Переносимость РХТ	Пациенты (n)		p
	основная группа	группа сравнения	
Удовлетворительная	82	94	0,52
Гепатотоксические реакции	51	53	0,87
Нейротоксические реакции	20	18	0,58
Гематологические реакции	13	13	0,86
Гастроинтестинальные реакции	12	13	0,96
Кардиотоксические реакции	10	12	0,77
Психиатрические изменения	7	5	0,9
Всего	195	208	

циента основной группы и 45,19 % (95% ДИ 38,58 %-51,98 %) – из группы сравнения, $p=0,52$, χ^2 . У остальных пациентов развились различные нежелательные реакции, в некоторых случаях присутствовало несколько видов таких реакций (таблица 2).

Наиболее распространены были лекарственные гепатотоксичность (26,25% и 25,5%) и нейротоксичность (10,3% и 8,7%), несколько меньше – гематологические осложнения (6,7% и 6,3%), гастроинтестинальные реакции (6,2% и 6,3%) и кардиотоксические явления (5,1% и 5,8%) соответственно. Менее всего имели место психические нарушения (в 3,6% и 2,4% случаев, соответственно).

Для купирования возникших нежелательных реакций проводилась временная или окончательная отмена препарата, вызвавшего реакцию, с подбором другой схемы химиотерапии. Окончательная отмена

чаще проводилась у пациентов группы сравнения – 35 (30,97% 95% ДИ 23,17%-40,03%), в основной группе окончательная отмена была зафиксирована у 24 пациентов (21,2% 95% ДИ 14,65%-29,72%) ($p=0,09$, χ^2). Пациенты группы сравнения лечились только стандартными методами химиотерапии. В основной группе пациентам с нежелательными реакциями на режим химиотерапии назначались дополнительные региональные методы лечения (рисунок 1).

Ликвидация локальных воспалительных изменений у пациентов без ограничений в режиме химиотерапии (со стандартной химиотерапией) происходила в среднем за $2,317 \pm 0,121$ мес., а у пациентов с ограничениями (как получающих дополнительные методы лечения, так и без них) – за $3,612 \pm 0,116$ мес. ($p < 0,001$, LogRank (Mantel-Cox)).

У пациентов, которые лечились стандартными методами и не имели ограничений в режиме химиотерапии, сроки ликвидации воспалительных явлений трахеобронхиального дерева были меньше на 51,1%, чем у пациентов с ограничениями в режиме химиотерапии без дополнительных методов лечения ($p < 0,001$, LogRank (Mantel-Cox)) и на 11,6% – чем у пациентов с дополнительными локальными методами лечения на фоне стандартной химиотерапии. Так, средний срок ликвидации локальных воспалительных изменений бронхов составил $2,915 \pm 0,183$ мес., а при назначении дополнительных методов на фоне неполноценного режима химиотерапии средний срок ликвидации локальных воспалительных изменений составил $3,178 \pm 0,076$ мес., разница между группами была 0,2 месяца ($p=0,899$, LogRank (Mantel-Cox)). Сроки ликвидации локальных воспалительных изменений при ингаляционном и эндобронхиальном введении противотуберкулезных препаратов составили в среднем $3,298 \pm 0,1$ и $3,435 \pm 0,123$ мес. соответственно, то есть, были большими, чем при назначении стандартной полноценной химиотерапии. При перибронхиальном введении противотуберкулезных препаратов ($2,806 \pm 0,142$ мес.) срок излечения ЛВИ был сопоставим со сроком лечения стандартными

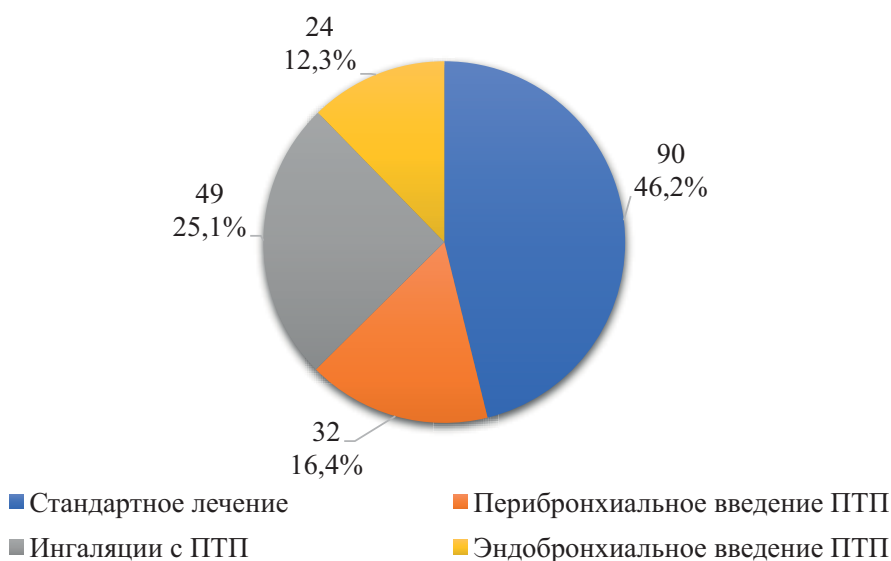


Рис. 1. Методы лечения пациентов основной группы, использованные в исследовании

Fig. 1. Methods of treatment of the patients in the study group, which have been used in this study

Примечание: ПТП – противотуберкулезный препарат

режимами химиотерапии (2,915±0,183 мес.) (p=0,6, LogRank (Mantel-Cox)).

Таким образом, включение в схему лечения дополнительных методов лечения не приводит к значимому уменьшению сроков ликвидации локальных воспалительных изменений (p=0,899, LogRank (Mantel-Cox)). Использование перибронхиального введения противотуберкулезных препаратов позволяет соотнести сроки лечения со сроками локальных воспалительных изменений у пациентов со стандартными методами лечения (p=0,6, LogRank (Mantel-Cox)) и сокращает сроки ликвидации локальных воспалительных изменений более чем на 0,5 мес. (p=0,014, LogRank (Mantel-Cox)) в сравнении с ингаляционным и эндобронхиальным введением противотуберкулезных препаратов. В целом, сроки ликвидации локальных воспалительных изменений зависят от возможности подбора полноценного режима химиотерапии (p<0,001, LogRank (Mantel-Cox)).

Специфический характер поражения бронхиального дерева был установлен у 57 (29,23% 95%ДИ 23,29%-35,98%) пациентов основной группы, у остальных 138 (70,77% 95% ДИ 64,02%-76,71%) было выявлено неспецифическое поражение бронха. При сравнении сроков элиминации локальных воспалительных изменений между этими группами, установлено, что средний срок купирования локальных воспалительных изменений составил 3,083±0,213 мес. для пациентов с гистологически подтвержденным туберкулезным поражением трахеобронхиального дерева и 3,044±0,104 мес. – для пациентов с неспецифическим поражением

бронхов (p=0,602, LogRank (Mantel-Cox)). Таким образом, динамика воспалительных изменений слизистой трахеобронхиального дерева с гистологически подтвержденным туберкулезом бронха на фоне проводимого лечения была сопоставима с динамикой лечения изменений при гистологически выявленном неспецифическом поражении бронхиального дерева.

При оценке результатов лечения туберкулеза у наблюдаемых пациентов, установлено, что закрытие полостей распада происходит в среднем на 3-м месяце лечения (за 3,052 мес. и 3,202 мес., соответственно в основной группе и группе сравнения), без достоверной разницы между этими группами (p=0,665, LogRank (Mantel-Cox)). По критерию закрытия полостей распада эффективность лечения пациентов основной группы составила 78,0% (95%ДИ 71,26% - 83,59%), а в группе сравнения – 77,4% (95% ДИ 68,88% - 84,13%) (p=0,89, χ^2) (таблица 3).

Прекращение бактериовыделения в основной группе было достигнуто в 80,65% (95%ДИ 74,34%-85,71%) случаев, в группе сравнения – 86,05% (95%ДИ 77,02% - 91,99%) (p=0,27, χ^2) (таблица 4).

Таким образом, в результате проводимого анализа не выявлено различий между группами как в динамике по срокам закрытия полостей распада (p=0,665, LogRank (Mantel-Cox), так и по количеству успешных случаев лечения в группах (p=0,89, χ^2).

По срокам прекращения бактериовыделения выявлено что, динамика прекращения бактериовыделения не отличается между группами (p=0,74, LogRank (Mantel-Cox)). Но в основной группе имеется тенденция к сохранению большего числа бакте-

Таблица 3

Динамика деструктивных изменений у пациентов наблюдаемых групп (n=286)

Table 3

Dynamics of destructive changes in patients of the groups under study (n=286)

Показатель	Пациенты (n)				p
	основная группа		группа сравнения		
	Количество	%	Количество	%	
Без динамики	10	5,8	5	4,3%	0,79
Закрытие полости распада	135	78,0	89	77,4	0,89
Уменьшение полости распада	28	16,2	20	17,4	0,78
Увеличение полости распада	0	0,0	1	0,9	---
Всего	173	100,0	115	100,0	

Таблица 4

Динамика бактериовыделения у пациентов наблюдаемых групп (n=272)

Table 4

Bacterial excretion dynamics in the patients of the groups under study (n=272)

	Пациенты (n)				p
	основная группа		группа сравнения		
	Количество	%	Количество	%	
Сохраняется	14	7,5	2	2,3	0,15
Прекращено	150	80,6	74	86,0	0,27
Уменьшение массивности	22	11,8	10	11,6	0,96
Всего	186	100,0	86	100,0	

риовывделителей 7,53% (95%ДИ 4,44%-12,33%) чем в группе сравнения 2,33% (95%ДИ 0,14%-8,59%), но статистически не достоверно ($p=0,15$, χ^2 с поправкой Yates).

Средние сроки прекращения бактериовыделения составили $2,436 \pm 0,126$ мес. в основной группе и $2,365 \pm 0,169$ мес. в группе сравнения.

Анализ непосредственных результатов лечения у пациентов наблюдаемых групп (таблица 5) показал, что между группами отсутствует статистически достоверная разница в непосредственных результатах лечения, как в группе в целом, так и в каждой из форм туберкулеза. Так полный клинический эффект лечения в основной группе достигнут у 150 (76,92% 95%ДИ 70,5%-82,3%) пациентов, в группе сравнения – 163 (78,37% 95%ДИ 72,26%-83,44%) ($p=0,72$, χ^2).

Отдаленные результаты оценивались в обеих группах в среднем через $30,31 \pm 8,2$ мес. При оценке отдаленных результатов установлено, что клиническое излечение зафиксировано у 122 (62,56% 95%ДИ 55,59%-69,06%) пациентов основной группы, в группе сравнения: 129 (62,02% 95%ДИ 55,26%-68,34%) ($p=0,85$, χ^2). Эффективность лечения зависит от формы туберкулеза и колебалась в основной группе от 32,0% (95% ДИ 17,06%-51,73%)

при фиброзно-кавернозном туберкулезе, до 70,4% (95% ДИ 62,44%-77,33%) при инфильтративном туберкулезе легких; в группе сравнения – от 68,75% (95% ДИ 60,76%-75,77%) при инфильтративном туберкулезе, до 35,29% (95% ДИ 17,17%-58,84%) при фиброзно-кавернозном туберкулезе. Статистически достоверной разницы в полученных результатах не зафиксировано. Умерло от туберкулеза в основной группе 5 (2,56% 95% ДИ 0,93%-6,03%) пациентов, в группе сравнения – 4 (1,92% 95% ДИ 0,58%-5,01%) ($p=0,92$, χ^2 с поправкой Yates). Прооперировано в основной группе 15 (7,69% 95%ДИ 4,63% - 12,39%) пациентов, в группе сравнения – 13 (6,25% 95%ДИ 3,6%-10,49%) ($p=0,56$, χ^2).

По непосредственным результатам лечения полный клинический эффект в основной группе достигнут у 76,92% (95%ДИ 70,5%-82,3%) пациентов, в группе сравнения – у 78,37% (95%ДИ 72,26%-83,44%). Обострение процесса было зафиксировано у 15,38% (95% ДИ 10,95%-21,16%) пациентов основной группы и у 13,94% (95% ДИ 9,84% - 19,35%) пациентов группы сравнения. При оценке отдаленных результатов, клиническое излечение наблюдалось у 62,56% (95%ДИ 55,59%-69,06%) пациентов основной группы, 62,02% (95%ДИ 55,26%-68,34%) – в группе сравнения.

Таблица 5

Непосредственные и отдаленные результаты лечения(n=403)

Table 5

Immediate and long-term treatment outcomes (n=403)

Формы туберкулеза	Непосредственные результаты					Отдаленные результаты				
		основная группа		группа сравнения			группа сравнения		основная группа	
		n	%	n	%		n	%	n	%
Инфильтративный туберкулез	Полный клинический эффект	118	83,1	123	85,4	Клиническое излечение	100	70,4	99	68,8
	Обострение	17	12,0	15	10,4	Обострение	27	19,0	33	22,9
	Прервал лечение	7	4,9	6	4,2	Рецидив	15	10,6	12	8,3
Диссеминированный туберкулез	Полный клинический эффект	19	73,1	29	64,4	Клиническое излечение	13	50,0	24	53,3
	Обострение	4	15,4	9	20,0	Обострение	5	19,2	9	20,0
	Прервал лечение	3	11,5	7	15,6	Рецидив	5	19,2	10	22,2
Фиброзно-кавернозный туберкулез	Полный клинический эффект	12	48,0	9	52,9	Клиническое излечение	8	32,0	6	35,3
	Обострение	8	32,0	5	29,4	Обострение	14	56,0	9	52,9
	Прервал лечение	5	20,0	3	17,6	Летальный исход	3	12,0	2	11,8
Казеозная пневмония	Полный клинический эффект	1	50,0	2	100,0	Клиническое излечение	1	50,0	0	0,0
	Обострение	1	50,0	0	0,0	Обострение	1	50,0	2	100,0
Всего	Полный клинический эффект	150	76,9	163	78,4	Клиническое излечение	122	62,6	129	62,0
	Обострение	30	15,4	29	13,9	Обострение	47	24,1	53	25,5
	Прервал лечение	15	7,7	16	7,7	Рецидив	20	10,3	22	10,6
						Летальный исход	5	2,6	4	1,9
Всего		195	100,0	208	100,0		195	100,0	208	100,0

Выводы. Наличие у пациентов локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева не увеличивает сроки прекращения бактериовыделения, скорость и количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений у пациентов исследуемых групп. Длительность и результативность лечения зависят от формы туберкулеза и характера течения туберкулезного процесса. Применение дополнительных местных методов лечения на фоне ограничения основного режима химиотерапии имеет меньший эффект, чем стандартная химиотерапия без ограничений. Из всех дополнительных местных методов лечения лишь перибронхиальное введение противотуберкулезных препаратов на фоне ограничений основного режима химиотерапии сопоставимо по эффективности со стандартным режимом без ограничений.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. [Shkolnikova OV, Gudkova SV. Osobennostivyavleniya tuberkuleza bronha kak oslozhneniya tuberkuleza vnutrigrudnyh limfaticeskikh uzlov u pacienta pozhilogo vozrasta [Features of the detection of bronchial tuberculosis as a complication of tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in an elderly patient]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2020; 5. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://science-education.ru/article/view?id=30224> DOI: 10.17513/spno.30224
2. Агеева Т.С., Волкова Л.И., Мишустина Е.Л., Мишустин С.П. Туберкулез бронхов в общей врачебной практике // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-7. - С.1265-1268. [Ageeva TS, Volkova LI, Mishustina EL, Mishustin SP. Tuberkulez bronhov v obshchevrachebnoj praktike [Bronchial tuberculosis in general medical practice]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2014; 10 (7): 1265-1268 (In Russ.)].
3. Кузиев А.А., Парпиева Н.Н., Иргашев А.А. Поражение бронхов при ограниченных и распространенных формах туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С.220. [Kuziev AA, Parpieva NN, Irgashev AA. Porazhenie bronhov pri ogranichennyh i rasprostranennyh formah tuberkuleza legkih [Bronchial lesion in limited and widespread forms of pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2011; 4: 220. (In Russ.)].
4. Стрелис А.К. Комплексная диагностика бронхиальной патологии и ее значение в клинике, течении, исходах вторичного туберкулеза легких: монография // Томск: Томский университет, 1980. – 185 с. [Strelis AK. Kompleksnaya diagnostika bronhial'noj patologii i ee znachenie v klinike, techenii, iskhodah vtorichnogo tuberkuleza legkih: monografiya [Comprehensive diagnosis of bronchial pathology and its significance in the clinic, course, and outcomes of secondary pulmonary tuberculosis: monograph]. Tomsk: Tomskij universitet [Tomsk: Tomsk University]. 1980; 185 p. (In Russ.)].
5. Kim HJ, Kim HS, Ma JE. Clinical characteristics of endobronchial tuberculosis that develops in patients over 70 years of age. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2007; 63 (5): 412-416. DOI: 10.4046/trd.2007.63.5.412.4
6. Исмаилов Ш.Ш., Аденов М.М., Имамбаев Ж.А. Ступенчатая биопсия в диагностике туберкулеза бронхов // Проблемы туберкулеза. – 2000. – №1. – С.21-22. [Ismailov ShSh, Allenov MM, Imanbayeva JA. Stupenchataya biopsiya v diagnostike tuberkuleza bronhov [Step biopsy in the diagnosis of bronchial tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza* [Problems of tuberculosis]. 2000; 1: 21-22. (In Russ.)].
7. Малиев Б.М., Грачева М.П., Беляев Д.Л. Роль патологии трахеобронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 8. – С.19-24 [Maliev BM, Gracheva MP, Belyaev DL. Rol' patologii traheobronhial'nogo dereva v effektivnosti lecheniya bol'nyh tuberkulezom legkih [The role of pathology of the tracheobronchial tree in the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih* [Problems of tuberculosis and lung diseases]. 2007; 8: 19-24 (In Russ.)].
8. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 240 с. [Yablonsky PK ed. *Ftiziatriya: Nacional'nye klinicheskie rekomendacii* [Phthiology: National clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2015; 240 p. (In Russ.)].
9. Kashyap S, Mohapatra PR, Saini V. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2003; 45 (4): 247-256.
10. Wilson NJ. Bronchoscopic observation in tuberculous tracheobronchitis-Clinical and pathological correlation. *Diseases of the Chest*. 1945; 11 (1): 34-36. DOI: 10.1378/chest.11.1.36
11. uan Wang, Xin-Shan Zhang. Endobronchial Tuberculosis: Report of 102 Cases. *CHEST*. 1994; 105 (6): 1910. DOI: 10.1378/chest.105.6.1910a

СПЕКТР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В РЕГИОНАХ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

САЛМИН АЛЕКСЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0009-6941-0888; младший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: salmin.a@list.ru

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: us-nniit@mail.ru

НЕМКОВА ЕЛИЗАВЕТА КИРИЛЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2724-9546; младший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

Резюме. Введение. Нарушение микробиоты легких у больных туберкулезом способствует утяжелению течения основного заболевания, усилению процессов альтерации и экссудации в очагах поражения, снижению эффективности лечения. В зависимости от параметров внешней среды и особенностей туберкулезного процесса характер неспецифической микрофлоры может меняться. Актуальные данные мониторинга распространенности неспецифической микрофлоры имеют важное значение для выбора корректной химиотерапии. **Цель исследования** - изучение спектра неспецифической микрофлоры у стационарных больных, поступивших из регионов Сибири и Дальнего Востока, с разными клиническими формами туберкулеза легких. **Материалы и методы.** Проведен анализ микробиологических исследований образцов мокроты 520 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном этапе лечения в период 2021-2022 гг. с использованием общепринятых бактериологических методов. Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Хи-квадрат и считали достоверной при $p \leq 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Из 520 пациентов в исследовании из регионов Сибири было 472 пациента, из регионов Дальнего Востока – 48 человек (Новосибирская область, Омск, Республика Тыва, Республика Хакасия и Алтайский край, Амурская область, Камчатский край и Республика Якутия). Всего в посевах мокроты исследуемых больных туберкулезом легких бактериальная флора выявлялась в 52% случаев, грибковая флора – в 48% случаев, преимущественно представители *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, в меньшей степени – *Pseudomonadaceae*, *Yersiniaceae*. Семейства и видовой состав неспецифической микрофлоры был сходен в регионах обоих округов. **Выводы.** В мокроте пациентов из регионов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов выявлялись преимущественно грибковая микрофлора (*S. albicans*), как следствие длительной антибиотикотерапии. Бактериальная микрофлора чаще была представлена грамотрицательными видами *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli* и др. В данной выборке больных не было отмечено значительной разницы между регионами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в составе и соотношении семейств и видов неспецифической микрофлоры. При лекарственно-устойчивых штаммах микобактерий туберкулеза рост неспецифической микрофлоры повышался почти вдвое и, наоборот, снижался почти в 3 раза для семейств *Alcaligenaceae*, *Streptococcaceae*. Бактериальная неспецифическая микрофлора в основном проявила чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия, неспецифичным в лечении туберкулеза. *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* сохраняли чувствительность, соответственно, к фторхинолонам и амикацину. **При всех формах туберкулеза превалировала грибная микрофлора.** При фиброзно-кавернозной, инфильтративной формах и туберкулезе бактерии семейства *Pseudomonadaceae* высевались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при диссеминированном туберкулезе.

Ключевые слова: туберкулез легких, неспецифическая микрофлора, лекарственная устойчивость, клинические формы туберкулеза.

Для ссылки: Салмин А.В., Турсунова Н.В., Немкова Е.К. Спектр неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом легких в регионах Сибири и Дальнего Востока // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.71–78. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).71-78.

SPECTRUM OF NON-SPECIFIC MICROFLORA IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE REGIONS OF SIBERIA AND THE FAR EAST

SALMIN ALEXEY V., ORCID ID: 0009-0009-6941-0888; Junior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: salmin.a@list.ru

TURSUANOVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; Cand. sc. boil., Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of Tuberculosis, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58. E-mail: us-nniit@mail.ru

NEMKOVA ELIZAVETA K., ORCID ID: 0000-0003-2724-9546; Junior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: elizaveta.nemkova@mail.ru

Abstract. Introduction. Disruption of the lung microbiota in tuberculosis patients contributes to the aggravation of the course of the underlying disease, increased processes of alteration and exudation in the lesions, and a decrease in the treatment efficacy. Depending on the parameters of the external environment and the characteristics of the tuberculous process, the nature of the nonspecific microflora may change. Current data on monitoring the prevalence of nonspecific microflora are important for choosing a correct chemotherapy regimen. **Aim:** to study the spectrum of

nonspecific microflora in inpatients admitted from the regions of Siberia and the Far East with different clinical forms of pulmonary tuberculosis. **Materials and Methods.** Microbiological studies of sputum samples from 520 pulmonary tuberculosis patients were analyzed, who were at the inpatient stage of treatment in the period of 2021-2022, using generally accepted bacteriological methods. The statistical significance of differences was assessed using the Chi-square test and considered significant at $p \leq 0.05$. **Results and Discussion.** Of the 520 patients in the study, there were 472 patients from the regions of Siberia, 48 people from the regions of the Far East (Novosibirsk Oblast, Omsk, Republic of Tyva, Republic of Khakassia and Altai Territory, Amur Region, Kamchatka Territory, and Republic of Yakutia). In total, in sputum cultures of the pulmonary tuberculosis patients under study, bacterial flora was detected in 52% of cases, while fungal flora was found in 48% of cases; there were mainly *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, and *Staphylococcaceae*, to a lesser extent there were *Pseudomonadaceae* and *Yersiniaceae*. The nonspecific microflora families and species composition of were similar in the regions of both districts. **Conclusions.** In the sputum of patients from the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts, predominantly fungal microflora (*C. albicans*) was detected because of long-term antibiotic therapy. Bacterial microflora was more often represented by gram-negative species, such as *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, etc. In this sample of patients, there was no significant difference between the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts in the composition and ratio of families and species of nonspecific microflora. With drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, the growth of nonspecific microflora increased almost twice and, on the contrary, decreased almost 3 times for the families of *Alcaligenaceae* and *Streptococcaceae*. Bacterial nonspecific microflora mainly showed sensitivity to broad-spectrum antibiotics, nonspecific in the treatment of tuberculosis. *S. aureus* and *Kl. pneumoniae* remained susceptible to fluoroquinolones and amikacin, respectively. In all tuberculosis forms, fungal microflora prevailed. In fibrous-cavernous and infiltrative forms and in tuberculoma, bacteria of the *Pseudomonadaceae* family were cultured significantly more frequently ($p < 0.05$) than in disseminated tuberculosis.

Keywords: pulmonary tuberculosis, nonspecific microflora, drug resistance, clinical forms of tuberculosis.

For reference: Salmin AV, Tursunova NV, Nemkova EK. Spectrum of non-specific microflora in pulmonary tuberculosis patients in the regions of Siberia and the Far East. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 71-78. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).71-78.

Введение. Нарушение микробиоты легких у больных туберкулезом, которое может возникать как за счет влияния *Mycobacterium tuberculosis*, так и при подключении микст-инфекций на фоне снижения иммунитета, способствует утяжелению течения основного заболевания, усилению процессов альтерации и экссудации в очагах поражения, снижению эффективности лечения [1-10]. Микрофлора легких у таких пациентов остается мало изученной в силу значительных методических и технических препятствий, которые необходимо преодолевать в проводимых исследованиях. В настоящее время имеется ряд работ, описывающих микрофлору больных туберкулезом органов дыхания с помощью методов метагеномного секвенирования и микробиологического исследования мокроты [3-13]. Несмотря на высокую вариабельность представленных данных, в целом при легочном туберкулезе можно констатировать обогащение микробиоты представителями анаэробной микрофлоры, что обеспечивается условиями среды, возникающей на фоне прогрессирования обструктивных процессов в пораженном легком, казеозного некроза, усиленного фиброзообразования. Среди сопутствующей микрофлоры встречаются представители родов *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriales* [3,14,15]. Однако разные условия выполнения этих исследований не позволяют сделать однозначные выводы об устойчивых критериях изменения состава и структуры микробиоты у больных туберкулезом. Сложность интерпретации полученных данных связана с недостаточной унифицированностью методологического подхода, незначительностью рассматриваемых выборок; микробиота отдельных участков легких может различаться. Кроме того, имеет место изменение распространения и лекарственной устойчивости

штаммов патогенов в разные временные периоды и/или в разных климатогеографических зонах. Сообщества могут различаться составом, численностью, разнообразием сообществ в зависимости от микробиоты окружающей среды, воздействия других людей, домашних животных [16]. Изучение больших когорт с единообразием забора респираторных образцов должно дать данные с достаточной статистической достоверностью. Необходим постоянный мониторинг неспецифической микрофлоры и получение актуальных данных о таксономическом разнообразии флоры у больных, что имеет значение для назначения корректной химиотерапии.

Цель исследования – изучение спектра неспецифической микрофлоры у стационарных больных, поступивших из регионов Сибири и Дальнего Востока, с разными клиническими формами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ микробиологических исследований образцов мокроты 520 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном этапе лечения в период 2021-2022 гг.

В ходе эксперимента выполняли посев мокроты на питательные среды с последующим выделением чистых культур патогенов и условно патогенных микроорганизмов общепринятыми бактериологическими методами. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF с помощью масс-спектрометра Microflex (BrukerDaltonics, Германия) при двукратном нанесении культуры в соответствии с протоколом производителя.

Выделенная неспецифическая патогенная и условно патогенная микрофлора была представлена 19 семействами. Результаты посевов были сопоставлены с лекарственной чувствительностью штаммов возбудителя туберкулеза в образцах биологического материала пациентов, клиническими

формами туберкулеза легких, сопутствующими заболеваниями у пациентов в исследовании.

Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Хи-квадрат и считали достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из 520 пациентов в исследовании было 357 мужчин и 163 женщин. Больше всего поступивших пациентов было из регионов Сибири (472 пациента), из Дальнего Востока – 48 человек. Основными регионами проживания пациентов являлись: Новосибирская область (20%), Омск (7%), Республика Тыва (7%), Республика Хакасия (4,2%) и Алтайский край (4,1%). Меньше всего было поступивших из регионов: Амурская область (0,1%), Камчатский край (0,1%) и Республика Якутии (0,1%).

Всего в посевах мокроты исследуемых больных туберкулезом легких было выявлено 957 патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Сапрофитная микрофлора пациентов не учитывалась. Бактериальная флора была выявлена в 52% случаев, грибковая флора составила – 48% случаев. В изолятах преобладали 7 семейств: *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Staphylococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Yersiniaceae*, *Moraxellaceae* (рис. 1).

В незначительных количествах были выявлены представители 12 семейств: *Actinomycetaceae* – 0,8%, *Streptococcaceae* – 0,8%, *Xanthomonadaceae* – 0,6%, *Weeksellaceae* и *Enterococcaceae* – 0,5% каждый, *Aspergillaceae*, *Hafniaceae* и *Alcaligenaceae* – 0,2% каждый, *Burkholderiaceae*, *Bacillaceae*, *Comamonadaceae* и *Morganellaceae* – 0,1% каждый.

Грибковая микрофлора в основном была представлена видом *Candida albicans*, что, очевидно,

связано с длительным использованием антибактериальной полихимиотерапии. Остальные виды рода *Candida* – *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua*, *C. lusitaniae* – составили 2,2-0,2% исследований, в двух образцах (0,2%) были выявлены плесневые грибы *Aspergillus niger*.

Среди микробной флоры наиболее часто встречались *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* (рис. 2).

В посевах мокроты пациентов из регионов Сибирского федерального округа выявлялись преимущественно *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Staphylococcaceae*. Семейства *Pseudomonadaceae*, *Yersiniaceae*, *Moraxellaceae* были представлены незначительным количеством образцов (4-2%) (рис. 3). Оценка видового разнообразия показала, что среди грибов преобладала *Candida albicans* (40%), в небольших количествах присутствовали *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. inconspicua* (1,7-0,3%), *Aspergillus niger* – 0,22%. Среди бактерий чаще встречались виды *Haemophilus parainfluenzae* (10%), *Staphylococcus aureus* (9,9%), *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Escherichia coli* (6%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%), *Serratia marcescens* (4%).

В изолятах пациентов из регионов Дальневосточного федерального округа были выявлены *Saccharomycetaceae*, *Pasteurellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae* (рис. 4). Преобладающими видами являлись *Candida albicans* (41,6%), *Haemophilus parainfluenzae* (15,5%), *Staphylococcus aureus* (11,9%), *Klebsiella pneumoniae* (4,8%).

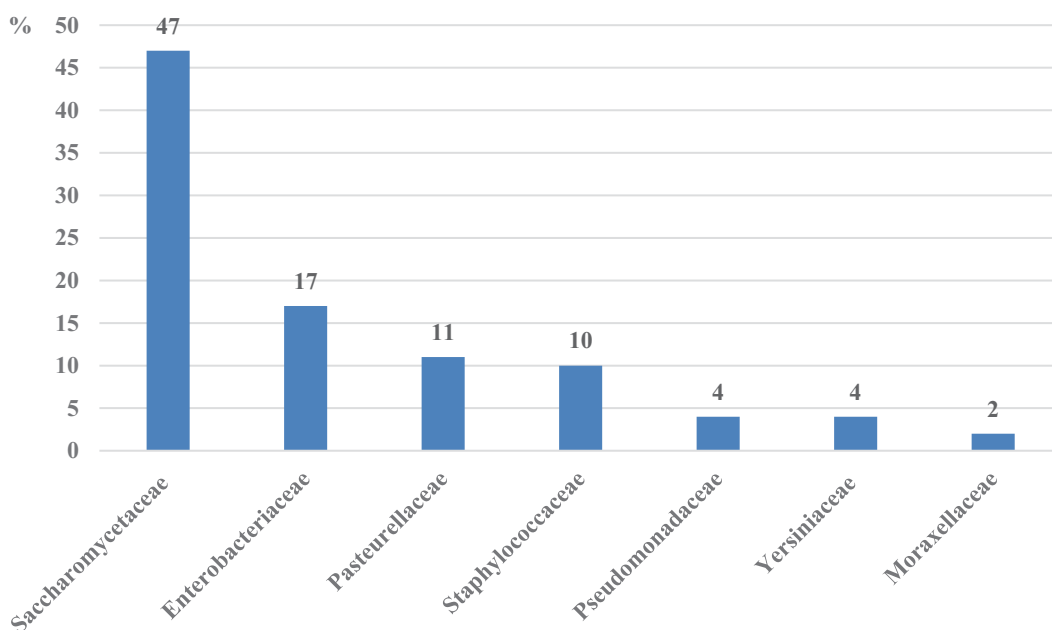


Рис. 1. Основные семейства патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выявленные в мокроте больных туберкулезом органов дыхания в исследовании

Fig. 1. Core families of pathogenic and opportunistic microflora identified in the sputum of patients with respiratory tuberculosis in the study

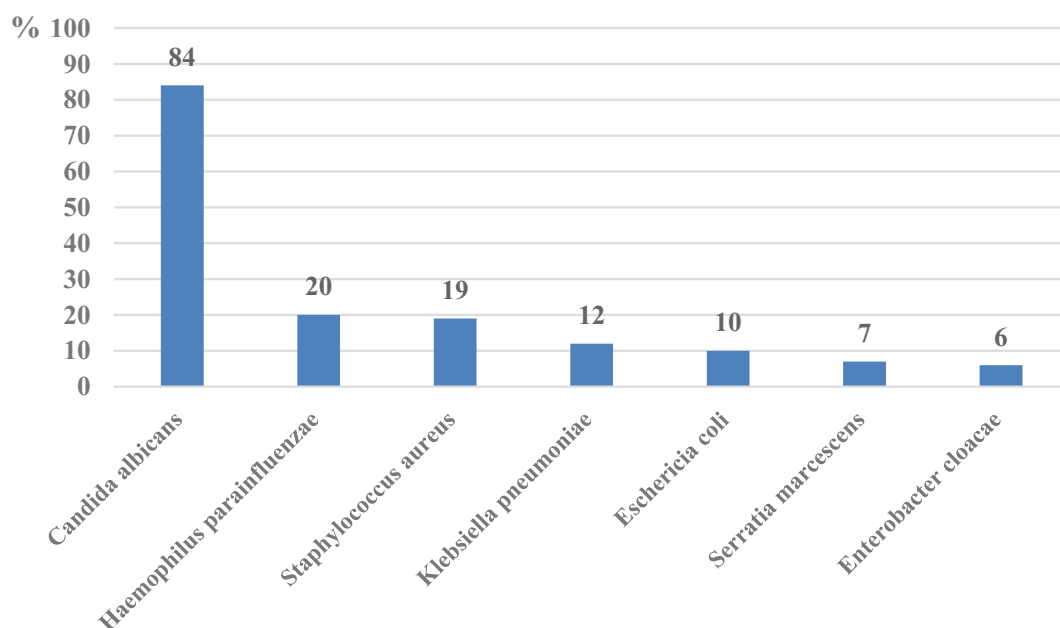


Рис. 2. Основные виды патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выявленные в мокроте больных туберкулезом органов дыхания в исследовании
 Fig. 2. Core species of pathogenic and opportunistic microflora identified in the sputum of patients with respiratory tuberculosis in the study

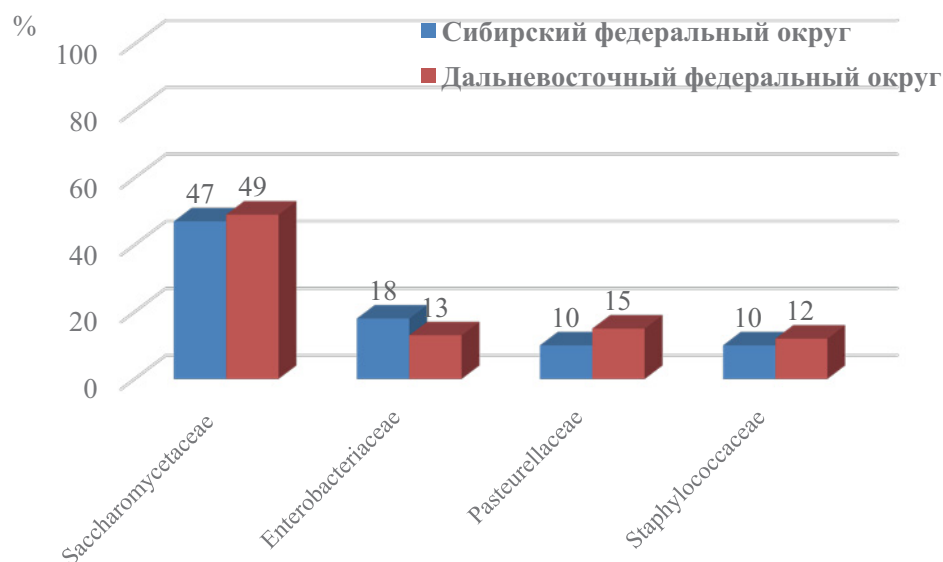


Рис. 3. Состав различных семейств неспецифической патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выявленные в мокроте больных туберкулезом органов дыхания из регионов Сибири и Дальнего Востока
 Fig. 3. Composition of various families of nonspecific pathogenic and opportunistic microflora identified in the sputum of respiratory tuberculosis patients from the regions of Siberia and the Far East

Процентное соотношение видов наиболее часто высеваемой микрофлоры в образцах пациентов из регионов Сибири и Дальнего Востока было приблизительно одинаковым. В целом можно сказать, что в данной выборке больных не было отмечено значительной разницы между регионами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в составе и соотношении семейств и видов неспецифической микрофлоры.

Доля высеваемости различных семейств неспецифической микрофлоры в зависимости от типа лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза представлена в *таблице 1*.

Как видно из представленных данных, лекарственная чувствительность *M. tuberculosis* практически не влияет на рост видов *Saccharomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*. Для остальных видов выявлялась определенная зависимость этих двух показателей, для *Pseudomonadaceae* и *Yersiniaceae* при лекарственно-устойчивых штаммах микобактерий туберкулеза выявляемость неспецифической микрофлоры повышалась почти вдвое, для *Alcaligenaceae*, *Streptococcaceae*, наоборот, при лекарственно-устойчивых штаммах микобактерий рост неспецифической микрофлоры снижался почти в 3 раза.



Рис. 4. Видовое разнообразие (%) неспецифической микрофлоры в мокроте пациентов из Сибирского и Дальневосточного федерального округов (часто встречаемые виды)
 Fig. 4. Species diversity (%) of nonspecific microflora in the sputum of patients from the Siberian and Far Eastern Federal Districts (frequently encountered species)

Таблица 1

Состав неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом в зависимости от типа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Table 1

Composition of nonspecific microflora in tuberculosis patients, depending on the type of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Выявленная микрофлора	ЛЧ		ЛУ	
	Абс.	%	Абс.	%
Saccharomycetaceae	105	44	345*	48,9
Enterobacteriaceae	43	18	121*	17,2
Pasteurellaceae	30	12,7	75	10,6
Staphylococcaceae	33	14	63	8,9
Pseudomonadaceae	5	2,1	29*	4,1
Yersiniaceae	5	2,1	31*	4,4
Moraxellaceae	4	1,68	15	2,1
Actinomycetaceae	4	1,68	5	0,7
Alcaligenaceae	1	0,42	1	0,14
Aspergillaceae	0	0	1	0,14
Bacillaceae	0	0	0	0
Burkholderiaceae	0	0	1	0,14
Comamonadaceae	0	0	1	0,14
Streptococcaceae	4	1,68	4*	0,6
Enterococcaceae	1	0,42	4	0,6
Hafniaceae	0	0	0	0
Weeksellaceae	0	0	4	0,6
Xanthomonadaceae	2	0,8	4	0,6
Morganellaceae	0	0	1	0,14
Всего исследований	237	100	705	100

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность, ЛУ – лекарственная устойчивость (совокупно полирезистентность (устойчивость к двум и более противотуберкулезным препаратам, но не сочетанию изониазида с рифампицином), множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость). * – $p < 0,05$ (при сравнении с ЛЧ)

Штаммы *Candida albicans*, полученные из биологического материала пациентов в исследовании, имели лекарственную устойчивость к вориконазолу в 76,8%, к клотримазолу в 58,8%, к миконазолу в 69,4%, к флюконазолу в 82,35% и были абсолютно чувствительны к нистатину и амфотерицину В. *Acinetobacter baumannii* был устойчив к фторхинолонам (ципрофлоксацин и левофлоксацин) в 100%, защищенным цефалоспорином (пиперациллин-тазобактаму и цефоперазону-сульбактаму) в 87,5%, карбопенемам (меропенем) - в 62,5%. Абсолютную чувствительность *A. baumannii* проявил к полимиксину. *Haemophilus parainfluenzae* проявил лекарственную устойчивость к пенициллину – в 58,41%, фторхинолонам (левофлоксацину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, налидиксовой кислоте, офлоксацину) (в 46,43%). Лекарственную чувствительность *H. parainfluenzae* проявил в 100% к цефалоспорином (цефотаксим), в 99% к тетрациклинам (тетрациклину, миноциклину, доксициклину), в 87,13% – к защищенным пенициллинам (амоксциллин-клавуланату). Среди штаммов *Staphylococcus aureus* были выявлены 2 образца *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивых к всем бета-лактамам. *Staphylococcus aureus* был чувствителен к цефокситину в 98%, к эритромицину и тетрациклину в 96,9%, к фторхинолонам в 92,8%, к пенициллину 80,3%. *Pseudomonas aeruginosa* имел чувствительность к азтреонаму и колистину/полимиксину в 97,15%, к

амикацину – в 80%, к меропенему – в 60%, к защищенным бета-лактамам (пиперациллин-тазобактаму) в 71,4 %, к цефтазидиму – 14,3%. *Klebsiella pneumoniae* проявила устойчивость к защищенным бета-лактамам (амоксциллин-клавуланат) в 83,9%, фторхинолонам – в 61,2% и была чувствительна к амикацину в 77,5%, к меропенему в 74,2%, цефтазидиму в 87,1% и цефтриаксону в 83,9%.

Таким образом, штаммы *C. albicans* в исследовании сохраняли устойчивость к достаточно старым противогрибковым препаратам. Бактериальная неспецифическая микрофлора в основном проявила чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия, не специфичным в лечении туберкулеза – полимиксину, эритромицину, меропенему, цефалоспорином, тетрациклинам, защищенным пенициллинам. *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* сохраняли чувствительность, соответственно, к фторхинолонам и амикацину.

Доля высеваемости неспецифической микрофлоры у пациентов с различными клиническими формами легочного туберкулеза представлена в таблице 2.

При всех формах туберкулеза превалировала грибная микрофлора, которая высевалась более чем в 50% случаев. Однако микроорганизмы семейства *Pseudomonadaceae* достоверно чаще ($p < 0,05$) высевались при фиброзно-кавернозной, инфильтративной формах и туберкулезе, чем при диссеминированном туберкулезе.

Таблица 2

Выявляемость неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом в зависимости от клинической формы

Table 2

Detectability of nonspecific microflora in tuberculosis patients, depending on clinical form

Выявленная микрофлора	Клинические формы туберкулеза (число положительных исследований)							
	ФКТ		ИФТ		ДТЛ		Туберкулема	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Saccharomycetaceae	181	46	93	46	54	48	121	50
Enterobacteriaceae	67	17	44	21,8	21	19	32	13,2
Pasteurellaceae	45	11	24	12	11	10	25	10,3
Staphylococcaceae	38	10	16	8	13	11,6	29	12
Pseudomonadaceae	16	4	7	3,4	2	2	9	3,7
Yersiniaceae	17	4	4	2	4	3,5	11	4,5
Moraxellaceae	10	2,5	5	2,5	1	0,89	3	1,2
Actinomycetaceae	2	0,5	2	1	0	0	4	1,65
Alcaligenaceae	2	0,5	0	0	0	0	0	0
Aspergillaceae	1	0,25	0	0	1	0,89	0	0
Bacillaceae	0	0	0	0	0	0	1	0,4
Burkholderiaceae	1	0,25	0	0	0	0	0	0
Comamonadaceae	1	0,25	0	0	0	0	0	0
Streptococcaceae	3	0,8	2	1	1	0,89	2	0,82
Enterococcaceae	2	0,5	1	0,5	1	0,89	1	0,4
Hafniaceae	1	0,25	1	0,5	0	0	0	0
Weeksellaceae	2	0,5	1	0,5	0	0	1	0,4
Xanthomonadaceae	1	0,25	1	0,5	3	2,6	1	0,4
Morganellaceae	0	0	0	0	0	0	1	0,4
Всего исследований	390	41,1	201	21,2	112	11,8	241	25,5

Примечание: ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез, ИФТ – инфильтративный туберкулез, ДТЛ – диссеминированный туберкулез

Выводы.

1. В мокроте пациентов из регионов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов выявлялись преимущественно грибковая микрофлора (*S. albicans*), как следствие длительной антибиотикотерапии. Бактериальная микрофлора чаще была представлена грамотрицательными видами *H. parainfluenzae*, *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, грамположительный – *S. aureus*. В данной выборке больных не было отмечено значительной разницы между регионами Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в составе и соотношении семейств и видов неспецифической микрофлоры.

2. При лекарственно-устойчивых штаммах микробактерий туберкулеза рост неспецифической микрофлоры повышался почти вдвое (*Pseudomonadaceae* и *Yersiniaceae*) и, наоборот, снижался почти в 3 раза для семейств *Alcaligenaceae*, *Streptococcaceae*. Бактериальная неспецифическая микрофлора в основном проявила чувствительность к антибиотикам широкого спектра действия, не специфичным в лечении туберкулеза. *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* сохраняли чувствительность, соответственно, к фторхинолонам и амикацину.

3. При всех формах туберкулеза превалировала грибная микрофлора, которая высевалась более, чем в 50% случаев. При фиброзно-кавернозной, инфильтративной формах и туберкулезе бактерии семейства *Pseudomonadaceae* высевались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при диссеминированном туберкулезе.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Лушникова А.В., Великая О.В. Туберкулёз лёгких и ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 13. [Lushnikova AV, Velikaya OV Pulmonary tuberculosis and COPD [Modern problems of science and education] Modern problems of science and education]. 2013; 6: 13. (In Russ.).]
2. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Проблема лекарственной устойчивости вторичной микрофлоры у больных туберкулезом легких. Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина» // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. VII, № 3(27). – С.29-34. [Spiridonova LG, Ten MB, Labutin IV, Mezhebovsky VR. The problem of drug resistance of secondary microflora in patients with pulmonary tuberculosis. Text of a scientific article on the specialty "Clinical medicine" [The problem of drug resistance of secondary microflora in patients with

pulmonary tuberculosis. Text of a scientific article on the specialty "Clinical medicine". Orenburg medical bulletin [Orenburg medical bulletin] 2019; VII (3): 29-34. (In Russ.).]

3. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Особенности микробиоты легких при туберкулезной инфекции // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – Т. 23, вып 1. – С.166-175. [Orlova EA, Ogarkov OB, Kolesnikova LI. Features of the lung microbiota in tuberculosis infection [Features of the lung microbiota in tuberculosis infection]. Bulletin of Siberian Medicine [Bulletin of Siberian Medicine]. 2024; 23 (1): 166–175. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-166-175]
4. Mokrousov I, Chernyaeva E, Vyazovaya A, et al. Next-generation sequencing of Mycobacterium tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2016; 22 (6): 1127–1129. DOI: 10.3201/eid2206.152051.15
5. Sinkov VV, Ogarkov OB, Plotnikov AO, et al. Metagenomic analysis of mycobacterial transrenal DNA in patients with HIV and tuberculosis coinfection. Infect Genet Evol. 2020; 77: 104057 DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104057
6. Galeeva J, Babenko V, Bakhtyev R, et al. 16S rRNA gene sequencing data of the upper respiratory tract microbiome in the SARS-CoV-2 infected patients. Data Br. 2022; 40: 107770. DOI: 10.1016/j.dib.2021.107770
7. Cui Z., Zhou Y., Li H., et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. BMC Microbiol. 2012;12:276. DOI: 10.1186/1471-2180-12-276
8. Cheung MK, Lam WY, Fung WYW, et al. Sputum microbiota in tuberculosis as revealed by 16S rRNA pyrosequencing. PLoS One. 2013; 8 (1): e54574. DOI: 10.1371/journal.pone.0054574
9. Wu J, Liu W, He L, et al. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. PLoS One. 2013; 8 (12): 83445. DOI: 10.1371 journal.pone.0083445
10. Botero LE, Delgado-Serrano L, Cepeda ML, et al. Respiratory tract clinical sample selection for microbiota analysis in patients with pulmonary tuberculosis. Microbiome. 2014; 2: 29. DOI: 10.1186/2049-2618-2-29
11. Стогова Н.А. Неспецифическая бактериальная и грибковая инфекция респираторного тракта у больных туберкулезным плевритом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 1 (37). – С.8-12. [Stogova NA. Nonspecific bacterial and fungal infection of the respiratory tract in patients with tuberculous pleurisy [Nonspecific bacterial and fungal infection of the respiratory tract in patients with tuberculous pleurisy]. Tuberculosis and socially significant diseases [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2022; 10 (1): 8-12. (In Russ.).]
12. Лавриненко А.В., Азизов И.С., Колесниченко С.И., [и др.]. Спектр и лекарственная чувствительность неспецифической флоры у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, №9.– С.11-16. [Lavrinenko AV, Azizov IS, Kolesnichenko SI, et al. Pattern and drug sensitivity of non-specific bacterial population in tuberculosis patients with multiple drug resistance [Pattern and drug sensitivity of non-specific bacterial population in tuberculosis patients with multiple drug resistance]. Tuberculosis and Lung Diseases [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2019; 97 (9): 11-16. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-11-16]
13. Groschel MI, Omansen TF, de Lange W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis complicated by nosocomial

- infection with multidrug-resistant enterobacteriaceae. Am J Trop Med Hyg. 2016; 94 (3): 517-518. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0690
14. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 7. – С.8–11. [Spiridonova LG, Ten MB, Labutin IV, Mezhebovsky VR. Vyyavleniye nespetsificheskoy mikroflory i yeye lekarstvennoy rezistentnosti u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Identification of nonspecific microflora and its drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis]. Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]. 2019; 15 (7) 8-11. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-7-8-11
15. Николаян Л.Т., Давтян А.Г. Сопутствующая неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом при разной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, №7. – С. 68-69 [Nikolayan LT, Davtyan AG. Sopotstvuyushchaya nespetsificheskaya mikroflora u bol'nykh tuberkulezom pri raznoy lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza [Concomitant nonspecific microflora in tuberculosis patients with different drug resistance of mycobacterium tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (7): 68-69. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-68-69
16. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 410–412. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042

НЕКОТОРЫЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТРЕВОГОЙ И ДЕПРЕССИЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

СЕРОВ ОЛЕГ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0006-3892-4083; канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: o.serov@nsk-niit.ru

ЖУКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6156-8412; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: zhukovaem@ngs.ru

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: us-nniit@mail.ru

Реферат. Введение. Отрицательное влияние тревоги и депрессии на приверженность лечению туберкулеза обуславливает необходимость создания адекватных социально-психологических вмешательств с учетом факторов, повышающих риски их развития. **Цель.** Изучение распространенности симптомов тревоги и депрессии, а также их связь с медико-социальными факторами у больных туберкулезом легких на этапе стационарного лечения. **Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 273 пациента с различными формами туберкулеза легких. Пациенты проходили психологическое тестирование в соответствии с «Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS)». Оценивали статистику таких показателей, как место проживания пациентов (село, город, дом, квартира), образование, наличие/отсутствие работы, семейное положение. Обработка результатов проводилась в программе PASW STATISTICS 22.0 с использованием как непараметрических, так и параметрических методов. **Результаты и их обсуждение.** С симптомами субклинической и клинической тревоги и депрессии было выявлено 148 человек (54,2%) из 273. Медико-биологическими и клиническими особенностями у больных с выраженной тревогой были женский пол, низкая масса тела, низкий рост, отсутствие бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза, очаговая форма заболевания. Большая выраженность депрессии в исследовании была ассоциирована с низким ростом у мужчин, высокой частотой сердечных сокращений и наличием фиброзно-кавернозного туберкулеза. Социальными факторами, связанными с более частыми проявлениями тревоги и депрессии, оказались проживание в сельской местности и/или частном доме, среднее/среднеспециальное образование, проживание одному, отсутствие работы. Социальными факторами, чаще всего представленными у больных с депрессией, были проживание в сельской местности, проживание в частном доме, среднее/среднеспециальное образование, проживание без супруга, отсутствие работы. **Выводы.** Симптомы тревоги и депрессии, которые наблюдались более чем у половины больных туберкулезом, проходивших стационарное лечение, тесно связаны с медико-биологическими и социальными факторами, а также с особенностями течения туберкулеза. Полученные данные могут быть использованы при разработке социально-психологических, пациенториентированных программ в лечении туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких, тревога, депрессия, психологический дистресс.

Для ссылки. Серов О.А., Жукова Е.М., Турсунова Н.В. Некоторые медико-социальные предикторы, ассоциированные с тревогой и депрессией // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.79–87. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).79-87.

SOME MEDICAL AND SOCIAL FACTORS ASSOCIATED WITH ANXIETY AND DEPRESSION IN RESPIRATORY TUBERCULOSIS PATIENTS

SEROV OLEG A., ORCID ID: 0009-0006-3892-4083; Cand. sc. med., Senior Researcher at the Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58. E-mail: o.serov@nsk-niit.ru

ZHUKOVA ELENA M., ORCID ID: 0000-0002-6156-8412; Dr. sc. med., Leading Researcher at the Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58. E-mail: e.zhukova@nsk-niit.ru

TURSUANOVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; Cand. sc. biol., Leading Researcher, Scientific and Organizational Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58. E-mail: us-nniit@mail.ru

Abstract. Introduction. Negative impact of anxiety and depression on the patient's adherence to tuberculosis treatment necessitates the creation of adequate socio-psychological interventions, considering factors that increase their development risks. **Aim.** To study the prevalence of anxiety and depression symptoms, as well as their relationship to medical and social factors in pulmonary tuberculosis patients during their inpatient treatment. **Materials and Methods.** The study involved 273 patients with various forms of pulmonary tuberculosis, who were treated in the departments of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute in 2021-2023. The patients were tested psychologically according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Statistics of indicators were assessed, such as patients' place of residence (village/city, house/apartment), education, employment/unemployment, and marital status. The results were processed in the STATISTICS 22.0 program using nonparametric and parametric methods. **Results and Discussion.** 148 people (54.2%) out of 273 were identified with symptoms of subclinical and clinical anxiety and depression. Medical,

biological, and clinical features in patients with severe anxiety were female gender, low body weight, short stature, lack of the bacteriological confirmation of the tuberculosis diagnosis, and the focal form of the disease. Greater depression in the study was associated with short stature in men, high heart rate, and the presence of fibrocavernous tuberculosis (FCT). Social factors associated with more frequent manifestations of anxiety and depression: Living in a rural area and/or a private house, lack of higher education, living alone, and being unemployed. Social factors most often present in patients with depression: Living in a rural area, living in a private house, lack of higher education, living without a partner, and being unemployed. **Conclusions.** Symptoms of anxiety and depression observed in more than a half of tuberculosis patients undergoing inpatient treatment, are closely related to medical, biological, and social factors, as well as to the characteristics of the tuberculosis course. The findings can be used in the development of socio-psychological patient-oriented programs in the tuberculosis treatment.

Keywords: pulmonary tuberculosis, anxiety, depression, psychological distress.

For reference: Serov OA, Zhukova EM, Tursunova NV. Some medical and social factors associated with anxiety and depression in respiratory tuberculosis patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 79-87.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).79-87.

Введение. Туберкулез, несмотря на стабильное снижение показателей заболеваемости, распространенности и смертности, продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения [1]. Влияние тесно взаимодействующих социально-экономических, этнических и культурных факторов определяет не только разную степень заболеваемости на болезнь у представителей разных социальных слоев [2]. Тяжесть течения заболевания, осознание необходимости длительного лечения, побочные эффекты химиотерапии, потеря социальной поддержки, снижение финансовых доходов у части больных туберкулезом приводит к развитию психологического дистресса, тревоги и депрессии, которые негативно влияют на приверженность больного к лечению [3,4,5]. Вызывают интерес исследования, касающиеся изучения взаимоотношения туберкулеза и психических расстройств, а также факторов риска, ассоциированных с этими нозологиями [6, 7, 8, 9, 10]. Существенное положительное влияние на результаты лечения туберкулеза при сочетании с тревогой и депрессией может оказать проведение адекватных социально-психологических вмешательств [11,12], поэтому определение медико-социальных факторов риска развития некоторых психических нарушений у больных туберкулезом легких представляется актуальной задачей.

Цель исследования. Изучение распространенности симптомов тревоги и депрессии, а также их связь с медико-социальными факторами у больных туберкулезом легких на этапе стационарного лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 273 больных туберкулезом легких, которые находились на лечении в отделениях ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ) в период 2021-2023 года. У пациентов были выявлены следующие формы туберкулеза легких: диссеминированная, инфильтративная, фиброзно-кавернозная, очаговая, казеозная пневмония, туберкулёма. Были рассмотрены индивидуальные физиологические характеристики больных туберкулезом: вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД) систолическое, АД диастолическое, частота сердечных сокращений (ЧСС). Степень повреждения легочной ткани оценивали по количеству пораженных сегментов легких с наличием специ-

фических изменений. Общая площадь распада легочной ткани оценивалась как сумма площадей крупных и средних полостей, в сантиметрах.

По степени бактериовыделения рассматривали 3 показателя:

– микобактерии туберкулеза (МБТ) не были определены методами микроскопии и посева из мокроты или промывных водах бронхов, а обнаружены в биопсийном или операционном материале при обследовании в ННИИТ («МБТ (гистология)»);

– МБТ были выявлены на амбулаторном этапе, но на момент поступления в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России бактериовыделение было прекращено («МБТ-»);

– на момент поступления в ННИИТ сохранялось бактериовыделение («МБТ+»).

Уровень психических нарушений оценивался в соответствии с Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS), которая предназначена для быстрой оценки эмоционального состояния пациента. Опросник HADS имеет шкалы тревоги и депрессии, каждая из которых содержит по семь утверждений, в каждом утверждении по четыре варианта ответа с разным количеством баллов. С учетом рекомендаций по интерпретации шкалы суммарное количество баллов, соответствующее 0-7, считали нормой (отсутствие достоверных симптомов тревоги или депрессии), 8-10 баллов – имеется субклинически выраженная тревога или депрессия, 11 и более баллов – клинически выраженная тревога или депрессия. В зависимости от наличия признаков тревоги или депрессии пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты, имеющие показатели нормы по шкале тревоги HADS, вошли в I T группу, по шкале депрессии – I D группу. Пациенты с количеством баллов, соответствующих субклинически и клинически выраженной тревоге, вошли во II T группу, с показателями, соответствующими субклинически и клинически выраженной депрессии - во II D группу. Также рассчитывались общие средние значения по тревоге и депрессии (в баллах). Пациенты в исследовании ранее не имели психиатрического диагноза.

Среди социальных факторов, с которыми проводились сопоставления, были выделены: гендерная принадлежность, место проживания (городская или сельская местность, квартира или частный дом), уровень образования (среднее/среднеспециальное и высшее), статус семейных отношений (один, проживающий с супругом, проживающий с супругом и

другими членами семьи, проживающий с другими членами семьи), трудоустройство (не работает, не имеет официального трудоустройства (но имеют неофициальную трудовую деятельность), имеет официальное трудоустройство).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе PASW STATISTICS 22.0. Оценивали среднее арифметическое значение, стандартное отклонение на основании непараметрических методов с использованием χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ), U-критерия Манна-Уитни, и параметрических – по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследований.

Из 273 пациентов в исследовании было 107 (39,2%) женщин и 166 (60,8%) мужчин. Показатели средних значений возраста, веса, роста, ИМТ, ЧСС, АД систолического и АД диастолического пациентов в исследовании представлены в *таблице 1*.

У 73 (26,7%) на момент поступления в ННИИТ сохранялось бактериовыделение, определяемое методом люминесцентной микроскопии. У 50 человек (18,3%) были обнаружены микобактерии в ткани легких при гистологическом обследовании биоптатов. Без бактериовыделения было 150 человек (54,9%).

У 205 человек были обнаружены деструктивные изменения в легких, из них у 51 пациента деструкции фиксировались при наличии ограниченного туберкулезного процесса в легких и у 154 – при распространенном характере процесса (соответственно, 75,1; 18,7 и 56,4% от всех больных в исследовании). В целом ограниченный процесс наблюдался у 90 (33%) пациентов в исследовании, изменения распространенного характера имели место у 183 (67%) пациентов в исследовании. Количество пораженных сегментов у всех пациентов в исследовании в среднем составило $4,69 \pm 2,38$ (95% ДИ 4,4-4,97), средний диаметр площади распада $2,66 \pm 3,1$ см (2,28-3,03).

Преобладающими клиническими формами туберкулеза у наблюдаемых пациентов были фиброзно-кавернозный (ФКТ) – 108 (39,6%) и туберкулёма – 94 (34,4%). В меньшей степени были представлены инфильтративный туберкулез – 39 (14,3%) и диссеминированный - 24 (8,8%), менее всего очаговый туберкулез – 5 (1,8%) и казеозная пневмония – 3 (1,1%).

По социальным признакам 176 (64,5%) пациентов проживали в городе, из них 168 человек (61,5%) – в квартире, 97 человек (35,5%) – в сельской местности. В частном доме (независимо в городе или селе) – 105 человек (38,5%). Высшее образование имели 50 человек (18,3%), среднее образование – 223 человека (81,7%) в исследовании. Проживали с супругом 72 (26,4%) пациента, с супругом и другими членами семьи – 62 (22,7%), только с другими членами семьи – 98 (35,9%) человек и проживали одиноко 41 человек (15%). Не работающими в исследовании были 52 человека (19%), не имели официального трудоустройства (но имели неофициальную трудовую деятельность) 124 человека (45,4%), имели официального трудоустройства 97 человек (35,5%).

Показатели тревоги и депрессии у 125 человек (45,8%) в исследовании соответствовали «норме» (I T и I D) по HADS. С симптомами субклинической и клинической тревоги и депрессии было выявлено 148 человек (54,2%). Из них симптомы субклинической и клинической тревоги (II T) были обнаружены у 87 чел., (31,9%) и только с II T (без II D) – у 47 чел. (17,2%). Симптомы субклинической и клинической депрессии (II D) были обнаружены у 101 (37%) пациента, из них только с II D – у 61 чел. (22,3%). Сочетание симптомов тревоги депрессии наблюдались у 40 (14,6%) больных туберкулезом в исследовании.

Возраст пациентов в I T группе составил $42,5 \pm 11,9$ лет, в II T – $40,1 \pm 10,7$ лет. При оценке симптомов депрессии пациенты II D группы были старше ($43,6 \pm 12,9$ лет), чем пациенты I D группы ($40,6 \pm 10,7$ лет), разница была достоверной ($p = 0,045$).

Среди женщин симптомы тревоги выявлялись в большем числе случаев (50 чел. или 46,7%), чем среди мужчин (у 37 чел. или 22,3%), разница была достоверной ($p=0,0001$). Среднее значение балла тревоги по HADS составило среди женщин – $6,6 \pm 4,6$, среди мужчин – $4,22 \pm 3,2$ ($p=0,0001$). С симптомами депрессии было выявлено 40 женщин (37,4%) и 61 мужчина (36,7%). Среднее значение балла депрессии составило среди женщин – $5,61 \pm 4,1$, среди мужчин – $5,16 \pm 3,4$. Разница в выраженности симптомов депрессии между мужчинами и женщинами не была достоверной.

Таблица 1

Некоторые физиологические показатели пациентов в группах наблюдения

Table 1

Some physiological parameters of patients in observation groups

Показатели (n=273)	Среднее значение	95% ДИ	Медиана	t-критерий
Возраст	$41,75 \pm 11,62$	40,37-43,14	41	0,0001
Вес	$63,03 \pm 12,41$	61,55-64,50	63	0,0001
Рост	$169,90 \pm 9,09$	168,8-170,9	170,0	0,0001
Индекс массы тела	$21,8 \pm 3,8$	21,34-22,26	21,5	0,0001
Частота сердечных сокращений	$75,9 \pm 13,07$	74,35-77,46	75,0	0,0001
АД систолическое	$120,54 \pm 16,33$	118,6-122,5	119	0,0001
АД диастолическое	$78,76 \pm 11,4$	77,4-80,12	78	0,0001

Примечание: АД – артериальное давление; ДИ – доверительный интервал.

Показатели веса, роста и возраста среди мужчин и женщин с разным уровнем тревоги и депрессии представлены в *таблице 2*.

У пациентов в группе с наличием симптомов тревоги отмечены более низкие средние показатели веса и роста, чем у пациентов с нормальным уровнем тревоги (разница была достоверной). Анализ показал, что признаки тревоги были ассоциированы с низким ростом именно за счет присутствия в этой группе женского пола, при этом разница между I T и II T среди мужчин, как и между I T и II T среди женщин отсутствовала. У пациентов мужчин в группе с симптомами субклинической и клинической депрессии регистрировались более низкие показатели роста, и они были старше по сравнению с пациентами, у которых уровень депрессии соответствовал норме. Различия были достоверными ($p \leq 0,05$). Разницы по весу, росту, возрасту среди женщин в группах сравнения с разным уровнем тревоги и депрессии, а также среди мужчин в группах сравнения по уровню тревоги не обнаружено.

Соотношения некоторых физиологических показателей и психических нарушений у пациентов с туберкулезом представлены в *таблице 3*.

У пациентов в группе с наличием симптомов депрессии отмечены более высокие показатели частоты сердечных сокращений и более низкий рост по сравнению с пациентами, уровень депрессии которых был в пределах нормы по шкале HADS (разница была достоверной, *таблица 3*).

Соотношение клинических форм туберкулеза, бактериовыделения с выраженностью тревоги и депрессии пациентов представлены в *таблицах 4 и 5*.

Выраженные симптомы тревоги (II T) были большей частью представлены у пациентов с очаговым туберкулезом (80% среди больных с этой клинической формой), диссеминированным туберкулезом

(37,5%), казеозной пневмонией (33,3%), туберкулёмами (33,0%) и ФКТ (30,6%). Достоверная разница была обнаружена при сравнении пациентов с очаговым туберкулезом и пациентов с инфильтративным туберкулезом (ОШ-13,3 (1,32-134,93), $p=0,02$) и пациентами с ФКТ (ОШ-9,09 (95% ДИ 0,98-84,48), $p=0,038$). Между другими клиническими формами достоверных различий по уровню тревоги не было установлено. Максимальное среднее значение балла тревоги по HADS оказалось в группе с очаговым туберкулезом (8,8±2,2), ФКТ (5,16±3,8) и туберкулёмами (5,16±4,48). Пациенты, у которых в течение определенного времени диагноз не имел бактериологического подтверждения (группа «МБТ (гистология)»), имели в большем числе случаев симптомы тревоги, чем пациенты без бактериовыделения (ОШ=2,41; ДИ 95% 1,24-4,67).

Высокий уровень депрессии (II D) преимущественно был отмечен у пациентов с казеозной пневмонией (66,7%), ФКТ (45,4%) и очаговым туберкулезом (40,0%), при этом разница была достоверной между группами «ФКТ» и «туберкулёма» (ОШ-2,29 (1,27-4,15), $p=0,008$). Между другими клиническими формами значимых различий не установлено. В то же время среднее значение балла депрессии оказалось максимальным в группе с казеозной пневмонией (8,0±4,5), очаговым туберкулезом (6,8±1,1) и ФКТ (5,87±3,71). Пациенты с бактериовыделением, выявленным на разных этапах лечения (амбулаторном, стационарном), не имели достоверных различий по выраженности депрессии.

Соотношение тяжести тревоги и депрессии с некоторыми социальными факторами (место проживания (городская или сельская местность), объект проживания (дом или квартира), семейная структура проживания, уровень образования, наличие работы), представлено в *таблицах 6 и 7*.

Таблица 2

Морфометрические показатели и возраст среди мужчин и женщин с разным уровнем тревоги и депрессии

Table 2

Morphometric indicators and age among men and women with different levels of anxiety and depression

Показатели	Общее число пациентов (n=273)					
	I T (n=186)	II T (n=87)	P	I D (n=172)	II D (n=101)	P
Вес	64,09±12,7	60,75±11,4	0,038	64,1±12,1	61,2±12,7	0,06
Рост	171±8,9	166,98±8,8	0,0001	171,3±9,2	167,5±8,3	0,001
ИМТ	21,84±3,9	21,72±3,6	0,8	21,8±3,7	21,7±3,9	0,9
Возраст	42,53±11,93	40,09±10,8	0,1	40,67±10,7	43,6±12,9	0,045
Женщины (n=107)						
	I T (n=57)	II T (n=50)	P	I D (n=67)	II D (n=40)	P
Вес	58,93±12,3	57,12±10,1	0,4	59,21±11,8	56,2±10,1	0,1
Рост	162,7±6,7	162,5±6,6	0,4	163,46±6,5	161,25±6,7	0,1
ИМТ	22,25±4,4	21,6±3,7	0,4	22,16	21,6±3,3	0,4
Возраст	37,8±11,5	38,4±12,2	0,7	37,5±10,9	39,2±13,2	0,5
Мужчины (n=166)						
	I T (n=129)	II T (n=37)	P	I D (n=105)	II D (n=61)	P
Вес	66,37±12,29	65,6±11,45	0,7	67,2±11,2	64,4±13,3	0,2
Рост	175,04±6,9	173,03±7,8	0,1	176,3±7,02	171,6±6,4	0,0001
ИМТ	21,66±3,7	21,88±3,4	0,7	21,6±3,2	21,9±4,3	0,6
Возраст	44,61±11,55	42,32±8,17	0,3	42,71±10,05	46,49±11,0	0,03

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

Таблица 3

Показатели систолического артериального давления, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений в группах наблюдения

Table 3

Indicators of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and heart rate in observation groups

Показатели	Группы (n=273)					
	I T (n=186)	II T (n=87)	P	I D (n=172)	II D (n=101)	P
АД систолическое	120,5±16,3	120,6±16,3	0,9	120,5±15,9	120,6±17,05	0,9
АД диастолическое	78,7±11,4	78,8±11,4	0,9	78,6±11,3	79,1±11,6	0,7
ЧСС	75,8±13,9	76,1±11,1	0,9	74,2±12,8	78,7±13,0	0,006

Примечание: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Соотношение клинических форм туберкулеза и степени бактериовыделения с параметрами тревоги в группах наблюдения

Table 4

Correlation of the clinical forms of tuberculosis and the extent of bacterial excretion with anxiety parameters in observation groups

Показатель	I T группа		II T группа		Среднее значение балла тревоги
	N	%	N	%	
Клинические формы туберкулеза					
Диссеминированный	15	62,5	9	37,5	5,0±4,23
Инfiltrативный	30	76,9	9	23,1	4,74±3,3
ФКТ	75	69,4	33	30,6	5,16±3,8
Казеозная пневмония	2	66,7	1	33,3	5,0±2,6
Туберкулёма	63	67,0	31	33	5,16±4,48
Очаговый	1	20	4	80 ¹	8,8±2,2 ¹
Бактериовыделение					
МБТ-	110	73,3	40	26,7	4,48±3,3
МБТ (гистология)	27	54	23	46 ²	6,7±5,1 ²
МБТ+	49	67,1	24	32,9	5,5±4,0

Примечание: уровень тревоги достоверно ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с группами: ¹ – «инfiltrативный туберкулез», «диссеминированный туберкулез», «казеозная пневмония», «ФКТ», «туберкулёма»; ² – «МБТ-».

Таблица 5

Соотношение клинических форм туберкулеза и степени бактериовыделения с параметрами депрессии в группах наблюдения

Table 5

Correlation of the clinical forms of tuberculosis and the extent of bacterial excretion with depression parameters in observation groups

Показатель	I D группа		II D группа		Среднее значение балла депрессии
	N	%	N	%	
Клинические формы туберкулеза					
Диссеминированный	16	66,7	8	33,3	5,13±3,67
Инfiltrативный	24	61,5	15	38,5	5,1±3,9
Фиброзно-кавернозный	59	54,6	49	45,4 ¹	5,87±3,71
Казеозная пневмония	1	33,3	2	66,7	8,0±4,5
Туберкулёма	69	73,4	25	26,6	4,71±3,71
Очаговый	3	60,0	2	40,0	6,8±1,1
Бактериовыделение					
МБТ-	95	63,3	55	36,7	4,95±3,7
МБТ (гистология)	32	64	18	36	5,5±4,1
МБТ+	45	61,6	28	38,4	6,1±3,4

Примечание: ¹ – уровень депрессии достоверно ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с группой «туберкулёма»

Уровень тревоги пациентов с туберкулезом в зависимости от социальных факторов (места, объекта, семейной структуры проживания, уровня образования, наличия работы)

Table 6

Tuberculosis patients' anxiety levels depending on social factors, such as place, object, family structure, level of education, and employment

Факторы	Группы сравнения по наличию тревоги				Среднее значение балла тревоги
	I Т		II Т		
	N	%	N	%	
Место проживания					
Город	124	70,5	52	29,5	4,9±3,9
Село	62	63,9	35	36,1	5,5±4,1
Объект проживания					
Квартира	125	74,4	43	25,6	3,8±4,5
Дом	61	58,1	44	41,9 ¹	6,13±4,1 ¹
Образование					
Высшее	39	78,0	11	22,0	4,5±3,7
Среднее	147	65,9	76	34,1 ²	5,3±4,0 ²
С кем проживает					
С супругом	58	80,6	14	19,4	3,9±3,7
С супругом и другими членами семьи	40	64,5	22	35,5 ³	5,02±3,9 ³
С другими членами семьи	62	63,3	36	36,7	5,9±4,2
Один	26	63,4	15	36,6 ^{3,4}	5,6±3,5 ^{3,4}
Наличие работы					
Официально не работает	102	82,3	22	17,7	3,92±3,2
Работает	63	64,9	34	35,1 ⁵	5,32±3,8 ⁵
Не работает	21	40,4	31	59,6 ^{5,6}	7,77±4,5 ^{5,6}

Примечание: уровень тревоги достоверно ($p \leq 0,05$) выше при сравнении с группами: ¹ – «квартира», ² – «высшее образование», ³ – «с супругом», ⁴ – «с другими членами семьи», ⁵ – «официально не работает», ⁶ – «работает».

Анализ результатов показал, что проживание в городе или сельской местности не влияет на различия в выраженности тревоги (II Т) больных с туберкулезом. Проживание в частном доме увеличивало вероятность проявления симптомов тревоги, по сравнению с пациентами, живущими в квартире (ОШ=1,6; ДИ 95% 1,1-2,3). Пациенты со средним образованием также чаще имели симптомы тревоги, чем пациенты с высшим образованием (ОШ=1,5; ДИ 95% 0,9-2,6). Высокий уровень тревожности (более 35%) наблюдался у одиноких пациентов, пациентов, проживающих без супруга, но с другими членами семьи, а также с супругом и другими членами. Самые низкие показатели тревоги (менее 20%) отмечены у больных, которые проживали с супругом без других членов семьи (ОШ=2,41; ДИ 95% 1,18-4,91). У неработающих больных наблюдалась самая высокая частота встречаемости симптомов тревоги (около 60%). Это было выше, чем у работающих (ОШ=2,74; ДИ 95% 1,37-5,47) и официально неработающих пациентов (ОШ=6,84; ДИ 95% 3,33-14,07). Минимальная выраженность тревоги была отмечена у больных, которые работали, но не имели официального трудоустройства (менее 18%).

Большее число симптомов депрессии имели больные, живущие в сельской местности, по сравнению с пациентами, проживающими в городе (ОШ=1,85; ДИ 95% 1,1-3,08). Проживание в частном

доме увеличивало вероятность появления симптомов депрессии по сравнению с больными, проживающими в квартире (ОШ=1,76; ДИ 95% 1,3-2,39). У пациентов со средним или среднеспециальным образованием чаще были отмечены симптомы депрессии (ОШ=3,01; ДИ 95% 1,48-6,08), чем у больных с высшим образованием. Более часто симптомы депрессии встречались у пациентов, проживающих без супруга, независимо от того совсем одни или с другими членами семьи по сравнению с больными живущими совместно с супругом (ОШ=2,34; ДИ 95% 1,17-4,69). У неработающих больных наблюдалась самая высокая частота симптомов депрессии (71,1%), значительно выше, чем у работающих (25,8%) (ОШ=7,1; ДИ 95% 3,35-15,08) и официально неработающих пациентов (31,5%) (ОШ=5,38; ДИ 95% 2,64-10,93).

Условная рискметрическая шкала показывает наибольшую значимость (то есть, самые высокие значения среднего балла по HADS) следующих показателей степени развития тревоги: очаговая форма туберкулеза (8,8±2,2) и ФКТ (5,87±3,71); длительное время, не подтвержденный диагноз туберкулеза (6,7±5,1); отсутствие работы (7,77±4,5); проживание в частном доме (6,13±4,1). Для развития депрессии наиболее значимыми показателями были: казеозная пневмония (8,0±4,5) и очаговый туберкулез (6,8±1,1); отсутствие работы (8,73±3,5), проживание в частном доме (6,55±3,9), бактериовыделение (6,1±3,4).

Уровень депрессии пациентов с туберкулезом в зависимости от социальных факторов (места, объекта, семейной структуры проживания, уровня образования, наличия работы)

Table 7

Tuberculosis patients' depression levels depending on social factors, such as place, object, family structure, level of education, availability of work)

Факторы	Группы сравнения по наличию депрессии				Среднее значение балла депрессии
	I D		II D		
	N	%	N	%	
Место проживания					
Город	120	68,2	56	31,8	4,9±3,4
Село	52	53,6	45	46,4 ¹	6,12±4,1 ¹
Объект проживания					
Квартира	120	71,4	48	28,6	4,58±3,4
Дом	52	49,5	53	50,5 ²	6,55±3,9 ²
Образование					
Высшее	43	86,0	7	14,0	3,5±3,2
Среднее	129	57,8	94	42,2 ³	5,7±3,7 ³
С кем проживает					
С супругом и другими членами семьи	46	74,2	16	25,8	4,2±3,5
С супругом	48	66,7	24	33,3	4,85±3,2
Один	24	58,5	17	41,5 ⁴	5,59±3,2 ⁴
С другими членами семьи	54	55,1	44	44,9 ⁴	6,27±4,2 ⁴
Наличие работы					
Работает	72	74,2	25	25,8	4,3±3,2
Официально не работает	85	68,5	39	31,5	4,73±3,4
Не работает	15	28,9	37	71,1 ^{5,6}	8,73±3,5 ^{5,6}

Примечание: уровень депрессии достоверно ($p \leq 0,05$) выше при сравнении с группами: ¹ – «город», ² – «квартира», ³ – «высшее образование», ⁴ – «с супругом и другими членами семьи», ⁵ – «официально не работает», ⁶ – «работает».

Полученные нами данные не только согласуются по ряду параметров с отечественными и зарубежными исследованиями, но дополняют и расширяют их. По данным зарубежных авторов частота тревоги и депрессии колеблется в очень широких пределах – от 8,7%, до 87,5% [13]. Такой диапазон значений может быть связан с различиями выбранных контингентов пациентов, культурными и социально-экономическими особенностями, методами сбора данных и способов их оценки, разным дизайном исследований.

У пациентов в нашем исследовании, проходивших лечение туберкулеза легких в клинике, распространенность тревоги составила 31,9%, депрессии – 37,0%. Наиболее выраженные симптомы тревоги наблюдались у больных женщин, что демонстрировало ассоциацию с морфометрическими показателями (рост, вес). По данным нашего исследования симптомы тревоги у женщин развиваются чаще, чем у мужчин, что согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов [14,15]. Большая выраженность депрессии в нашем исследовании у мужчин с низким ростом могла иметь отношение к лицам с низкой самооценкой, которая обуславливает развитие симптомов депрессии [16].

Ассоциации ФКТ и депрессии могут иметь взаимное влияние друг на друга: депрессия снижает приверженность пациента к лечению, способствует

развитию лекарственной устойчивости, снижению эффективности терапии и быстрому прогрессированию заболевания вплоть до формирования тяжелых запущенных форм (ФКТ). Лечение ФКТ предполагает длительную химиотерапию и нередко применение хирургических методов, что также может приводить к развитию депрессивной симптоматики и хронического психологического стресса с проявлением со стороны сердечно-сосудистой системы в виде учащения частоты сердечных сокращений [5]. Отсутствие бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза сопровождалось длительным состоянием неопределенности, которое и вызывало усиление тревоги у больных [17].

Взаимодействие членов семьи играет важную роль в формировании их эмоционального состояния. Известно, что пациенты с тяжелой дисфункцией, имеющие статус разведенных или овдовевших, чаще подвержены развитию психологического дистресса, в то же время больные, находящиеся в браке, имеют более низкую вероятность развития психологического стресса [13,18,19]. Мы рассматривали не только нахождения пациентов в браке, но также и случаи проживания с другими членами семьи (детьми, родителями, братьями, сестрами), которые также могут оказывать влияние на особенности эмоционально реагирования. В нашем исследовании показано, что супруги, живущие

только вдвоем, наименее подвержены развитию тревоги, и степень ответственности и заботы за детей (взрослые, проживают отдельно от родителей) значительно уменьшается. У лиц, живущих без супруга, значительно чаще развиваются симптомы депрессии, независимо от того проживает ли еще кто-то рядом из других членов семьи. Полученные данные повышают значимость супружеских семейных отношений в их совместном психо-эмоциональном регулировании.

Проживание в сельской местности связано с низким экономическим статусом, тяжелой работой, зачастую, депривацией необходимых ресурсов, и, по нашим данным, сопровождается более высокой частотой развития симптомов депрессии, что согласуется с результатами зарубежных исследований [18,20,21].

Влияние уровня образования на возникновение психологического дистресса подтверждаются данными, как нашими, так и зарубежных авторов [13,19,22,23], более низкий уровень образования повышает вероятность возникновения психологического дистресса, тревоги, депрессии. Нами показано, что у пациентов с высшим образованием реже развиваются симптомы тревоги и депрессии.

Наиболее высокий уровень психоэмоционального напряжения наблюдается у пациентов, не имеющих работы, что подтверждается данными зарубежных исследований [20]. Нами выделены из неработающих пациентов те, которые не имеют официального трудоустройства, но имеют работу в том или ином виде. У данной категории больных уровень депрессии сопоставим с работающими пациентами, а уровень тревоги - самый низкий в сравниваемых группах по критерию отношения к работе.

Таким образом, ряд факторов медико-биологического и социального происхождения, имеющих как предикторный, так и следственный характер, тесно взаимосвязан с индивидуальной реакцией больного туберкулезом на лечение, приверженностью к нему, показателями эффективности лечебных мероприятий, тяжестью самого заболевания вплоть до развития лекарственно-устойчивых форм и, в конечном счете, снижением качества жизни больных. Полученные данные могут быть использованы при разработке социально-психологических, пациенто-ориентированных программ в лечении туберкулеза.

Выводы.

1. Всего с симптомами субклинической и клинической тревоги и депрессии в исследовании было выявлено более половины пациентов, больных туберкулезом (54,2%), у 17,2% человек наблюдалась только тревога, у 22,3% – только депрессия, у 14,6% имело место сочетание симптомов тревоги и депрессии.

2. Среди больных с выраженной тревогой преобладали больные женского пола, низкой массой тела, низким ростом (последние два показателя были связаны именно с женщинами-пациентками в исследовании), с отсутствием бактериологического подтверждения диагноза туберкулеза, очаговой формой заболевания.

3. Более высокая степень выраженности депрессии в исследовании была ассоциирована с такими медико-биологическими и клиническими показателями, как низкий рост (именно у мужчин), высокая частота сердечных сокращений и наличие ФКТ.

4. Социальными факторами, связанными с более частыми проявлениями тревоги и депрессии, оказались проживание в сельской местности и/или частном доме, среднее/среднеспециальное образование, проживание одному, отсутствие работы.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Hayward S, Harding RM, McShane H, et al. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Res*. 2018; 7: 461. DOI: 10.12688/f1000research.14476.2
3. Septiani F, Erawati M. Factors affecting the quality of life among pulmonary tuberculosis patients: a literature review. *Nurse and Health: Jurnal Keperawatan*. 2022; 11 (1): 57-69. DOI: <https://doi.org/10.36720/nhjk.v11i1.35>
4. Rajalakshmi M, Kalaiselvan G, Sudhakar R, et al. An exploratory mixed method study on the follow up status and quality of life among recurrent tuberculosis patients in South India. *Indian J Tuberc*. 2020; 67 (4): 515-522. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.07.028
5. Alene KA, Clements ACA, McBryde ES, et al. Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2018; 77: 357–367. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.07.007
6. Santos APC, Lazzari TK, Silva DR. Health-Related Quality of Life, Depression and Anxiety in Hospitalized Patients with Tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2017; 80 (1): 69-76. DOI: 10.4046/trd.2017.80.1.69
7. Rensburg IV, Dube A, Curran R, et al. Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: a scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 4. DOI: 10.1186/s40249-019-0619-4
8. Sweetland A, Kritski A, Oquendo M, et al. Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017; 21 (8): 852-861. DOI: 10.5588/ijtld.16.0584
9. Tola H, Karimi M, Yekaninejad M. Effects of socio-demographic characteristics and patients health beliefs on tuberculosis treatment adherence in Ethiopia: a structural equation modelling approach. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017; 6: 167. DOI: 10.1186/s40249-017-0380-5
10. Theron G, Peter J, Zijenah L, et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 253. DOI: 10.1186/s12879-015-0964-2

11. Qiu L, Tong Y, Lu Z, et al. Depressive Symptoms Mediate the Associations of Stigma with Medication Adherence and Quality of Life in Tuberculosis Patients in China. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 100 (1): 31-36. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0324
12. Tola HH, Shojaeizadeh D, Tol A, et al. Psychological and Educational Intervention to Improve Tuberculosis Treatment Adherence in Ethiopia Based on Health Belief Model: A Cluster Randomized Control Trial. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155147. DOI: 10.1371/journal.pone.0155147
13. Peltzer K, Naidoo P, Matseke G, et al. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 89. DOI: 10.1186/1471-244X-12-89
14. Janse Van Rensburg A, Dube A, Curran R, et al. Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: a scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9: 4. DOI: 10.1186/s40249-019-0619-4
15. Березанцев А.Ю., Карпина Н.Л., Миночкин Д.А., Масыкин А.В. Оценка тревожно-депрессивного статуса у пациентов с различными формами туберкулеза легких // Медицинский алфавит. – 2022. – № 21. – С.37-42. [Berezancev AYu, Karpina NL, Minochkin DA, Masyakin AV. Ocenka trevozhno-depressivnogo statusa u pacientov s razlichnymi formami tuberkuleza legkih [Assessment of anxiety-depressive status in patients with various forms of pulmonary tuberculosis]. *Medicinskij alfavit [Medical Alphabet].* 2022; 21: 37–42. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-21-37-42
16. Orowigho A, Olose E, Uwakwe R, et al. Self Esteem and Psychological Distress among Patients with Tuberculosis and Fracture in Selected Hospitals in Enugu, Nigeria: A Comparative Study. 2016; 7 (1): 1-11. DOI: 10.9734/INDJ/2016/24624
17. Javaid SF, Hashiml J, Hashim MJ, et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry.* 2023; 30 (1): 44. DOI: 10.1186/s43045-023-00315-3
18. Ayana TM, Roba KT, Mabalhin MO. Prevalence of psychological distress and associated factors among adult tuberculosis patients attending public health institutions in Dire Dawa and Harar cities, Eastern Ethiopia. *BMC Public Health.* 2019; 19: 1392. DOI: 10.1186/s12889-019-7684-2
19. Chen X, Wu R, Xu J, et al. Prevalence and associated factors of psychological distress in tuberculosis patients in Northeast China: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 563. DOI: 10.1186/s12879-021-06284-4
20. Husain M, Dearman S, Chaudhry S, et al. The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health.* 2008; 4: 4. DOI: 10.1186/1745-0179-4-4
21. Xu M, Markström U, Lyu J, et al. Survey on Tuberculosis Patients in Rural Areas in China: Tracing the Role of Stigma in Psychological Distress. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2017; 14 (10): 1171. DOI: 10.3390/ijerph14101171
22. Srinivasan G, Chaturvedi D, Verma D, et al. Prevalence of depression and anxiety among drug resistant tuberculosis: A study in North India. *Indian J Tuberc.* 2021; 68 (4): 457-463. DOI: 10.1016/j.ijtb.2021.04.010
23. Naidoo P, Peltzer K, Louw J, et al. Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2013; 13: 396. DOI: 10.1186/1471-2458-13-396

АНАЛИЗ РАБОТЫ ФТИЗИОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В СИБИРСКОМ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ В ПЕРИОД С 2020 ПО 2022 ГОД

СКВОРЦОВ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0943-9266, РИНЦ Author ID 752069, канд. мед. наук, врач торакальный хирург, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-79-06. E-mail: d.skvortcov@nsk-niit.ru

ГРИЩЕНКО НИКОЛАЙ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0001-8730-743X, РИНЦ Author ID 304381, докт. мед. наук, главный научный сотрудник, врач торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-79-06. E-mail: gng950@mail.ru

НАРЫШКИНА СВЕТЛАНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1671-8095, канд. мед. наук, врач-фтизиатр, методист организационно-методического отдела ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел.: +7(961) 871-81-70. E-mail: nsl65@bk.ru

МОРОЗОВ ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0001-4785-9483, аспирант, врач торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-79-06. E-mail: sodzo1868@gmail.com

СТАВИЦКАЯ НАТАЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2616-6693, докт. мед. наук, директор ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-78-25. E-mail: director@nsk-niit.ru

Реферат. Введение. В последние годы в Российской Федерации удалось добиться некоторого улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу, однако, в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах эпидемиологические показатели остаются выше среднероссийских значений. Хирургическое лечение туберкулеза легких способствует радикальному устранению основного очага инфекции в ткани и облегчению задач терапии. Применение хирургического вмешательства, как одного из важных этапов в многокомпонентном процессе лечения туберкулеза, может улучшить эпидемиологическую ситуацию по данному заболеванию в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. С ростом множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам роль хирургических методов лечения возрастает. **Цель исследования** – анализ оказания фтизиохирургической помощи по профилю «Торакальная хирургия» больным туберкулезом органов дыхания в туберкулезных легочно-хирургических отделениях областных и краевых противотуберкулезных диспансеров Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в период с 2020 по 2022 год. **Материалы и методы.** Для оценки общей характеристики фтизиохирургической службы округов анализировались кадровый состав, коечный фонд, работа торакальной койки, хирургическая активность, средний оборот койки, выполнение плана койко-дня, количество операций, выполненных пациентам с туберкулезом органов дыхания. В работе использовались материалы, предоставленные статистическими отделами областных и краевых противотуберкулезных диспансеров. **Результаты и обсуждение.** При сравнении показателей 2020 и 2022 года выявлено усугубление кадрового дефицита: в Дальневосточном федеральном округе число хирургов уменьшилось с 30 до 17 и в Сибирском федеральном округе – с 35 до 29. За последние 3 года на Дальнем Востоке произошло существенное уменьшение фтизиохирургического коечного фонда. В Сибирском федеральном округе и, особенно, в Дальневосточном федеральном округе в отделениях фтизиоторакального профиля койки зачастую используются не по прямому назначению. И в Сибирском федеральном округе, и в Дальневосточном федеральном округе показатели хирургической активности остаются достаточно высокими, либо восстанавливаются после пандемии, за исключением Забайкалья, Республики Бурятия и Амурской области. Количество операций на одну койку достаточно высоко, однако индикаторные показатели оборота койки в большинстве регионов неудовлетворительны. **Выводы.** Анализ работы фтизиохирургических отделений Сибири и Дальнего Востока в период 2020-2022 годы показывает, что в регионах необходимо увеличивать количество профильных операций и улучшать материально-техническую базу хирургических отделений, хотя с ростом множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам роль хирургических методов лечения возрастает. На сегодняшний день только федеральные центры соответствуют всем установленным стандартам оказания хирургической помощи больным туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, фтизиохирургия, оперативное лечение.

Для ссылки: Скворцов Д.А., Грищенко Н.Г., Нарышкина С.Л., [и др.]. Анализ работы фтизиохирургической службы в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в период с 2020 по 2022 год // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.88–98. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).88-98

ANALYSIS OF THE FUNCTIONING OF PHTISIOSURGICAL SERVICE IN THE SIBERIAN AND FAR EASTERN FEDERAL DISTRICTS OF RUSSIA IN 2020–2022

SKVORTSOV DMITRY A., ORCID ID: 0000-0003-0943-9266, RSCI Author ID 304381, *Cand. sc. med.*, Thoracic Surgeon, Head of the Department of Tuberculosis Pulmonary-Surgery, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-79-06. E-mail: d.skvorcov@nsk-niit.ru

GRISCHENKO NIKOLAY G., ORCID ID: 0009-0001-8730-743X, RSCI Author ID 304381, *Dr. sc. med.*, Chief Researcher, Thoracic Surgeon at the Department of Tuberculosis Pulmonary-Surgery, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: gng950@mail.ru

NARYSHKINA SVETLANA L., ORCID ID: 0000-0003-1671-8095, *Cand. sc. med.*, Phthisiologist, Methodology Expert, Organizational and Methodological Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: nsl65@bk.ru

MOROZOV PAVEL S., ORCID ID: 0009-0001-4785-9483, *Postgraduate Student*, Thoracic Surgeon at the Department of Tuberculosis Pulmonary-Surgery, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81 a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: sodzo1868@gmail.com

STAVITSKAYA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-2616-6693 *Dr. sc. med.*, Director of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: director@nsk-niit.ru

Abstract. Introduction. In recent years, the Russian Federation has achieved some improvement in the epidemic situation regarding tuberculosis. However, in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of Russia, epidemiological indicators remain above the Russian average. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis contributes to the radical elimination of the main source of infection in the tissue and facilitates the therapy tasks. **Aim** of this study is to analyze the provision of phthisiosurgical care in the “Thoracic Surgery” profile to respiratory tuberculosis inpatients in the tuberculosis pulmonary-surgery departments of regional and local tuberculosis dispensaries of the Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2020-2022. **Materials and Methods.** To assess the general characteristics of the phthisiosurgical service in the above districts, we analyzed the personnel composition, bed capacity, thoracic bed operation, surgical activities, average bed turnover, implementation of the bed-day plan, and the number of operations performed on respiratory tuberculosis patients. The study was based on materials provided by the statistical departments of regional and local TB dispensaries. **Results and Discussion.** When comparing the indicators for the years of 2020 and 2022, a worsening personnel shortage was found: The number of surgeons decreased from 30 to 17 in the Far Eastern Federal District and from 35 to 29 in the Siberian Federal District. Over the past 3 years, there has been a significant decrease in the phthisiosurgical bed capacity in the Far East. In the Siberian Federal District and, especially, in the Far Eastern Federal District, beds in phthisiothoracic departments are often used for the purposes other than their intended one. In both the Siberian Federal District and the Far Eastern Federal District, surgical activity rates remain quite high or is recovering after the pandemic, except for Transbaikalia, the Republic of Buryatia, and the Amur Oblast. **Conclusions.** Analysis of the performance of phthisiosurgical departments in Siberia and the Far East in 2020-2022 shows that it is necessary to increase the number of specialized operations and improve the material and technical base of surgical departments in the above districts, although with the increase in multidrug resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculosis drugs, the role of surgical treatment methods increases. Today, only federal centers meet all the standards established for providing surgical care to tuberculosis patients.

Keywords: tuberculosis, phthisiosurgery, surgical treatment.

For reference: Skvortsov DA, Grishchenko NG, Naryshkina SL, et al. Analysis of the functioning of phthisiosurgical service in the Siberian and Far Eastern Federal Districts of Russia in 2020-2022. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 88-98. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).88-98.

Введение. Россия до недавнего времени была включена в список государств с высоким бременем заболевания туберкулезом и до сих пор остается в числе стран с высоким бременем заболевания туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. В последние годы удалось добиться некоторого улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в стране благодаря внедрению новых подходов к лечению и диспансерному наблюдению больных. Однако, в ряде регионов заболеваемость туберкулезом остается выше среднероссийских значений [1-2].

В Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (СФО и ДФО), несмотря на стабильную положительную динамику основных показателей до 2019 года, сохраняется напряженная эпидемическая ситуация. В 2020 и 2021 г. по пораженности постоянного населения туберкулезом ДФО занимал 7 место, а СФО – последнее место среди 8 округов Российской Федерации. По итогам 2021 года в СФО

и в ДФО заболеваемость туберкулезом в 1,8 и в 1,6 раза, соответственно, превосходила значения в среднем по стране. При этом показатель общей заболеваемости был ниже относительно 2020 г.: в СФО на 6,0% (с 58,5 до 55,0 на 100 тысяч) и в ДФО – на 4,7% (с 53,6 до 51,1 на 100 тысяч населения) [3-4].

Хирургическое лечение туберкулеза легких является методом, способствующим радикальному устранению основного очага инфекции в ткани и облегчению задач терапии. Вместе с тем, не подлежит сомнению, что хирургическое вмешательство – это только один из этапов ликвидации инфекционного очага в многокомпонентном процессе лечения этого заболевания, где преемственность и взаимопонимание врачей исключительно важны. Хирургическое лечение больных туберкулезом не потеряло своей актуальности в современных условиях и должно быть доступно для населения страны [5-15].

Цель исследования – анализ оказания фтизиохирургической помощи по профилю «Торакальная

хирургия» больным туберкулезом органов дыхания (ТОД) в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в период с 2020 по 2022 гг. в туберкулезных легочно-хирургических отделениях областных и краевых противотуберкулезных диспансеров (ПТД), с учетом работы отделений.

Материалы и методы.

Для оценки общей характеристики фтизиохирургической службы СФО и ДФО мы рассмотрели следующие параметры работы отделений: кадровый состав, коечный фонд, работа торакальной койки, хирургическая активность, средний оборот койки, выполнение плана койко-дня, количество операций, выполненных пациентам с ТОД.

Показатель среднегодовой занятости (работы) торакальной койки выражается числом дней работы койки в году. Хирургическая активность – это отношение числа всех выполненных операций к числу всех выбывших пациентов.

В работе использовались материалы, предоставленные статистическими отделами областных и краевых противотуберкулезных диспансеров и утвержденные руководителями служб.

Результаты и их обсуждение.

При сравнении показателей 2020 и 2022 года в первую очередь обращает на себя внимание сокращение кадрового состава: в ДФО - с 30 хирургов до 17 и в СФО - с 35 до 29 хирургов (табл. 1). Данная тенденция указывает как на серьезный дефицит в регионе квалифицированных специалистов, об-

ладающих достаточным опытом для выполнения фтизиохирургических вмешательств, так и на недостаток молодых кадров.

Уменьшение коечного фонда за последние три года в регионах СФО и ДФО составило 66 коек. Наиболее ощутимо уменьшение данного показателя отмечено в ДФО, и составило 63 койки, тогда как в СФО разницы с 2019 годом практически нет (3 койки), табл. 1.

Степень использования мощностей фтизиохирургического отделения характеризует показатель среднегодовой занятости (работы) торакальной койки. В регионах зачастую в отделениях фтизиоторакального профиля койки либо пустуют, либо перепрофилируются в койки хирургического профиля и используются не по прямому назначению, поэтому можно говорить о нецелевом использовании именно торакальных коек.

Среди регионов СФО в 2022 году, например, в хирургических отделениях Красноярского края, доля пролеченных больных с ТОД составила 82%, а прооперировано лишь 68,5%; в Иркутской области находилось 98% больных с ТОД, а прооперировано было лишь 58%; в Омской области находилось 89% больных с ТОД, а прооперировано лишь 70%. Обращает на себя внимание Томская область, где находилось 57% пациентов с ТОД, а прооперировано было только 5,6%. Наибольшее соответствие отмечается в Алтайском крае, Кемеровской и Новосибирской областях (Рис. 1).

Таблица 1

Динамика изменения кадрового состава фтизиохирургов и коечного фонда в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах с 2020 по 2022 год

Table 1

Changes in the personnel composition of phthisiosurgeons and in bedspace in the Siberian Federal District and Far Eastern Federal District of Russia in 2020-2022

Показатели	Сибирский федеральный округ		Дальневосточный федеральный округ	
	2020 год	2022 год	2020 год	2022 год
Кадровый состав	35	29	30	17
Коечный фонд	517	514	352	289

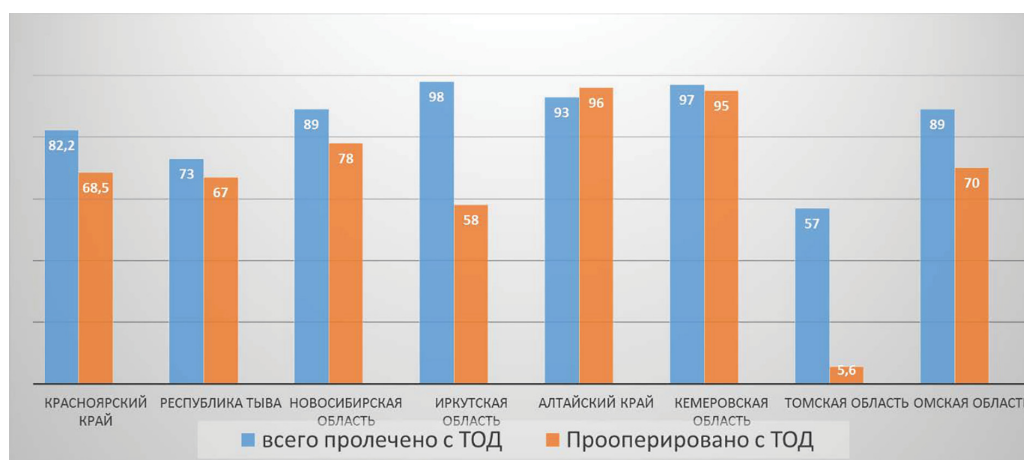


Рис. 1. Среднегодовая занятость торакальной койки (%) во фтизиохирургических отделениях Сибирского федерального округа в 2022 году.

Примечание: ТОД – туберкулез органов дыхания

Fig. 1. Average annual occupancy of a thoracic bed (%) in the phthisiosurgical departments of the Siberian Federal District in 2022.

Note: RTB – respiratory tuberculosis

В ДФО картина еще более показательна. Обращает на себя внимание Амурская область, где число пролеченных с ТОД составило 62%, а прооперировано из них по профилю – всего 34%. В Республике Бурятия показатели очень близкие – 73% и 35%, соответственно, а также в Республике Саха (Якутия) и Забайкальском крае, где была прооперирована только половина пациентов от находящихся в туберкулезном легочно-хирургическом отделении с ТОД (Рис. 2).

Хирургическая активность в регионах СФО за последние три года, несмотря на пандемию, оставалась примерно на одном уровне, однако резкий рост отмечен в Омской области – практически в полтора

раза. Это связано с тем, что предыдущие годы фтизиохирургическое отделение стационара выполняло функции ковидария. Наименьшие показатели хирургической активности отмечают в Новосибирской, Иркутской и Томской областях (Рис 3).

В регионах ДФО показатели хирургической активности остаются достаточно высокими, либо восстанавливаются после пандемии. Исключением являются Забайкалье, Республика Бурятия и Амурская область. В Забайкальском крае этот показатель упал с 85% до 59%. В Республике Бурятия и Амурской области хирургическая активность отделений снизилась до практически критических – 43% и 38%, соответственно (Рис 4).

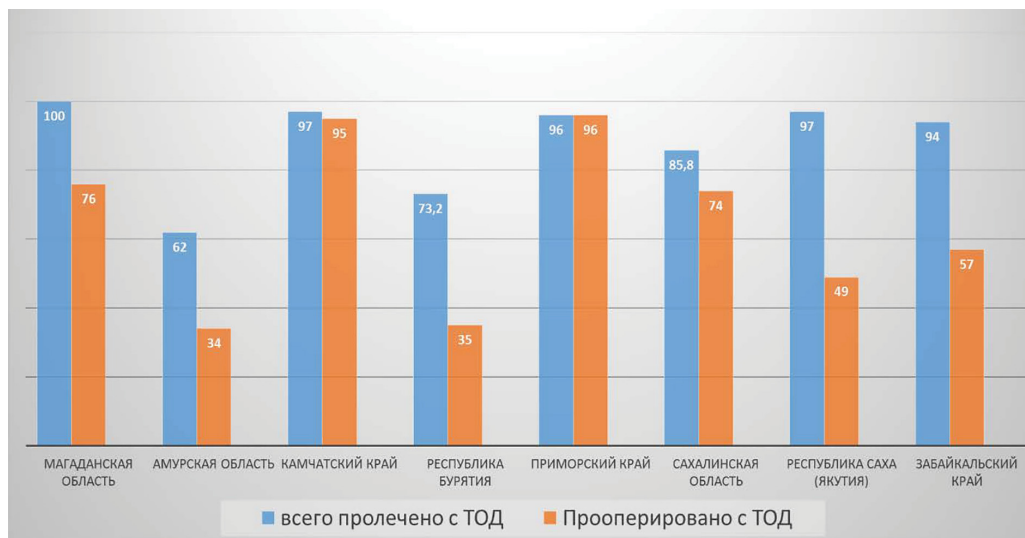


Рис. 2. Среднегодовая занятость торакальной койки (%) во фтизиохирургических отделениях Дальневосточного федерального округа в 2022 году.

Примечание: ТОД – туберкулез органов дыхания

Fig. 2. Average annual occupancy of a thoracic bed (%) in the phthisiosurgical departments of the Far Eastern Federal District in 2022

Note: RTB – respiratory tuberculosis

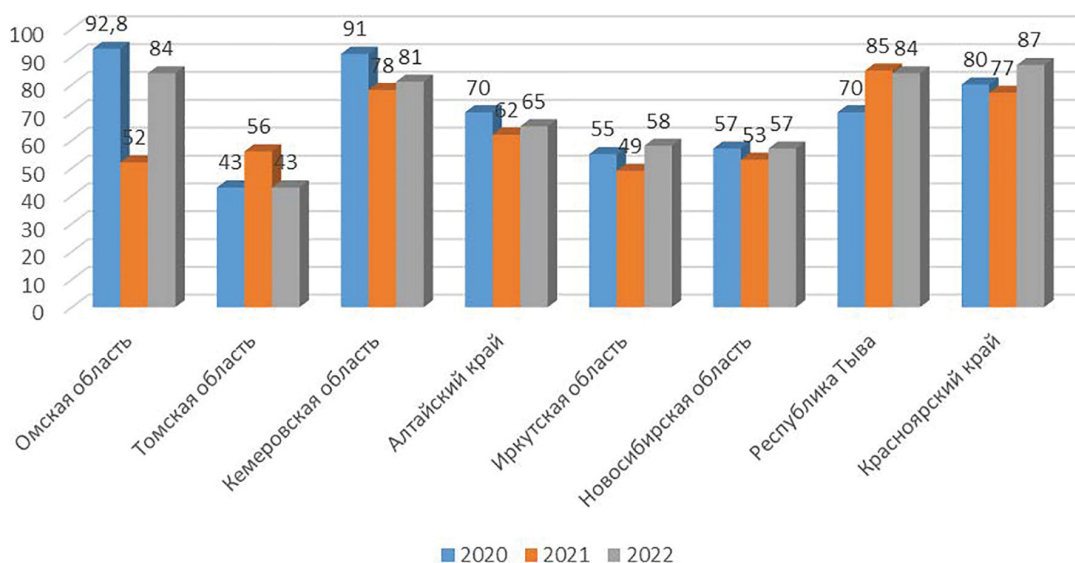


Рис. 3. Хирургическая активность фтизиохирургических отделений в Сибирского федерального округа (%).
Fig. 3. Surgical activities of phthisiosurgical departments in the Siberian Federal District (%).

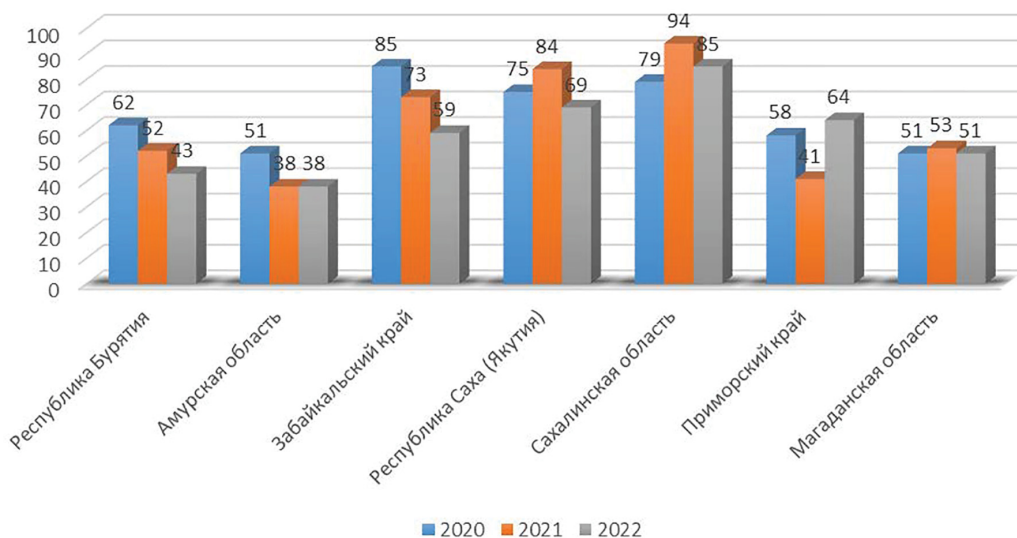


Рис. 4. Хирургическая активность фтизиохирургических отделений в Дальневосточном федеральном округе (%).
Fig. 4. Surgical activities of phthisiosurgical departments in the Far Eastern Federal District (%).

Еще более точно характеризует работу отделения показатели количества операций на одну койку и оборот койки. В СФО в лидерах по количеству операций на одну койку является Новосибирская область, где отмечен ежегодный прирост, за 2022 год выполнено 7 операций на койку. Аутсайдерами являются Республика Тыва (2,48) и Томск (1,7), и данные показатели не изменились за последние три года. Показатели оборота койки в фтизиохирургических учреждениях Омской области снизились с 13 в 2020 году до 4,7 в 2022. Обращает на себя внимание Кемеровская область, где этот показатель увеличился с 2,3 до 3,8 в 2022 году (Рис. 5).

Наиболее высокие показатели количества операций на одну койку за отчетный период в ДФО отмечались в Забайкальском крае, однако в 2022 году

произошло резкое снижение данного показателя. Отмечается увеличение количества операций на одну койку в Сахалинской области, Приморском крае и Амурской области (Рис. 6). Однако даже на подъеме эти цифры ниже, чем в СФО.

Индикаторное значение среднего показателя оборота койки для хирургических отделений составляет от 8 до 10. В СФО этот показатель выдерживает Новосибирская область, здесь за последние три года сумели поднять цифры от 7,6 до 10, и Иркутская область – с 6,2 до 7,2. Увеличение показателей в Томской области обусловлено наличием непрофильных пациентов на койках. В Омской области показатель снизился с 7,1 до 3,7. В остальных регионах СФО средний оборот койки достаточно низкий и цифры колеблются от 3,1 (Республика Тыва) до 6 в Алтайском крае (Рис. 7).

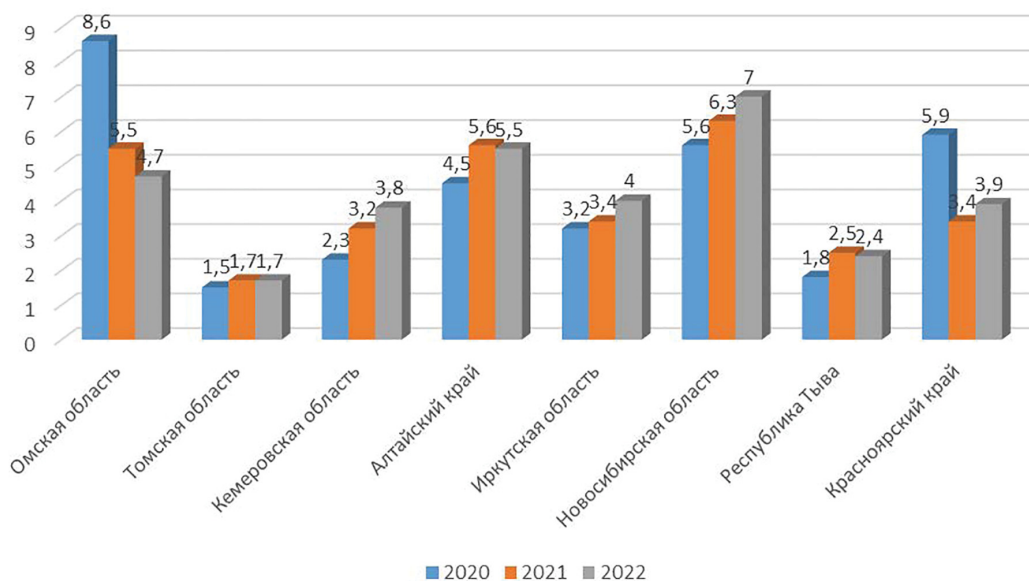


Рис. 5. Количество операций на одну койку во фтизиохирургических отделениях Сибирского федерального округа (абс).
Fig. 5. Number of operations per bed in the phthisiosurgical departments of the Siberian Federal District (abs).

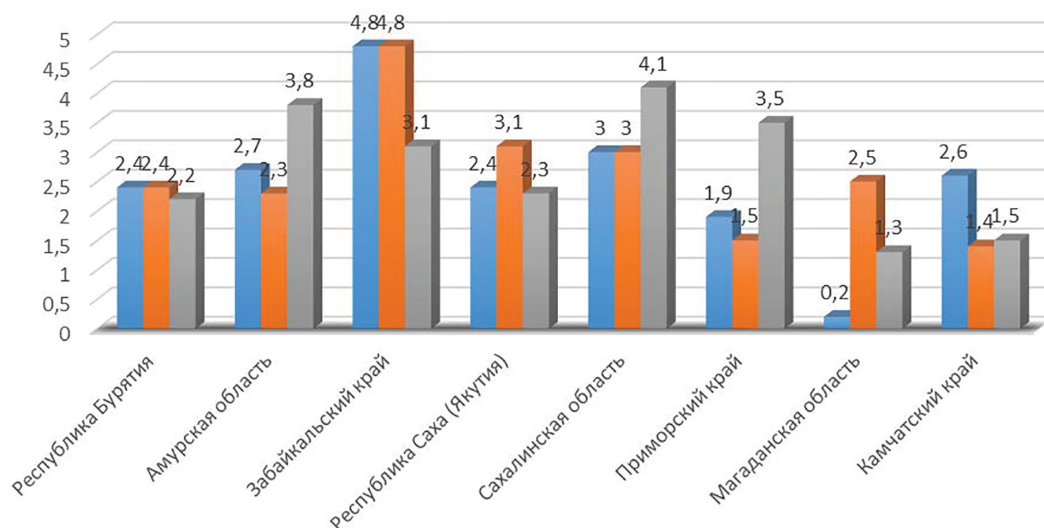


Рис. 6. Количество операций на одну койку во фтизиохирургических отделениях Дальневосточного федерального округа (абс).

Fig. 6. Number of operations per bed in the phthisiosurgical departments of the Far Eastern Federal District (abs).

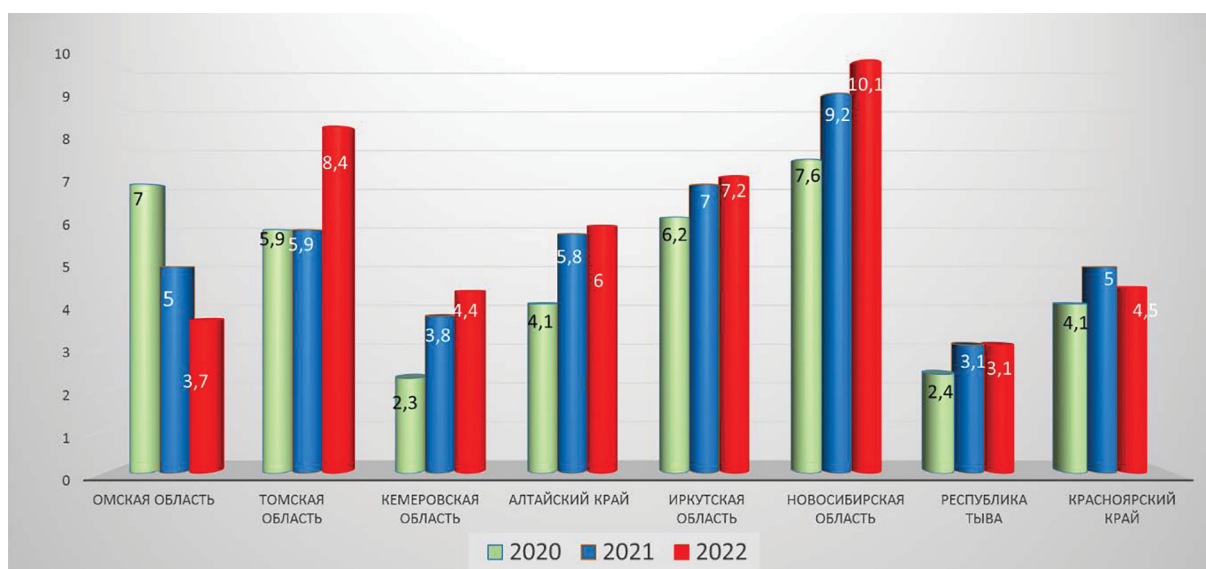


Рис. 7. Средний оборот койки во фтизиохирургических отделениях Сибирского федерального округа (абс).

Fig. 7. Average bed turnover in the phthisiosurgical departments of the Siberian Federal District (abs).

В ДФО показатели среднего оборота койки выглядят более удручающими и редко дотягивают до половины индикаторного значения, причем эти цифры практически не менялись последние три года. Уверенный рост показывает только Приморский край, и он же является лидером по этому показателю в регионе. Регионы с минимальными показателями: Республика Бурятия – 2,4, Амурская область – 2,7, Сахалинская область – 2,8 (Рис. 8).

Для оценки рационального использования коечного фонда отделения очень важен показатель выполнения плана койко-дней. Цифры колеблются от 90% до 100%. Но есть регионы, которые стабильно не дотягивают до данных показателей. В таблице 2 приведены регионы с показателями выполнения плана менее 70%.

Выполнение плана койко-дней во фтизиохирургических отделениях в Сибирском и Дальневосточном

федеральных округах в 2022 году представлено в таблице 2. Сахалинская, Магаданская области, Алтайский край показывают 100% выполнение плана за 2022 год.

Оперативные вмешательства при ТОД в разных регионах СФО имеют тенденцию как к снижению, так и к увеличению: Красноярский край показывает четкий спад по сравнению с 2020 годом, Омская область выполнила 109 операций, в Новосибирской, Иркутской областях и Республике Тыва отмечен рост количества операций за последние три года (Табл. 3). Во фтизиохирургическом отделении Томской области за 2022 год выполнено 7 операций по поводу ТОД. Эти цифры говорят о том, что хирургические методы лечения ТОД не присутствуют в данном регионе.

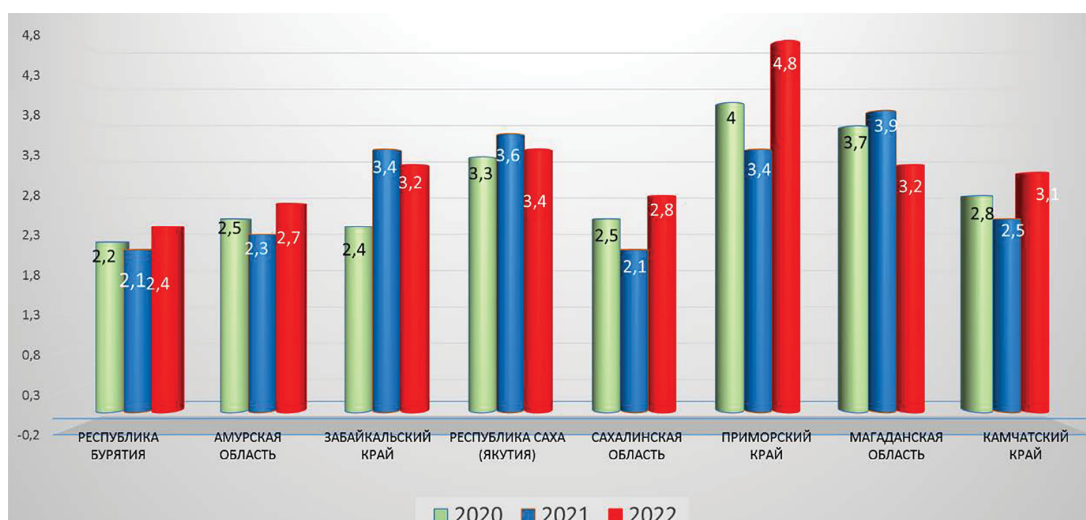


Рис. 8. Средний оборот койки во фтизиохирургических отделениях Дальневосточного федерального округа (абс)
Fig. 8. Average bed turnover in the phthisiosurgical departments of the Far Eastern Federal District (abs)

Таблица 2

Выполнение плана койко-дней во фтизиохирургических отделениях в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2022 году (%)

Table 2

Performance to the plan for bed days in the phthisiosurgical departments of the Siberian Federal District and the Far Eastern Federal District in 2022 (%)

Регион	Койко-дни, %		Регион	Койко-дни, %	
	СФО			ДФО	
	2020	2022		2020	2022
Кемеровская область	52	59	Забайкальский край	61	54
Омская область	100	48	Республика Бурятия	76	66
Республика Тыва	38	41	Приморский край	54	39
Томская область	52	43	Республика Саха (Якутия)	47	35

Примечание: СФО - Сибирский федеральный округ, ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

Таблица 3

Оперативные вмешательства при ТОД в СФО и ДФО (абс)

Table 3

Surgical interventions for RTB in the Siberian Federal District and the Far Eastern Federal District (abs)

Регионы	Годы		
	2020	2021	2022
СФО			
Новосибирская область	360	392	467
Иркутская область	246	273	301
Кемеровская область	268	195	239
Красноярский край	262	158	181
Алтайский край	138	150	157
Республика Тыва	75	93	101
Томская область	4	6	7
Омская область	109	60	61
ДФО			
Амурская область	35	27	42
Республика Бурятия	83	81	73
Приморский край	160	92	210
Забайкальский край	40	51	32
Республика Саха (Якутия)	102	138	107
Сахалинская область	10	75	95
Магаданская область	7	6	16
Камчатский край	78	40	43

Примечание: СФО - Сибирский федеральный округ, ДФО - Дальневосточный федеральный округ.

Камчатский край, Магаданская область, Забайкальский край и Амурская область показывают крайне низкие показатели оперативных вмешательств, хирургическое лечение в данных регионах не заняло достойного места в комплексном лечении ТОД. А показатели Камчатская края еще и снизились в два раза по сравнению с 2020 годом. Фаворитом в ДФО несомненно является Приморский край – 210 операции (92 операции по поводу ТОД в 2021 году).

Анализ данного показателя показывает, что количество выполненных операций в отделениях не соответствуют сумме видов операций. Например, в Республике Тыва при ТОД выполнено 101 операция. Однако, при оценке видов операций с указанием их количества, имеем: пневмонэктомия – 1, лобэктомия – 8, комбинированные резекции – 15, сегментарные резекции – 39, плеврэктомия – 2, коллапсохирургические – 4, повторные операции на ранее оперированном легком – 1. В сумме получается 70 операций. Аналогичная картина имеется в Амурской области. В 2022 году здесь было выполнено 42 операции пациентам с ТОД, но по видам операций: сегментарные резекции – 15, плеврэктомия – 2, то есть, сумма никак не согласуется с заявленным количеством. Хочется отметить, что данным расхождением статистических данных грешат почти все регионы. Связано это не с попыткой ввести в заблуждение завышенными цифрами хирургической активности, а с наличием так называемых «малых операций». Сюда вносят такие вмешательства, как дренирование плевральной полости, плевральная

пункция, ревизия торакастомы, установка клапанной бронхоблокации и так далее. Никто не умаляет важности данных манипуляций в лечении пациентов с ТОД, но для точной статистики вмешательств было бы полезным вынести эти «малые операции» за рамки заявленных цифр. Примером тому могут служить статистические данные Новосибирской области, где «малые операции» вынесены в отдельный раздел и дано их точное количество (дренирование плевральной полости – 146, ревизия торакастомы, установка и удаление клапанной бронхоблокации – 144).

Среди видов хирургических вмешательств на легких доминирующим является, как и прежде, резекция. Коллапсохирургические вмешательства выполняются реже (табл. 4, 5). Разнообразие и сложность вмешательств характеризуют работу отделения, возможность выполнения неординарных операций, использование новых технологий, профессионализм коллектива торакальных хирургов. И здесь в первую очередь необходимо обратить внимание на операции повышенной сложности, а именно пневмонэктомии и операции на ранее оперированном легком, которые являются наиболее трудоемкими, требующими вложения средств клиники, сил, опыта хирурга, а также длительной предоперационной подготовки и ведения в послеоперационном периоде. Выполнение пневмонэктомий за прошедший период не претерпело знаковых изменений в регионе. Количество данных вмешательств остается на прежнем уровне уже в течении многих лет. Свя-

Таблица 4

Основные виды хирургических вмешательств в регионах Сибирского федерального округа

Table 4

Main types of surgical interventions in the regions of the Siberian Federal District

Виды операций	Годы	Алтайский край	Кемеровская область	Новосибирская область (ЛХТБ)	Омская область	Томская область	Иркутская область	Красноярский край	Республика Тыва	СФО	ВСЕГО
Пульмонэктомия	2020	0	2	6	1	0	0	3	0	12	24
	2021	0	1	7	4	0	1	7	1	21	42
	2022	0	0	4	0	0	0	3	1	8	16
Лобэктомия	2020	6	22	42	10	1	29	29	2	141	282
	2021	10	25	47	8	0	34	16	12	152	304
	2022	11	25	42	5	0	35	19	8	145	290
Комбинированная резекция	2020	15	41	23	5	0	30	11	1	126	252
	2021	10	42	22	0	0	39	6	11	130	260
	2022	12	48	23	0	0	28	7	15	133	266
Сегментарная резекция	2020	43	196	56	58	3	143	161	27	687	1374
	2021	37	124	77	44	6	159	93	34	574	1148
	2022	43	161	96	37	7	200	96	39	679	1358
Торакопластика	2020	27	1	6	0	0	34	18	5	91	182
	2021	36	3	21	0	0	29	6	10	105	210
	2022	29	7	21	0	0	23	8	4	92	184

Примечание: СФО - Сибирский федеральный округ

Основные виды хирургических вмешательств в Дальневосточном федеральном округе

Main types of surgical interventions in the Far Eastern Federal District

Виды операций	Годы	Амурская область	Приморский край	Республика Саха	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Забайкальский край	Республика Бурятия	ВСЕГО
Пулumonэктомия	2020	0	0	2	0	0	1	0	2	5
	2021	1	0	1	0	0	1	0	2	5
	2022	0	1	1	0	0	0	0	2	4
Лобэктомия	2020	0	8	8	13	1	6	4	6	46
	2021	0	3	13	16	2	4	1	15	54
	2022	0	20	3	16	2	6	1	5	53
Комбинированная резекция	2020	0	0	7	13	6	10	6	11	43
	2021	0	0	9	16	4	8	6	5	48
	2022	0	0	11	16	3	14	3	9	56
Сегментарная резекция	2020	0	97	70	55	0	62	28	58	370
	2021	2	32	87	21	0	51	39	49	281
	2022	15	74	74	21	11	72	16	43	326
Торакопластика	2020	3	14	3	1	0	2	2	5	30
	2021	0	11	3	0	0	0	1	0	15
	2022	0	86	2	1	0	1	3	0	93

зано это в первую очередь со слабой материальной базой учреждений, отсутствием опыта выполнения и нежеланием хирургов делать столь травматичные вмешательства, которые могут нести за собой множество послеоперационных осложнений.

По данным наблюдений число пневмонэктомий в 2022 г. в СФО составляет 9: в Новосибирской области – 4, в Красноярском крае – 4, в Республике Тыва – 1. В остальных регионах СФО пневмонэктомии в 2022 г не выполнялись, а в предыдущие годы имелись единичные операции, которые никак не повлияли на эпидемиологическую ситуацию по ТОД в регионе. Пневмонэктомии в фтизиохирургических отделениях ДФО не выполняются, кроме Приморского края и Республики Саха (Якутия), где в 2022 году было проведено по 1 операции (всего 2). В Республике Бурятия, Камчатском крае, Забайкалье, Амурской области, Магаданской области за период 2020 – 2022 года пневмонэктомия не выполнялась.

Операция на ранее оперированном легком одна из самых тяжёлых категорий операций, которые требуют значительного опыта в подготовке пациентов и техники выполнения. Это пациенты, которым требуется постоянное внимание в п/операционном периоде, и что не маловажно, подготовленная материально-техническая база операционного блока и отделения реанимации. В СФО обращает на себя внимание Кемеровская область, где отмечен рост выполнения этих операций с 4 до 7 в 2022 году. Показатели весьма скромные, тем не менее, не-

которая тенденция заметна. В Иркутской области и Алтайском крае выполнено по 3 таких операций, без динамики к предыдущим годам. В Красноярском крае – 1, Новосибирской области – 1, Республике Тыва – 1. В ДФО данный вид оперативного лечения выполняется только во фтизиохирургическом отделении Сахалинской области. За 2022 г. выполнено 4 операции на ранее оперированном легком, за предыдущие годы – 3 и 2, соответственно.

Трансстернальная трансперикардальная окклюзия главного бронха выполнялась в Новосибирской области в 2021 г. – 5 раз, в 2022 – 10, в Красноярском крае – 2. В оставшихся регионах ДФО эта категория пациентов не оперируется вообще.

Для выполнения двух последних видов наиболее трудозатратных оперативных вмешательств, в первую очередь необходимо оснастить операционные блоки фтизиатрических стационаров в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 898н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «торакальная хирургия», Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

Выводы.

Анализ работы фтизиохирургических отделений СФО и ДФО в период 2020-2022 гг. показывает, что высокие показатели количества операций обусловлены включением малых хирургических

манипуляций в общую статистику. Это ведет к искажению статистических показателей и результатов работы отделения. Материально-техническая база в регионах не соответствует стандарту оснащения, утвержденному приказами Минздрава РФ. Отсутствие отделений анестезиологии и реанимации во фтизиатрических стационарах, где проводятся оперативные вмешательства, недопустимо. При малом количестве операций недостаточно работает хирургическая койка, а содержание отделения анестезиологии и реаниматологии и современного операционного блока экономически невыгодно. Поэтому необходимо увеличивать количество операций и улучшать материально-техническую базу в регионах.

На сегодняшний день только Федеральные центры соответствуют всем установленным стандартам оказания хирургической помощи больным туберкулезом.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нецаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (8). – С.15–24. [Nechaeva OB. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii [Epidemiological situation of tuberculosis in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 96 (8): 15–24. (In Russ.)].
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. [и др.]. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатель бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (6). – С.9–21. [Vasil'eva IA, Belilovskij EM, Borisov SE, et al. *Zabolevaemost', smernost' i rasprostranennost' kak pokazatel' bremeni tuberkuleza v regionah VOZ, stranah mira i v Rossijskoj Federacii*; CHast' 1: *Zabolevaemost' i rasprostranennost' tuberkuleza* [Incidence, mortality and prevalence as an indicator of the burden of tuberculosis in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation; Part 1: Incidence and prevalence of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2017; 95 (6): 9–21. (In Russ.)].
3. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., [и др.]. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2023. – 120 с. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoj deyatel'nosti v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nom okruge* (statisticheskie materialy) [Key indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials)]. Novosibirsk: IPC NGMU [Novosibirsk: IPC NGMU]. 2023; 120 p. (in Russ.)].
4. Грищенко Н.Г., Краснов Д.В., Нарышкина С.Л., Скворцов Д.А. Хирургическое лечение больных туберкулезом органов дыхания в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в начальный период пандемии COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – № 101 (1S). – С.13–20. [Grishchenko NG, Krasnov DV, Naryshkina SL, Skvorcov DA. *Hirurgicheskoe lechenie bol'nykh tuberkulezom organov dyhaniya v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nykh okrugah v nachal'nyj period pandemii COVID-19* [Surgical treatment of patients with tuberculosis of the respiratory organs in the Siberian and Far Eastern Federal Districts during the initial period of the COVID-19 pandemic]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2023; 101 (1S): 13–20. (in Russ.)].
5. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 240 с. [Yablonskii PK ed. *Ftiziatriya: Nacional'nye klinicheskie rekomendacii* [Phthisiology; National clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR–Media [Moscow: GEOTAR–Media]. 2015; 240 p. (In Russ.)].
6. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – №2. – С.42–49. [Ots ON, Agkacev TV, Perel'man MI. *Hirurgicheskoe lechenie tuberkuleza legkih pri ustojchivosti mikobakterij k himiopreparatam* [Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in case of mycobacterial resistance to chemotherapy drugs]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2009; 2: 42–49. (In Russ.)].
7. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Радикальная резекция легких в лечении туберкулеза легких // Наука и инновации в медицине. – 2017. – Т. 2, № 2. – С.56–59. [Rogozhkin PV, Borodulina EA. *Radikal'naya rezekciya legkih v lechenii tuberkuleza legkih* [Radical resection of the lungs in the treatment of pulmonary tuberculosis]. *Nauka i innovacii v medicine* [Science and innovations in medicine]. 2017; 2 (2): 56–59. (In Russ.)]. DOI: 10.35693/2500-1388-2017-0-2-56-59
8. Краснов Д.В., Карнаухова В.А., Скворцов Д.А. Хирургическое лечение больных двусторонним туберкулезом легких // Уральский медицинский журнал. – 2018. – Т. 163, № 8. – С.59–64. [Krasnov DV, Karnaukhova VA, Skvortsov DA. *Khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh dvustoronnim tuberkulezom legkikh* [Surgical treatment of patients with bilateral pulmonary tuberculosis]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* [Ural Medical Journal]. 2018; 163 (8): 59–64. (In Russ.)]. DOI: 10.25694/URMJ.2018.05.53
9. Ворончихин Т.А., Аветисян А.О., Васильев И.В., [и др.]. Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Медицинский альянс. – 2018. – № 3. – С.56–64. [Voronchihin TA, Avetisyan AO, Vasil'ev IV, et al. *Rezultaty kompleksnogo lecheniya ogranichenного fibrozno-kavernoznogo tuberkuleza legkih* [Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis]. *Meditsinskij al'yans* [Medical Alliance]. 2018; 3: 56–64. (In Russ.)].
10. Subotic D, Yablonskiy P, Sulis G, et al. Surgery and pleuropulmonary tuberculosis: a scientific literature review. *J Thorac Dis*. 2016; 8 (7): E474-E485. DOI: 10.21037/jtd.2016.05.59
11. Sihoe ADL. Role of Surgery in the Diagnosis and Management of Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5: 10. DOI: 10.1128/microbiolspec.tnm17-0043-2017
12. Сеницын М.В., Белиловский Е.М., Воробьев А.А., [и др.]. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом на стационарном этапе ведения пациентов в городе Москве // Туберкулез и социально-значи-

- мые заболевания. – 2020. – № 2. – С.39–43. [Sinitsyn MV, Belilovskiy YEM, Vorob'yev AA, et al. Effektivnost' khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh tuberkulezom na statsionarnom etape vedeniya patsiyentov v gorode Moskve [Efficiency of surgical treatment of patients with tuberculosis at the inpatient stage of patient management in the city of Moscow]. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2020; 2: 39–43. (In Russ.)].
13. Скорняков С.Н., Мотус И.Я., Кильдюшева Е.И., [и др.]. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №3. – С.15–21. [Skornyakov SN, Motus IYa, Kil'dyusheva EI, et al. Khirurgiya destruktivnogo lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza legkikh [Surgery of destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]. 2015; 3: 15–21. (In Russ.)].
14. Гиллер Д.Б., Асанов Б.М., Гиллер Г.В., [и др.]. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С.52–59. [Giller DB, Asanov BM, Giller GV, i dr. Maloinvazivnyye metody khirurgicheskogo lecheniya dvustoronnego destruktivnogo tuberkuleza legkikh [Minimally invasive methods of surgical treatment of bilateral destructive pulmonary tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]. 2010; 5: 52-59. (In Russ.)].
15. Перельман М.И., Отс О.Н., Агкатцев Т.В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к препаратам // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, №3. – С.5–10. [Perel'man MI, Ots ON, Agkatsev TV. Khirurgicheskoye lecheniye tuberkuleza legkikh pri ustoychivosti mikobakteriy k preparatam [Surgical treatment of pulmonary tuberculosis in case of mycobacterial resistance to drugs]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2011; 13 (3): 5–10. (In Russ.)].

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОЛЛАПСОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

СКЛЮЕВ СЕРГЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8547-7067; канд. мед. наук, заведующий эндоскопическим отделением ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81 а. E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

КРАСНОВ ДЕНИС ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0727-9940; докт. мед. наук, доцент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: krasnov77@bk.ru

ПЕТРЕНКО ТАТЬЯНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9624-5234; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: tipetrenko@gmail.com

Реферат. Введение. На фоне низкой эффективности терапевтического лечения и сохранения деструктивных изменений в легких, все большее значение приобретают хирургические методы лечения, в том числе и резекционные. Хирургическое лечение является важным компонентом в лечении больных туберкулезом легких. Терапевтические возможности излечения больных туберкулезом легких имеют свои возможности и пределы.

Цель исследования – изучить частоту и характер послеоперационных осложнений, ближайшие и отдаленные результаты коллапсохирургических вмешательств у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве. **Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование, включающее 132 больных туберкулезом легких, подвергшихся коллапсохирургическим вмешательствам: с наличием воспалительных изменений в бронхиальном дереве – первая, основная группа (n=109) и отсутствием воспалительных изменений в бронхах – вторая, группа сравнения (n=23). Оценивались эффективность лечения, послеоперационные осложнения, изменения показателей функции внешнего дыхания.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что наличие локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях функции внешнего дыхания у пациентов с поражением трахеобронхиального дерева: показатели жизненной емкости легких в среднем на 10,03% ниже, чем во второй группе. Проведения коллапсохирургического лечения приводит к более значительному (в среднем на 5%) снижению показателей жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких в первой группе, чем во второй группе. К 12 месяцу в первой группе значительное улучшение было достигнуто у 64,22% больных. У 21,1% больных первой и 21,74% пациентов второй группы после операции отмечено прогрессирование туберкулезного процесса. **Выводы.** Проведение коллапсохирургического лечения приводит к более значительному (в среднем на 5%) снижению показателей жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких в первой группе, чем во второй группе (p < 0,001), к 12 месяцу в первой группе значительное улучшение было достигнуто у 64,22% больных, наличие локальных воспалительных явлений трахеобронхиального дерева у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях функции внешнего дыхания: показатели жизненной емкости легких в среднем на 10,03% ниже, чем во второй группе (p < 0,001), форсированной жизненной емкости легких на 8,18% ниже, чем во второй группе (p < 0,001), индекс Тиффно на 10,3% (p < 0,001).

Ключевые слова: туберкулез, остеопластическая торакопластика, осложнения, эффективность лечения, туберкулез бронхов.

Для ссылки: Склюев С.В., Краснов Д.В., Петренко Т.И. Влияние локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева на результаты лечения пациентов после коллапсохирургических вмешательств // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.99–105. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).99-105.

EFFECT OF LOCAL INFLAMMATORY CHANGES IN THE TRACHEOBRONCHIAL TREE ON THE TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS AFTER COLLAPSE SURGERY

SKLYUEV SERGEY V., ORCID ID: 0000-0001-8547-7067; Cand. sc. med, Head of the Endoscopy Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

KRASNOV DENIS V., ORCID ID: 0000-0003-0727-9940; Dr. sc. med, Associate Professor at the Department of Phthiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt str., 630091 Novosibirsk, Russia. E-mail: krasnov77@bk.ru

PETRENKO TATYANA I., ORCID ID: 0000-0002-9624-5234; Dr. sc. med, Associate Professor, Head of the Department of Phthiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt str., 630091 Novosibirsk, Russia. E-mail: tipetrenko@gmail.com

Abstract. Introduction. Against the background of the low therapeutic treatment effects and the persistence of destructive changes in the lungs, surgical treatments, including resection, are becoming increasingly important. Surgical treatment is an important component in the treatment of pulmonary tuberculosis patients. The therapeutic treatments of pulmonary tuberculosis patients have their own capabilities and limits. **Aim.** The aim of the study was to investigate the frequency and nature of postoperative complications, as well as the immediate and long-term outcomes of collapse

surgeries in pulmonary tuberculosis patients, based on the presence of local inflammatory changes in the bronchial tree. **Materials and Methods.** A prospective cohort study was conducted, including 132 pulmonary tuberculosis patients who underwent collapse surgeries: Those having inflammatory changes in their bronchial trees were in the first, main group (n = 109), while those without any inflammatory changes in their bronchi were in the second, comparison group (n = 23). Treatment efficacy, postoperative complications, and changes in the indices of external respiration function were assessed. **Results and Discussion.** It was found that the presence of local inflammatory phenomena of the tracheobronchial tree in pulmonary tuberculosis patients initially affects the indices of external respiration function in patients with damaged tracheobronchial tree: Vital capacity of the lungs was on average 10.03% lower than in the second group. Collapse-surgery treatment leads to a more significant (on average, by 5%) decrease in the vital capacity of the lungs and forced vital capacity of the lungs in the first group than in the second group. By the 12th month, a significant improvement was achieved in 64.22% of patients in the first group. In 21.1% of patients in the first group and 21.74% of patients in the second group, progression of the tuberculosis process was noted after surgery. **Conclusions.** Conducting collapse surgery leads to a more significant (on average by 5%) decrease in the vital capacity of the lungs and forced vital capacity of the lungs in the first group than in the second group (p < 0.001); by the 12th month, significant improvement was achieved in 64.22% of patients in the first group; the presence of local inflammatory phenomena of the tracheobronchial tree in pulmonary tuberculosis patients initially affects the indices of external respiration function: Vital capacity of the lungs is on average 10.03% lower than in the second group (p < 0.001), forced vital capacity is 8.18% lower than in the second group (p < 0.001), the Tiffno index is 10.3% lower (p < 0.001).

Keywords: tuberculosis, osteoplastic thoracoplasty, complications, treatment efficacy, bronchial tuberculosis.

For reference. Sklyuev SV, Krasnov DV, Petrenko TI. Effect of local inflammatory changes in the tracheobronchial tree on the treatment outcomes in patients after collapse surgery. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(5): 99-105. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).99-105.

Введение. Во всем мире, в том числе и в России ежегодно регистрируется рост количества больных – бактериовыделителей с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а эффективность их лечения составляют не более 57 % [1]. На фоне низкой эффективности терапевтического лечения и сохранения деструктивных изменений в легких лечения все большее значение приобретают хирургические методы лечения, в том числе и резекционные [2,3,4]. Хирургическое лечение является важным компонентом в лечении больных туберкулезом легких [5; 6; 7; 8, 9, 10]. Терапевтические возможности излечения больных туберкулезом легких имеют свои возможности и пределы. Низкая эффективность химиотерапии подтверждается числом случаев прекращения бактериовыделения у больных с впервые выявленным туберкулезом легких (70 %), редко удается добиться закрытия полостей распада более чем у 60 % пациентов с деструктивными процессами [11, 12]. Таким образом, пополняется контингент бактериовыделителей, представляющих угрозу инфицирования здоровых лиц, доля больных-бактериовыделителей достигает 40 % [13]. Формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, требует применения хирургических методов лечения [9, 1, 14, 15].

Цель исследования: изучить частоту и характер послеоперационных осложнений, ближайшие и отдаленные результаты коллапсохирургических вмешательств у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия локальных воспалительных изменений в бронхиальном дереве.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, включающее 132 больных туберкулезом легких, подвергшихся коллапсохирургическим вмешательствам: с наличием воспалительных изменений в бронхиальном дереве – первая (1), основная группа (n=109) и отсутствием воспалительных изменений в бронхах – вторая группа (2) – группа сравнения (n=23). Оценивались эффективность лечения, послеоперационные ос-

ложнения, изменения показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

В обеих группах преобладали мужчины – 71,4% и 61,2% соответственно. Средний возраст пациентов в основной группе составил 39,2±14 лет, в группе сравнения – 40,0±11 лет (p>0,05).

Результаты лечения трактовали, как: «значительное улучшение» понимали достижение ликвидации полостей распада и стойкое прекращение бактериовыделения у больных. К категории «улучшение» относили больных с нормализацией общего состояния, устранением явлений интоксикации, прекращением бактериовыделения или сохраняющейся олигобациллярностью, полным или частичным рассасыванием очагов диссеминации и перифокального воспаления, уменьшением размеров каверн. «Ухудшение» определяли, как послеоперационное прогрессирование процесса у пациентов.

Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот <10), Точный тест Фишера (ТТФ), если хотя бы одна из сравниваемых частот была <5. Для вычисления связей между ранговыми и номинальными параметрами – отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами, отношение рисков (ОР). Для анализа связи переменных использована ранговая корреляция Спирмена. В качестве критического уровня достоверности принято значение 0,05.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты, включенные в исследование, имели фиброзно-кавернозный туберкулез. Основная масса прооперированных пациентов являлись массивными бактериовыделителями. В 1 группе таких пациентов было – 108 (99,08% 95% доверительный интервал (ДИ) 94,48%-100,34%), в группе 2 – 23 (100% 95%ДИ 83,09%-102,6%).

После остеопластической торакопластики больные переводили для продолжения лечения в терапевтические отделения противотуберкулезных учреждений, где они продолжали получать комплексную специфическую химиотерапию.

Непосредственную эффективность оценивали через 12 месяцев после операции. Результаты оценивали на основании контрольного клинического, рентгенологического и микробиологического обследования. Непосредственные результаты коллапсохирургического лечения представлены в *таблице 1*.

К 12 месяцу в 1 группе значительное улучшение было достигнуто у 70 (64,22% 95%ДИ 54,87%-72,61%) больных. У всех этих пациентов применение остеопластической торакопластики, позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия фиброзных полостей распада. В группе 2, благодаря применению остеопластической торакопластики, значительное улучшение было достигнуто в 14 (60,87% 95%ДИ 40,73%-77,9%) случаях ($p = 0,76$, χ^2).

У 16 (15,09% 95%ДИ 9,41%-23,23%) больных 1 группы и у 4 (17,39% 95%ДИ 6,37%-37,74%) пациентов 2 группы ($p = 0,99$, χ^2 с поправкой Yates) после проведенного комплексного лечения отмечалась положительная динамика, которую расценили как улучшение: уменьшение размеров каверн, стихание явлений инфильтрации, снижение массивности бактериовыделения до олигобациллярности. У этих пациентов остеопластическая торакопластика вызвала благоприятные сдвиги в течении специфического процесса.

У 23 (21,1% 95%ДИ 14,43%-29,74%) больных 1 группы и 5 (21,74% 95%ДИ 9,23%-42,33%) пациентов 2 группы ($p = 0,83$, χ^2 с поправкой Yates) после операции отмечено прогрессирование туберкулеза в виде нарастания явлений инфильтрации и увеличения размеров каверн в оперированном и противоположном легком, сохранения массивного бактериовыделения.

Среди 108 больных-бактериовыделителей в 1 группе через 12 месяцев после операции у 86 (78,90% 95%ДИ 70,26%-85,57%) пациентов использование остеопластической торакопластики обеспечило прекращение бактериовыделения, среди них у 70 человек (64,22% 95%ДИ 54,87%-72,61%) – в течение первых двух месяцев после операции (*таблица 2*).

В 2 группе, из 23 оперированных бактериовыделителей абацциллировано 18 (78,26% 95%ДИ 57,67%-90,77%) человека ($p = 0,94$, χ^2), в течение первых двух месяцев – 14 (60,87% 95%ДИ 40,73%-77,9%) пациента ($p = 0,76$, χ^2).

Зафиксировано, что прекращение бактериовыделения у пациентов 1 группы наступало в среднем на $1,849 \pm 0,084$ мес., а в группе 2 – на $1,833 \pm 0,185$ мес. ($p=0,975$, Log Rank (Mantel-Cox)), (*рисунок 1*).

Таблица 1

Непосредственные результаты коллапсохирургического лечения у больных сравнимых групп (n=132)

Table 1

Immediate results of collapse surgical treatment in the patients of the groups compared (n=132)

	группа				p, χ^2
	1 группа		2 группа		
	Абс	%	Абс	%	
Значительное улучшение	70	64,2%	14	60,9%	0,76
Улучшение	16	14,7%	4	17,4%	0,99*
Ухудшение	23	21,1%	5	21,7%	0,83*
Всего	109	100,0%	23	100,0%	

Примечание: * – χ^2 с поправкой Yates

Таблица 2

Динамика прекращения бактериовыделения у сравнимых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n=104)

Table 2

Bacterial excretion cessation dynamics in the compared groups of patients who underwent collapse surgeries (n=104)

	Группа				p, χ^2
	1 группа		2 группа		
	Абс	%	Абс	%	
Прекращение в течение первых 2 месяцев	70	81,4%	14	77,8%	0,97*
Прекращение в течение 3 месяцев	15	17,4%	4	22,2%	0,88*
Прекращение в течение 4 месяцев и более	1	1,2%	0	0%	---
Всего	86	100,0%	18	100,0%	0,94

Примечание: * - χ^2 с поправкой Yates

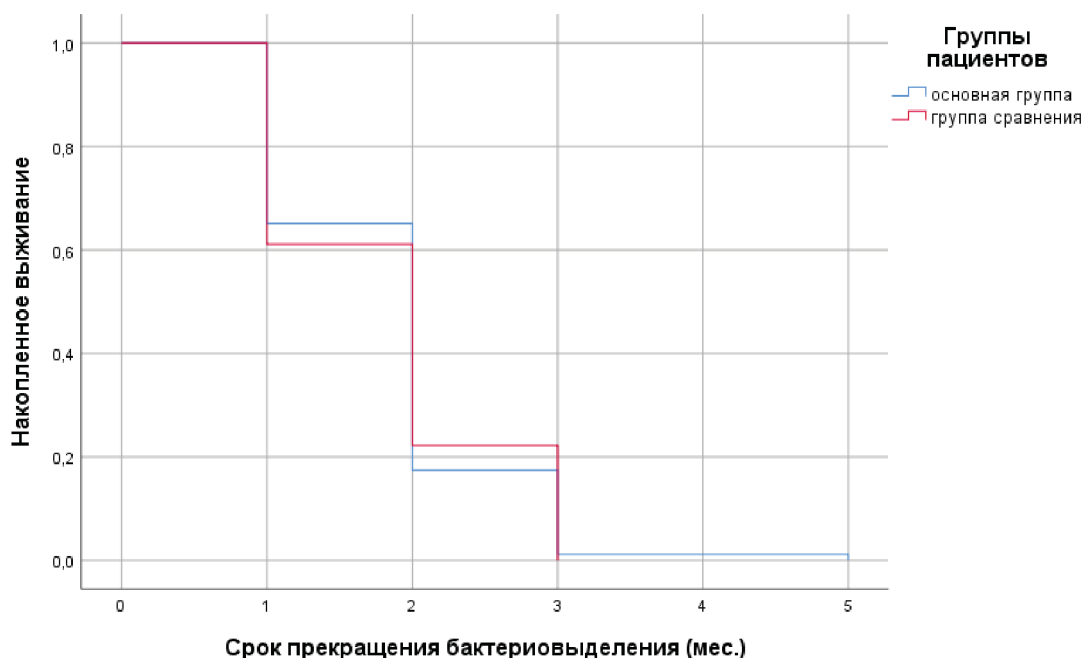


Рис. 1. Сроки прекращения бактериовыделения у наблюдаемых групп пациентов перенесших коллапсохирургическое вмешательство.

Fig. 1. Timing of the bacterial excretion cessation in the observed groups of patients who underwent collapse surgeries.

Благодаря достижению коллапса легкого под остеопластической торакопластикой, и временного лечебного ателектаза после клапанной бронхоблокации (выполнена у 125 (94,7% 95%ДИ 89,27%-97,6%) больных обеих групп) в течение 12 месяцев удалось добиться закрытия каверн в 70 (64,22% 95%ДИ 54,87%-72,61%) случаях в 1 группе и в 14 (60,87% 95%ДИ 40,73%-77,9%) – в 2 (таблица 3) ($p = 0,76$, χ^2). Ликвидация деструктивных изменений в течение первых двух месяцев после операции в 1с группе наступила у 40 (36,7% 95%ДИ 28,23%-46,0%) больных, в группе 2 – у 7 (30,43% 95%ДИ 15,41%-51,06%) ($p = 0,56$, χ^2).

Установлено, что ликвидация полостей распада в основной группе происходила в среднем за $2,571 \pm 0,103$ мес., в группе сравнения – за $2,643 \pm 0,289$ мес. ($p = 0,742$, Log Rank (Mantel-Cox)), (рисунк 2).

При оценке эффективности коллапсохирургического лечения было установлено, что у большинства

пациентов, включенных в исследование, отмечалось снижение показателей функции внешнего дыхания (таблица 4).

Исследование ФВД проводили пациентам обеих групп несколько раз, до оперативного вмешательства, через 14 дней после проведения операции и через 90 дней после операции. Установлено, что в 1 группе изначально отмечались более низкие показатели ФВД чем в группе 2. Средний уровень жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в 1с группе был равен $73,23 \pm 6,74\%$ от должного, в группе 2с данный показатель был равен $83,26 \pm 2,43\%$ от должного ($p < 0,001$, U Манна-Уитни). При этом снижение уровня ЖЕЛ через 14 дней после проведения операции на 10,17% в 1 группе ($p < 0,001$, W Вилкоксона) и на 5,48% в группе 2 ($p < 0,001$, W Вилкоксона), что так же различается между группами ($p < 0,001$, U Манна-Уитни). Через 90 дней после операции отмечается повышение уровня ЖЕЛ на 7,92% ($p < 0,001$, W Вилкоксона) в 1 группе и на 3,78% ($p < 0,001$, W Вилкоксона) в группе

Таблица 3

Динамика закрытия полостей распада у сравниваемых групп больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n=84)

Table 3

Closure dynamics of decay cavities in the compared groups of patients who underwent collapse surgeries (n=84)

	группа				p, χ^2
	1 группа		2 группа		
	Абс	%	Абс	%	
Закрытие в течение первых 2 месяцев	40	47,6%	7	50,0%	0,62
Закрытие в течение 3 месяцев	21	25,0%	3	21,4%	0,74*
Закрытие в течение 4 месяцев и более	9	10,7%	4	28,6%	0,28*
Всего	70	100,0%	14	100,0%	0,76

Примечание: * - χ^2 с поправкой Yates

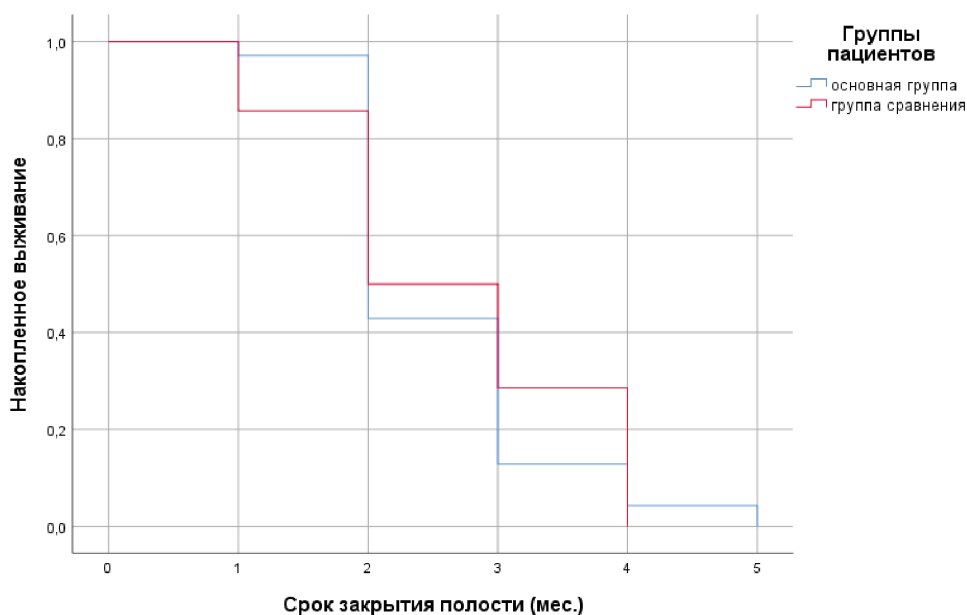


Рис. 2. Сроки ликвидации полостных изменений у пациентов наблюдаемых групп, перенесших коллапсохирургическое вмешательство.
Fig. 2. Timing of the elimination of destructive changes in patients of the observed groups who underwent collapse surgeries.

Таблица 4

Средние показатели функции внешнего дыхания у сравниваемых групп пациентов, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n=132)

Table 4

Average indices of respiratory function in the compared groups of patients who underwent collapse surgeries (n=132)

	Периоды исследования					
	До операции		Через 14 дней после операции		Через 90 дней после операции	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ЖЕЛ в % от должного	73,23±6,74	83,26±2,43	63,06±7,29	77,78±2,41	70,98±6,39	81,26±2,15
ФЖЕЛ в % от должного	71,95±6,78	80,13±2,39	61,58±7,19	75,52±2,35	67,83±7,33	78,43±2,84
ОФВ ₁ в % от должной величины	81,39±6,75	88,91±2,84	75,89±6,32	84,3±2,99	79,11±6,69	84,96±3,08
индекс Тиффно	75,33±6,73	85,65±2,74	71,31±6,73	81,13±2,89	73,56±6,69	83,78±2,82
PaO ₂ , мм. рт. ст.	83,82±12,7	85,17±1,89	83,01±12,56	84,78±1,9	83,94±12,2	85,57±1,64
PaCO ₂ , мм. рт. ст.	44,4±4,18	40,52±1,5	44,55±4,41	40,57±1,23	44,18±4,17	39,96±1,02

2 ($p < 0,001$, U Манна-Уитни). Значение показателя объема формированного выдоха за 1 секунду в 1 группе $81,39 \pm 6,75\%$ ($p < 0,001$, W Вилкоксона), так же был ниже, чем в группе 2 $88,91 \pm 2,84\%$ ($p < 0,001$, W Вилкоксона) ($p < 0,001$, U Манна-Уитни), при этом отмечено, что что через 14 дней после проведенной операции снижение уровня объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) в 1 группе было на 5,5% ($p < 0,001$, W Вилкоксона), а в группе 2 – на 4,61% ($p < 0,001$, W Вилкоксона) ($p < 0,001$, U Манна-Уитни), на 90 день после операции отмечается повышение значения ОФВ₁ на 3,22% ($p < 0,001$, W Вилкоксона) в 1 группе и на 0,66% ($p < 0,001$, W Вилкоксона) в группе 2 ($p < 0,001$, U Манна-Уитни). При оценке значений форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и индекса Тиффно у наблюдаемых пациентов, зафиксировано отличия как между группами ($p < 0,001$, U Манна-Уитни), так и в пределах одной группы на разных этапах исследования ($p < 0,001$, W Вилкоксона).

При оценке динамики изменения показателя парциального давления кислорода в артериальной крови установлено, что в 1 группе парциальное давление кислорода (PaO₂) на 1,35 мм. рт. ст ниже, чем в группе 2 ($p < 0,001$, U Манна-Уитни), при этом на 14 сутки после операции снижение уровня PaO₂ в 1 группе более чем в 2 раза превышает снижение PaO₂ в группе 2: на 0,81 мм.рт.ст. в 1 группе и на 0,39 мм. рт. ст. в группе 2 ($p < 0,001$, U Манна-Уитни). Снижение уровня PaO₂ в группе 2 не значимо ($p = 0,07$, W Вилкоксона), в 1 же группе выявлено более значимое снижение ($p = 0,003$, W Вилкоксона). На 90 сутки после операции значения PaO₂ в обеих группах возвращаются практически к исходному уровню: ($p = 0,9$, W Вилкоксона) в 1 группе, и ($p = 0,07$, W Вилкоксона) в группе 2, при этом уровень PaO₂ в 1 группе $83,94 \pm 12,2$ мм.рт.ст., ниже уровня $85,57 \pm 1,64$ мм.рт.ст. группы 2, выявлены отличия между группами ($p < 0,001$, U Манна-Уитни).

Оценка отдаленных результатов лечения у исследуемых больных, перенесших коллапсохирургическое вмешательство (n=132)

Table 5

Evaluation of long-term treatment outcomes in case patients who underwent collapse surgeries (n=132)

		группа				p, χ^2
		1 группа		2 группа		
		Абс.	%	Абс	%	
Отдаленные результаты лечения	Клиническое излечение	55	50,5%	8	34,8%	0,25*
	Без динамики	30	27,5%	8	34,8%	0,65*
	Прогрессирование	24	22,0%	7	30,4%	0,55*
Всего		109	100,0%	23	100,0%	

Примечание: * - χ^2 с поправкой Yates

Отдаленные результаты оценивались в обеих группах в среднем через 40,5±11,1 мес. При оценке отдаленных результатов (таблица 5) установлено, что клиническое излечение зафиксировано у 55 (50,46% 95%ДИ 41,22%-59,67%) пациентов 1 группы и у 8 (34,78% 95%ДИ 18,70%-55,22%) группы 2 (p = 0,25, χ^2 с поправкой Yates). Прогрессирование процесса отмечено у 24 (22,02% 95%ДИ 15,21%-30,73%) пациентов 1 группы и у 7 (30,43% 95%ДИ 15,41%-51,06%) 2 группы (p = 0,55, χ^2 с поправкой Yates). Отсутствие динамики, хронизация и волнообразное течение зафиксировано у 24 (22,02% 95%ДИ 15,21%-30,73%) пациентов 1 группы и у 8 (34,78% 95%ДИ 18,7%-55,22%) группы 2 (p = 0,65, χ^2 с поправкой Yates).

Выводы. Установлено, что наличие локальных воспалительных явлений ТБД у больных туберкулезом легких исходно отражается на показателях ФВД: показатели ЖЕЛ в среднем на 10,03% ниже, чем в группе 2 (p < 0,001, U Манна-Уитни), ФЖЕЛ на 8,18% ниже группы 2 (p < 0,001, U Манна-Уитни), индекс Тиффно на 10,3% (p < 0,001, U Манна-Уитни). Парциальное давление кислорода ниже на 1,35% в 1 группе, чем в группе 2 (p < 0,001, U Манна-Уитни). Проведение коллапсохирургического лечения приводит к более значительному (в среднем на 5%) снижению показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ в 1 группе, чем в группе 2 (p < 0,001, U Манна-Уитни). Восстановление показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ 1 группы через 90 дней происходит больше на 4,44% и 3,34% соответственно (p < 0,001, U Манна-Уитни). Показатели газов крови имеют схожую тенденцию, в 1 группе уровень PaO₂ на 1,35 мм.рт.ст. ниже, чем в группе 2 (p < 0,001, U Манна-Уитни). После операции на 14 день зафиксировано снижение уровня PaO₂ в обеих группах менее чем на 1 мм.рт.ст., но на 90 день отмечалось восстановление данного показателя выше исходных уровней PaO₂ с разницей между группами в 1,63 мм.рт.ст. (p < 0,001, U Манна-Уитни). При этом если оценивать динамику показателя внутри группы, установлено, что снижение уровня PaO₂ в группе 2 не значимо (p=0,07, W Вилкоксона), в 1 же группе выявлены отличия (p=0,003, W Вилкоксона). На 90 суток после операции значения PaO₂ в обеих группах возвращаются практически к исходному уровню: (p=0,9, W Вилкоксона) в 1 группе, и (p=0,07, W Вилкоксона) в группе 2. К 12 месяцу в 1 группе значительное улучшение было достигнуто

у 64,22% (95%ДИ 54,87%-72,61%) больных. У всех этих пациентов применение остеопластической торакопластики, позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия фиброзных полостей распада. В группе 2, благодаря применению остеопластической торакопластики, значительное улучшение было достигнуто у – в 60,87% (95%ДИ 40,73%-77,9%) случаях (p = 0,76, χ^2). У 15,09% (95%ДИ 9,41%-23,23%) больных 1 и у 17,39% (95%ДИ 6,37%-37,74%) – 2 группы (p = 0,99, χ^2 с поправкой Yates) после проведенного комплексного лечения отмечалась положительная динамика. У 21,1% (95%ДИ 14,43%-29,74%) больных 1 и 21,74% (95%ДИ 9,23%-42,33%) пациентов 2 группы (p = 0,83, χ^2 с поправкой Yates) после операции отмечено прогрессирование туберкулезного процесса.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. – №. 9. – С.8–9. [Antipov AG, Aralova IS, Matrosov MV, et al. Sravnitel'nyj analiz tuberkuleza bronhov v zavisimosti ot VICH-statusa bol'nyh [Comparative analysis of bronchial tuberculosis depending on the HIV status of patients]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2014; 9: 8–9. (In Russ.)].
- Агеева Т.С., Волкова Л.И., Мишустина Е.Л., Мишустин С.П. Туберкулез бронхов в общей врачебной практике // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–7. – С.1265–1268. [Ageeva TS, Volkova LI, Mishustina EL, Mishustin SP. Tuberkulez bronhov v obshchevrachebnoj praktike [Bronchial tuberculosis in general medical practice]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2014; 10 (7): 1265–1268. (In Russ.)].
- Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации // РМЖ. – 2021. – №3. – С.24–26. [Afanasyev EI, Russkikh OE. Sovremennye

- tendencii v epidemiologii tuberkuleza i VICH-infekcii v mire i v Rossijskoj Federacii [Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection in the world and in the Russian Federation]. *RMZH*. 2021; 3: 24–26. (In Russ.).
4. Giller DB, Giller BD, Giller GV, et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53: 967–972. DOI: 10.1093/ejcts/ezx447
 5. Омельчук Д.Е., Краснов Д.В., Петренко Т.И. Структура интра- и послеоперационных осложнений после операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и их влияние на исход операции // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т.100, № 4. – С.33–40. [Omelchuk DE, Krasnov DV, Petrenko TI. Struktura intra- i послеоперационных oslozhnenij posle operacij po povodu fibrozno-kavernoznogo tuberkuleza legkih i ih vliyanie na iskhod operacii [The structure of intra- and postoperative complications after operations for fibrotic cavernous pulmonary tuberculosis and their effect on the outcome of surgery]. *Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2022; 100 (4): 33–40. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-33-40
 6. Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А., [и др.]. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. – 2003. – №2. – С.36–38. [Grishchenko NG, Krasnov VA, Andrenko AA, et al. Rol' hirurgicheskikh metodov v lechenii bol'nyh fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkih [The role of surgical methods in the treatment of patients with fibrotic cavernous pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih [Problems of tuberculosis and lung disease]*. 2023; 2: 36–38. (In Russ.).
 7. Отс О.Н., Агкатев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // *Туберкулез и болезни легких*. – 2009. – №2. – С.42–49. [Ots ON, Agkatsev TV, Perelman MI. Hirurgicheskoe lechenie tuberkuleza legkih pri ustojchivosti mikobakterij k himiopreparatam [Surgical treatment of pulmonary tuberculosis with mycobacterium resistance to chemotherapy drugs]. *Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2009; 2: 42–49. (In Russ.).
 8. Перельман М.И., Отс О.Н., Агкатев Т.В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам. // *Consilium*. – 2011. – Т.3, № 13. – С.5–10. [Perelman MI, Ots ON, Agkatsev TV. Hirurgicheskoe lechenie tuberkuleza legkih pri ustojchivosti mikobakterij k himiopreparatam [Surgical treatment of pulmonary tuberculosis with mycobacterium resistance to chemotherapy drugs]. *Consilium [Consilium]*. 2011; 3 (13): 5–10. (In Russ.).
 9. Алексеева Т.В., Ревякина О.В., Филиппова О.П., Краснов В.А. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007–2016 гг.) // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т.95, № 8. – С.12–17. [Alekseeva TV, Revyakina OV, Filippova OP, Krasnov VA. Tuberkulez v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nyh okrugah (2007–2016 gg) [Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts (2007–2016)]. *Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2017; 95 (8): 12–17. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-12-17
 10. Пехтусов В.А., Татаринцев А.В., Гиллер Д.Б., [и др.]. Влияние хирургической санации контингентов больных деструктивным туберкулезом на основные показатели распространенности и смертности от туберкулеза // *Хирургия*. – 2020. – № 2. – С.48–52. [Pakhtusov VA, Tatarintsev AV, Giller DB, et al. Vliyanie hirurgicheskoy sanacii kontingentov bol'nyh destruktivnym tuberkulezom na osnovnye pokazateli rasprostranennosti i smertnosti ot tuberkuleza [The influence of surgical rehabilitation of patients with destructive tuberculosis on the main indicators of prevalence and mortality from tuberculosis]. *Hirurgiya [Surgery]*. 2020; 2: 48–52. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202002148
 11. Склюев С.В., Петренко Т.И. Эффективность установки эндобронхиального клапана при комплексной терапии больных неэффективно леченым деструктивным инфильтративным туберкулезом лёгких // *Туберкулез и болезни легких*. – 2013. – Т. 90. – № 7. – С.011–015. [Sklyuev SV, Petrenko TI. Effektivnost' ustanovki endobronhial'nogo klapana pri kompleksnoj terapii bol'nyh neeffektivno lechennym destruktivnym infil'trativnym tuberkulyozom lyogkih [The effectiveness of endobronchial valve installation in the complex therapy of patients ineffectively treated with destructive infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2013; 90 (7): 11–15. (In Russ.).
 12. Склюев С.В., Краснов Д.В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких // *Пульмонология*. – 2013. – № 5. – С.49–52. [Sklyuev SV, Krasnov DV. Ocenka vliyaniya klapannoj bronhoblokacii na funkciu vneshnego dyhaniya na primere bol'nyh infil'trativnym destruktivnym tuberkulezom legkih [Assessment of the effect of valvular bronchoblocation on the function of external respiration on the example of patients with infiltrative destructive pulmonary tuberculosis]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2013; 5: 49–52. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-49-52
 13. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2013. – 280 с. [Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2011 g; Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011; Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world]. Moskva [Moscow]. 2013; 280 p. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/tbreview2011.pdf?ysclid=m1eqv61jvp259614230>
 14. Национальная ассоциация фтизиатров. Ассоциация торакальных хирургов России. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. – Санкт-Петербург, 2014. – 23 с. [Nacional'naya associaciya ftiziatrov, Associaciya torakal'nyh hirurgov Rossii [National Association of Phthisiologists. Association of Thoracic Surgeons of Russia]. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po primeneniyu hirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkih [National clinical guidelines for the use of surgical methods in the treatment of pulmonary tuberculosis]. Sankt-Peterburg [Saint-Petersburg]. 2014; 23p. (In Russ.). Режим доступа [URL]: https://tubdisp.medicalperm.ru/upload/pages/38703/dat_1486473792800.pdf?ysclid=m1er2nb8o9840468577
 15. Krasnov DV, Sklyuev SV, Petrova YaK, et al. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics*. 2019; 29 (1): 47–58. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.005

АМИНОГЛИКОЗИДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

СОЛОХА АНГЕЛИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0009–0004–4979–5358, научный сотрудник отдела прикладных научных исследований ФГБУ «Новосибирского научно–исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7 (913) 0690582. E-mail: angelinka_89@inbox.ru

ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000–0002–3288–5259, соискатель ученой степени канд. биол. наук, биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Новосибирского научно–исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7 (913) 0690582. E-mail: mbtnniit20@gmail.com

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000–0003–3051–2632; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно–исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: us–nniit@mail.ru

Реферат. Введение. Некоторые химиопрепараты в лечении туберкулеза, назначаемые в соответствии с лекарственной чувствительностью штаммов возбудителя, обладают ототоксическим действием, например, аминогликозиды. Однако, в соответствии с чувствительностью возбудителя, аминогликозиды являются единственным препаратами выбора. Основным профилактическим мероприятием развития ототоксичности является выявление факторов риска и мониторинг нарушений слуха с последующей отменой или снижением дозы ототоксичных препаратов, что недостаточно для решения проблемы. В настоящее время ведется поиск новых способов профилактики ототоксичности у больных туберкулезом с сохранением существующих режимов химиотерапии. **Цель исследования** – оценка частоты развития побочных ототоксических реакций после применения амикацина и возможность коррекции этих реакций с применением препарата метаболического типа действия. **Материалы и методы.** Производился статистический учет сведений в регионах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза в образцах мокроты пациентов определяли стандартными бактериологическими и молекулярно–генетическими методами. Клиническое двунаправленное когортное рандомизированное исследование включало 60 больных туберкулезом, 2 группы: одна группа получала амикацин на фоне стандартной противотуберкулезной химиотерапии, а другая – то же самое с включением в схему цитофлавина. Анализировали наличие жалоб, анамнез заболевания, результаты осмотра оториноларингологом, оценку слуха на аудиометре AD226. **Результаты и их обсуждение.** Анализ лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у больных стационара по нашим данным за 2023 год показал высокую степень их чувствительности к амикацину (71%). Частота проявления нежелательных реакций применения аминогликозидов в учреждении в период с 2021 по 2023 год составила 70%. В противотуберкулезных диспансерах регионов Сибири и Дальнего Востока в 2021 году сенсоневральная тугоухость разной степени была выявлена у 14–220 человек, причем представленные данные являются сильно заниженными вследствие недостатка специалистов и необходимой приборной базы на местах. Отмена аминогликозидов при появлении нежелательной ототоксической реакции в соответствии с клиническими рекомендациями не является эффективным, так как снижение слуха прогрессирует даже после своевременной отмены токсичного препарата. Показано, что при назначении пациентам аминогликозидов одновременное включение в схему лечения препарата с нейрометаболическим действием цитофлавина позволяет предотвратить развитие ототоксичности. **Выводы.** К аминогликозидным антибиотикам сохраняется достаточно высокая доля чувствительности штаммов микобактерий туберкулеза, и их применение широко у больных туберкулезом. Также широко распространены нежелательные явления ототоксичности в этом контингенте. Результаты проведенных нами исследований демонстрируют эффективность нового подхода с применением нейрометаболиков в профилактике развития нежелательной ототоксичности аминогликозидов.

Ключевые слова: туберкулез, аминогликозиды, нежелательные ото– и вестибулотоксические реакции, нейрометаболики, алгоритм профилактики.

Для ссылки: Солоха А.А., Гордеева Е.И., Турсунова Н.В. Аминогликозиды в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: нежелательные явления и пути их коррекции // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С. 106–112. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).106-112.

AMINOGLYCOSIDES IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS: ADVERSE EVENTS AND WAYS TO CORRECT THEM

SOLOKHA ANGELINA A., ORCID ID: 0009–0004–4979–5358, Researcher at the Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(913)957–64–99. E-mail: angelinka_89@inbox.ru

GORDEEVA ELIZAVETA I., ORCID ID: 0000–0002–3288–5259, Applicant for the Cand. sc. biol. degree, Biologist, Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7 (913) 0690582. E-mail: mbtnniit20@gmail.com

Abstract. Introduction. Some chemotherapy drugs, such as aminoglycosides, prescribed according to the drug sensitivity of the pathogen strains in the treatment of tuberculosis, have an ototoxic effect. However, according to the pathogen sensitivity, aminoglycosides are the only drugs of choice. The main measure to prevent the development of ototoxicity is to identify risk factors and monitor hearing impairment, followed by the discontinuation or down-titration of ototoxic drugs, which is not enough to solve the problem. Currently, a search is underway for new ways to prevent ototoxicity in tuberculosis patients while maintaining existing chemotherapy regimens. **Aim** of the study was to assess the frequency of the development of adverse ototoxic reactions after the use of amikacin and the correctability of these reactions using a drug with a metabolic type of action. **Materials and Methods.** Information was recorded statistically in the regions of the Siberian and the Far Eastern Federal Districts of Russia. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients' sputum samples was detected using standard bacteriological and molecular genetic methods. A clinical bidirectional cohort randomized study included 60 tuberculosis patients divided into 2 groups: One group received amikacin along with standard anti-tuberculosis chemotherapy, and the other received the same with cytoflavin included in the regimen. Presence of complaints, medical history, results of examination by an otorhinolaryngologist, and hearing assessment using an AD226 audiometer were analyzed. **Results and Discussion.** Analysis of the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains to first- and second-line anti-tuberculosis drugs in hospital patients according to our data for 2023 showed a high degree of their sensitivity to amikacin (71%). The incidence of adverse reactions to aminoglycosides was 70% in the institution in 2021–2023. In TB dispensaries in the regions of Siberia and the Far East in 2021, sensorineural hearing impairment of varying degrees was detected in 14–220 people, and the data presented are greatly underestimated due to the lack of specialists and necessary equipment on site. Discontinuation of aminoglycosides when an undesirable ototoxic reaction occurs is not effective in accordance with relevant clinical recommendations, since hearing impairment progresses even after timely discontinuation of the toxic drug. It is shown that, when prescribing aminoglycosides to patients, simultaneously including in the treatment regimen a drug with the neurometabolic effect of cytoflavin helps prevent the development of ototoxicity. **Conclusions.** A reasonably high percentage of *Mycobacterium tuberculosis* strains are susceptible to aminoglycoside antibiotics, and their use is widespread in tuberculosis patients. Adverse events of ototoxicity are also common in this population. The findings of our studies demonstrate the efficacy of a new approach using neurometabolics in preventing the development of unwanted aminoglycoside-induced ototoxicity.

Keywords: tuberculosis, aminoglycosides, unwanted oto- and vestibulotoxic reactions, neurometabolics, prevention algorithm.

For reference: Solokha AA, Gordeeva EI, Tursunova NV. Aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients: Adverse events and ways to correct them. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 106-112. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).106-112.

Введение. Одной из основных проблем современной фтизиатрии является лечение туберкулеза, вызванного штаммами возбудителя, резистентными к полихимиотерапии. Резистентный туберкулез представляет собой наиболее опасный источник инфекции, плохо поддается лечению и в значительной степени обуславливает уровень инвалидности и смертности [1,2]. В Российской Федерации распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя за последние 5 лет составила 21,4–15,1 на 100 тысяч населения. Доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди впервые выявленных бактериовыделителей в 2022 году составила 31,5%, у ранее леченых пациентов – 56,9% [3].

В лечении больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, химиотерапия занимает ведущее место как этиотропный метод, направленный на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидность) или подавлении её размножения (бактериостатичность). При элиминации возбудителя запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме пациента условий для полноценного клинического излечения становится более эффективным. В настоящее время в схемах химиотерапии используется одновременно от 4 до 7 противоту-

беркулезных препаратов. При этом длительность их применения составляет не менее 4 (у пациентов с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом) – 20 (при режимах лечения туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) месяцев [4].

Противотуберкулезные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают также неблагоприятное действие и на макроорганизм, не обладая абсолютной избирательностью, что может проявляться определенными клиническими симптомами, может влиять на разные органы и системы организма, вызывая нежелательные побочные эффекты и неблагоприятные побочные реакции [5]. Развитие побочного действия противотуберкулезных препаратов зависит от ряда причин: вид препарата, форма его применения, доза и длительность лечения, сочетание с другими лекарственными средствами, а также от возраста пациента, функционального состояния внутренних органов и систем, индивидуальной реактивности, аллергической настроенности и т.п. По данным многочисленных авторов, частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах – от 16,9 до 97,0% [6, 7].

На фоне лечения у пациентов с туберкулезом возникают нарушения функции органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, выделительной, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем,

кровотворения [8]. Нарушения периферической нервной системы в виде полиневритов, полинейропатий и связанные с ними парестезии конечностей, атаксии, мышечная слабость и т.д., выявляются у 1,2–12,9% заболевших [9,10]. Одним из серьезных побочных эффектов противотуберкулезной химиотерапии являются ото- и вестибулотоксические нежелательные реакции [11–13].

Ототоксическим действием обладают аминогликозиды (амикацин, канамицин), полипептидные антибиотики (капреомицин), некоторые фторхинолоны, широко применяющиеся в терапии туберкулеза, а кроме них – цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики и др. лекарственные препараты, которые могут назначаться больным туберкулезом при сопутствующих заболеваниях [14].

Антибиотики–аминогликозиды амикацин и канамицин широко применяются в современных режимах лечения туберкулеза, стрептомицин – в режимах лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (рис. 1).

Они являются антибиотиками широкого спектра действия, высокоактивны в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; грамположительных кокков: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), малочувствительны или устойчивы в отношении

Pseudomonas spp., *Streptococcus* spp. В низких концентрациях оказывают бактериостатическое действие, а в более высоких – бактерицидный эффект. В основе механизма действия лежит нарушение синтеза белка микробной клетки.

Аминогликозиды оказывают токсическое влияние на волосковые клетки слухового анализатора, обуславливая нарушения слуха и вестибулярные расстройства [15]. Нарушения слуха чаще двустороннее, начинаются с восприятия звуков высоких частот, что хорошо прослеживается при тональной пороговой аудиометрии, при этом жалобы пациентов на снижение слуха и звон в ушах могут отсутствовать. При прогрессировании процесса теряется слух на низких частотах, тогда пациент отмечает жалобы на снижение слуха и плохую разборчивость речи, в дальнейшем может развиваться полная глухота. Вестибулотоксичность проявляется головокружением, тошнотой, рвотой, нистагмом, нарушением равновесия. Амикацин, канамицин и стрептомицин могут одновременно вызывать повреждение как улитки, так и вестибулярного аппарата. Кохлеотоксичность наиболее характерна для канамицина и амикацина, вестибулотоксичность чаще встречается при использовании стрептомицина.

В процессе химиотерапии ототоксические реакции возникают у 7–90% пациентов [15]. Однако очень часто аминогликозиды назначаются по жизненным показаниям или являются единственным препаратами выбора при множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

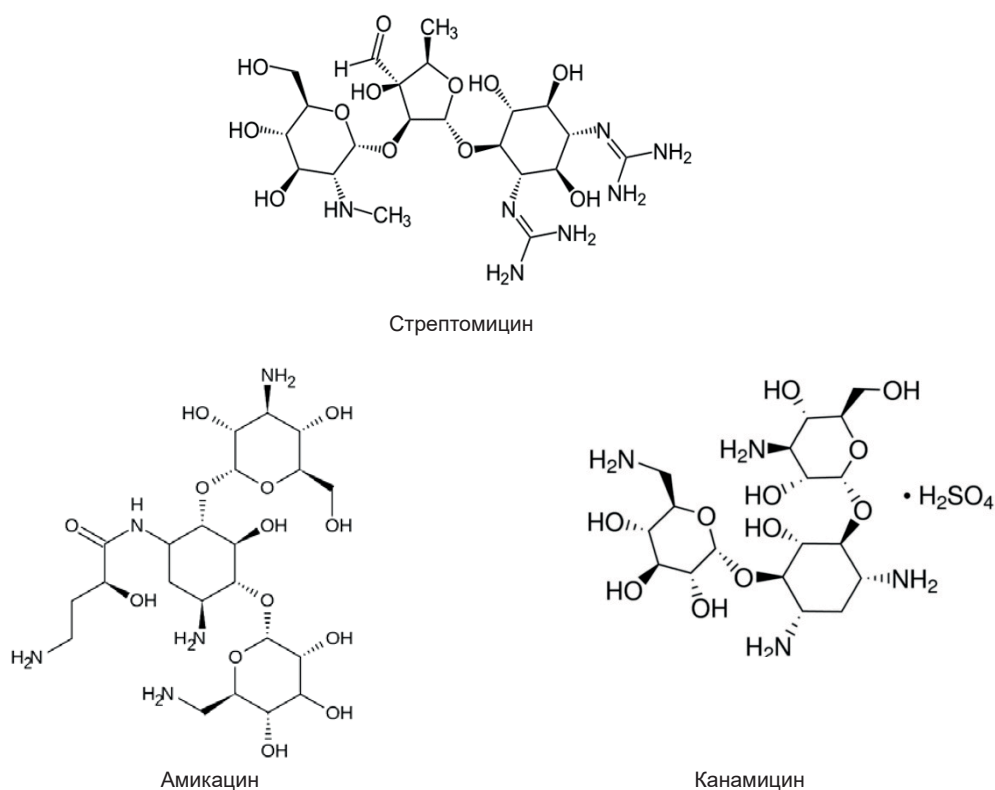


Рисунок 1. Структурные формулы антибиотиков–аминогликозидов, применяющихся в лечении туберкулеза
Fig.1. Structural formulas of aminoglycoside antibiotics used in the treatment of tuberculosis

Токсические эффекты химиотерапии влияют на качество жизни больных, способствуют росту случаев отрывов от лечения и диктуют необходимость использования специальных методов коррекции [16,17]. Существует алгоритм действий по предупреждению ототоксичности. Основным профилактическим мероприятием является выявление факторов риска и мониторинг нарушений слуха с последующей отменой или снижением дозы ототоксичных препаратов при возникновении нарушений [4, 18, 19]. К сожалению, вышеперечисленные мероприятия происходят с большим запозданием, и известные способы предупреждения и нивелирования нежелательных ототоксических явлений нуждаются в оптимизации.

Цель исследования – оценка эффективности аминогликозидов в схемах лечения больных туберкулезом, частоты развития побочных ототоксических реакций после применения амикацина и возможности коррекции этих реакций.

Материалы и методы. Для оценки распространенности нежелательных побочных ототоксических реакций производился статистический учет сведений в регионах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Для определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, полученных из образцов мокроты пациентов, использовались стандартные бактериологические и молекулярно–генетические методы лабораторных исследований. Культивирование микобактерий туберкулеза осуществляли методом посева на плотные и жидкие питательные среды с последующей видовой идентификацией в соответствии с стандартными протоколами проведения исследований. Определение лекарственной чувствительности клинических изолятов проводили методом абсолютных концентраций и методом пропорций на среде Левенштейна–Йенсена, методом пропорций в жидких питательных средах в бульоне M7H9 на автоматизированной системе BactecMGIT960 и на агаровой среде M7H11 [20].

Клиническое двунаправленное когортное рандомизированное исследование включало 60 больных туберкулезом легких, проходившим лечение в клинике Новосибирского научно–исследовательского института туберкулеза. Критериями включения явилось планируемое использование аминогликозидов или полипептида у пациентов, кому эти препараты ранее не назначались, возраст 20–50 лет. Критериями исключения стали возраст моложе 20 и старше 50 лет, отказ от подписания информированного согласия, беременность или период лактации, противопоказания к назначению аминогликозидов, противопоказание к назначению антиоксидантов. Пациентов разделили на 2 группы (по 30 человек): одна группа получала амикацин (внутривенно капельно, 1,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl ежедневно, 60 дней) на фоне стандартной противотуберкулезной химиотерапии, а другая – амикацин (в той же дозировке) с цитофлавином (по 2 таблетки 2 раза в день после еды, ежедневно, 60 дней). Оценка эффективности лечения проводилась трехкратно: первый контрольный, до приема препаратов, второй – через 1 месяц

от начала исследования, третий – в конце лечения, через 2 месяца от начала исследования. Анализировали следующие показатели: сбор жалоб, анамнез жизни и заболевания, осмотр оториноларингологом, оценка слуха путем тональной пороговой аудиометрии на аудиометре AD226.

Результаты и их обсуждение.

Анализ лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у больных стационара по нашим данным за 2023 г. показал высокую степень их чувствительности к амикацину (выше чувствительность была только к новым препаратам бедаквилину и линезолиду), а также (несколько ниже – к канамицину), что служило основанием для частого назначения этих препаратов пациентам (табл. 1).

Оценка частоты проявления нежелательных реакций в учреждении в период с 2021 по 2023 год показала, что среди 1087 пациентов, у которых применялись аминогликозиды, наличие лиц с выявленной ототоксичностью на фоне приема амикацина составляли 70% (761 человек).

Если рассматривать проблему распространенности проявления ототоксических нежелательных реакций, возникающих при лечении больных туберкулезом аминогликозидами и некоторыми другими антибиотиков в масштабе регионов Сибири и Дальнего Востока, то, например, в 2021 г. сенсоневральная тугоухость разной степени, острая и хроническая, в противотуберкулезном диспансере Томской области была выявлена у 14 человек, Магаданской области – у 19 человек, Томской области – у 29 человек, Новосибирска – у 41 человек, Тывы – у 45 человек, Приморского края – у 67 человек, Амурской области – у 75 человек, Бурятии – у 106 человек, Красноярского края – у 130 человек, Иркутской области – у 220 человек. При этом следует учитывать тот факт, что представленные данные являются сильно заниженными вследствие недостатка или отсутствия специалистов (врачей оториноларингологов), ЛОР–кабинетов или оборудования и приборной базы, необходимых для осмотра больных. О некачественном мониторинге свидетельствует несоответствие количества осмотренных пациентов с выявленным осложнением и количеством проведенных аудиометрий.

В настоящее время для лечения и снижения степени проявления ото– и вестибулотоксических реакций фтизиатры придерживаются алгоритма, прописанного в клинических рекомендациях: определение факторов риска (подробный сбор анамнеза), направление на консультацию к врачу–оториноларингологу для исходной оценки слуха (аудиометрия перед назначением аминогликозидов и полипептидов обязательна). При первых, малейших проявлениях ототоксичности рекомендовано отменить препарат и начать проводить слухоулучшающую терапию. Для улучшения микроциркуляции во внутреннем ухе применяют вазодилататоры курсом 14 дней, для усиления нейропротективного эффекта во внутреннем ухе назначают препарат, улучшающий кровообращение. [4, 18, 19].

Сравнительная лекарственная чувствительность/устойчивость *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам в образцах мокроты пациентов противотуберкулезного учреждения

Table 1

Comparative *M.tuberculosis* sensitivity/resistance to anti-tuberculosis drugs in sputum samples from inpatients at an anti-tuberculosis facility

Наименование препарата	Общее количество исследований (n)	Чувствительность		Устойчивость	
		Абс.	%	Абс.	%
Изониазид	735	152	21	583	79
Рифампицин	658	200	30	458	70
Этамбутол	383	130	34	253	66
Левифлоксацин	513	272	53	241	47
Моксифлоксацин	398	246	62	152	38
Амикацин	515	366	71	149	29
Канамицин	687	447	65	240	35
Капреомицин	540	324	60	216	40
Пиразинамид	537	232	43	305	57
Этинамид/протинамид	537	230	42,7	307	57,3
ПАСК	537	379	70,4	158	29,6
Бедаквилин	267	244	91,2	23	8,9
Линезолид	267	247	92,5	20	7,5

Однако этого способа недостаточно, так как снижение слуха прогрессирует, даже после своевременной отмены токсичного препарата.

Нами в ходе клинического двунаправленного когортного рандомизированного исследования показано, что при назначении пациентам с туберкулезом препаратов из группы аминогликозидов одновременное включение в схему лечения в профилактическом режиме препарата с нейрометаболическим действием цитофлавина позволяет предотвратить развитие ототоксического побочного эффекта химиотерапии. В группе, получавшей цитофлавин на фоне приема амикацина, ни у одного пациента не развились проявления сенсо-невральной тугоухости, тогда как у пациентов, в схему лечения которых не включали нейрометаболик, у 40% больных проявились нарушения слуха в той или иной степени при соблюдении требований официальных клинических рекомендаций.

В результате нами предложен новый алгоритм предупреждения развития нежелательной побочной ототоксической реакции. В соответствии с ним рекомендуется при стандартном осмотре оториноларинголога и проведении первичной аудиометрии, повторный аудиологический мониторинг назначить спустя 72 часа после применения ототоксичного лекарственного средства даже при отсутствии жалоб. Следующее измерение слуха надо проводить через 1 неделю, 3 и 6 месяцев. Аминогликозиды назначаются не более 60 доз (60 дней). Параллельно назначается профилактический прием цитофлавина по схеме 2 таблетки 2 раза в день в течение 60 дней.

Выводы.

К аминогликозидным антибиотикам сохраняется достаточно высокая доля чувствительности у штаммов микобактерий туберкулеза, что нами показано

на примере наиболее тяжелого контингента больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, проходящих лечение в рамках специализированной и высокотехнологичной помощи в клинике противотуберкулезного учреждения. Однако очень часто аминогликозиды назначаются по жизненным показаниям или являются единственным препаратом выбора.

2. Нежелательные ото- и вестибулотоксические эффекты аминогликозидов, и степень их проявления достаточно велики, часто служат причиной отмены этих препаратов в схеме лечения больных туберкулезом или способствуют увеличению числа отрывов от лечения, а следовательно, прогрессированию развития лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

3. Существующие меры предотвращения развития нежелательных ототоксических реакций на применение аминогликозидов у больных туберкулезом являются недостаточными.

4. Результаты проведенных нами исследований демонстрируют эффективность нового подхода с применением нейрометаболиков в профилактике развития нежелательной ототоксичности аминогликозидов.

5. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности сохранения аминогликозида амикацина в схемах лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, чувствительного к данному препарату.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2023. World health organization. 2023; 75 p.
2. Перельман М.И. О концепции Национальной Российской программы борьбы с туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – № 3. – 2000. – С.51 – 55. [Perelman MI. O koncepcii Nacional'noj Rossijskoj programmy bor'by s tuberkulezom [On the concept of the National Russian Tuberculosis Control Program]. Problemy tuberkuleza [Problems of tuberculosis]. 2000; 3: 51–55. (in Russ.).]
3. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., [и др.]. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2023. – 120 с. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV. Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoj deyatel'nosti v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nom okruge (statisticheskie materialy) [Key indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials)]. Novosibirsk: IPC NGMU [Novosibirsk: IPC NGMU]. 2023; 120 p. (in Russ.).]
4. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», «Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – Москва, 2024. – 167 с. [Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov», «Natsional'naya assotsiatsiya nekommercheskikh organizatsiy ftiziatrov «Assotsiatsiya ftiziatrov» [All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists", "National Association of non-profit organizations of phthisiologists "Association of Phthisiologists"]. Tuberkulez u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii [Tuberculosis in adults: Clinical recommendations]. Moskva [Moscow]. 2024; 167 p. (In Russ.)]
5. Литусов Н.В. Микобактерии туберкулеза. Иллюстрированное пособие. – Екатеринбург: Изд-во ГБОУ ВПО УГМУ, 2015. – 52 с. [Litsov NV. Mikobakterii tuberkuleza: Ill'yustrirovannoe posobie [Mycobacterium tuberculosis: An illustrated manual]. Yekaterinburg: Izdatel'stvo GBOU VPO UGMU [Ekaterinburg: Publishing house of GBOU VPO UGMU]. 2015; 52 p. (in Russ.).]
6. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С.141–146. [Wolf SB. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii na himioterapiyu tuberkuleza [Undesirable adverse reactions to tuberculosis chemotherapy]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universitet [Journal of Grodno State Medical University]. 2016; 3: 141–146. (in Russ.).]
7. Суханов Д.С., Тимофеев Е.В., Алексеева Ю.С., Азовцев Д.Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики // Juvenis scientia. – 2023. – Т.9., № 1. – С.24–42. [Sukhanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YS, Azovtsev DY. Lekarstvennye porazheniya pecheni pri tuberkuleze: Mekhanizmy razvitiya i metody diagnostiki [Medicinal liver lesions in tuberculosis: Mechanisms of development and diagnostic methods]. Juvenis scientia [Juvenis scientia]. 2023; 9 (1): 24–42. (in Russ.). DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24–42]
8. Гусейнов Н.М., Фисенко В.Р., Асланов П.Р. Влияние ототоксических лекарственных средств на биоэлектрические реакции в коре головного мозга и улитке // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. – 2020. – Т.20. – №2 (70). – С.124–128. [Huseynov NM, Fisenko VR, Aslanov PR. Vliyanie ototoksicheskikh lekarstvennykh sredstv na bioelektricheskie reakcii v kore golovnogo mozga i ulitke [The effect of ototoxic drugs on bioelectric reactions in the cerebral cortex and cochlea]. Vestnik ukrainskoj medicinskoj stomatologicheskoy akademii [Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy]. 2020; 20 (2 (70)): 124–128. (in Russ.).]
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская А.В. Опыт применения мексидола в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т.118, № 10. – С.97–107. [Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya AV. Opyt primeneniya meksidola v nevrologicheskoy praktike [Experience of using Mexidol in neurological practice]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii [Journal of Neurology and psychopathry]. 2018; 118 (10): 97–107. (in Russ.).]
10. Бахадирова И.Б., Арифов С.С. Ототоксический эффект цитостатических препаратов, содержащих платину // Российская оториноларингология. – 2021. – Т.20, №2. – С.78–84. [Bakhadirova IB, Arifov SS. Ototoksicheskij effekt citostaticheskikh preparatov, soderzhashchih platinu [Ototoxic effect of cytostatic drugs containing platinum]. Rossijskaya otorinolaringologiya [Russian otorhinolaryngology]. 2021; 20 (2): 78–84. (in Russ.).]
11. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с. [Strachunsky LS, Belousov YuB, Kozlov SN. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. [Practical guide to anti-infectious chemotherapy]. Smolensk: MAKMAKH [Smolensk: MAKMAKH]. 2007; 464 p. (in Russ.).]
12. Шубникова Е.В., Вельц Н.Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11–12. – С.79–90. [Shubnikova EV, Velts NY. Ototoksichnost' aminoglikozidov sovremennye predstavleniya [Ototoxicity of aminoglycosides: modern concepts]. Antibiotiki i himioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]. 2022; 67 (11–12): 79–90. (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90]
13. Махонько М.Н. Ототоксичные лекарственные препараты в современной клинической фармакологии // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С.1–13. [Makhonko MN. Ototoksichnye lekarstvennye preparaty v sovremennoj klinicheskoy farmakologii [Ototoxic drugs in modern clinical pharmacology]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2023; 4: 1–13. (in Russ.).]
14. Белогурова М.Б., Гарбарук Е.С., Субора Н.В. Исследование эффекта ототоксичности у детей, получавших химиотерапию препаратами платины // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т.17, № 3. – С.22–27. [Belogurova MB, Garbaruk ES, Subora NV. Issledovanie effekta ototoksichnosti u detej, poluchavshih himioterapiyu preparatami platiny [Investigation of the effect of ototoxicity in children receiving chemotherapy with platinum preparations]. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii [Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]. 2018; 17 (3): 22–27 (in Russ.).]
15. Богомильский М.Р., Ишанова Ю.С., Рахманова И.В., [и др.]. Скрининговый аудиологический контроль детей разного возраста после приема ототоксических препаратов // Вестник оториноларингологии. – 2020. –

- Т. 85, № 1. – С.40–44. [Bogomil'skij MR, Ishanova YuS, Rahmanova IV, et al. Skriningovyy audiologicheskij kontrol' detej raznogo vozrasta posle priema ototoksicheskikh preparatov [Screening audiological control of children of different ages after taking ototoxic drugs]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology]. 2020; 85 (1): 40–44 (in Russ.)].
16. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., [и др.]. Эпилептические синдромы, ассоциированные со снижением слуха // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т.123 (1). – С.28–33. [Burd SG, Lebedeva AV, Rubleva YuV, et al. Epilepticheskie sindromy, associirovannye so snizheniem sluha [Epileptic syndromes associated with hearing loss]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni SS Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov]. 2023; 123 (1): 28–33 (in Russ.)].
17. Бурчинский С.Г. Возможности антиоксидантной фармакотерапии при хронической ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2019. – Т. 106(4). – С. 58–62. [Burchinsky SG. Vozmozhnosti antioksidantnoj farmakoterapii pri hronicheskoy ishemii golovnogo mozga [The possibilities of antioxidant pharmacotherapy in chronic cerebral ischemia]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal [International Neurological Journal]. 2019; 106 (4): 58–62. (in Russ.)].
18. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Нейросенсорная тугоухость у взрослых. Клинические рекомендации. – Москва, 2022. – 47 с. [Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov [National Medical Association of Otorhinolaryngologists]. Nejrosensornaya tugouhost' u vzroslyh: Klinicheskie rekomendacii [Sensorineural hearing loss in adults: Clinical recommendations]. Moskva [Moscow]. 2022: 47p (in Russ.)].
19. Солоха А.А., Ставицкая Н.В., Петренко Т.И., Шварц Я.Ш. Ототоксичность противотуберкулезных препаратов: профилактика, диагностика, алгоритм действий: учебное пособие. – Новосибирск: ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, 2022 – 40 с. [Soloха AA, Stavickaya NV, Petrenko TI, Shvarc YaSh. Ototoksichnost' protivotuberkuleznyh preparatov: profilaktika, diagnostika, algoritm dejstvij: uchebnoe posobie [Ototoxicity of anti-tuberculosis drugs: prevention, diagnosis, algorithm of actions: a textbook]. Novosibirsk: FGBU «NNIIT» Minzdrava Rossii [Novosibirsk: FSBI "NNIIT" of the Ministry of Health of Russia]. 2022; 40 p. (in Russ.)].
20. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Москва, 2014. – 29 с. [Rossijskoe obshchestvo ftiziatrov [Russian Society of Phthisiologists]. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza [Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis]. Moskva [Moscow]. 2014; 29 p. (in Russ.)].

ВИДЫ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: us-nniit@mail.ru
ГУСЕЛЬНИКОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА, соискатель ученой степени канд. мед. наук, заведующий бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81А. Тел. +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru
ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, соискатель ученой степени кандидата биологических наук, биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81А. Тел. +7 (913) 0690582. E-mail: mbtnniit20@gmail.com

Реферат. Введение. Нетуберкулезные микобактерии являются повсеместными, широко распространены в почве и воде, в том числе водопроводной, аквариумах, системах горячего водоснабжения и кондиционирования. В настоящее время известно более 200 видов нетуберкулезных микобактерий, из них около 60 видов имеют доказанное клиническое значение, остальные широко распространены в окружающей среде и об их способности вызывать заболевания известно мало. **Цель.** Целью настоящего исследования было изучение видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих на территории Сибирского федерального округа. **Материалы и методы.** Для проведения исследования были выбраны два типичных региона Сибирского федерального округа – Новосибирская и Томская области. Микобактерии культивировали из образцов мокроты пациентов: 45 образцов из Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственной областной Новосибирской клинической туберкулезной больницы» и 106 из Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томского фтизиопульмонологического медицинского центра». Идентификацию нетуберкулезных микобактерий до вида проводили с применением времяпролетной масс-спектрометрии и методом экстракцией муравьиной кислотой времяпролетной масс-спектрометрии на приборе согласно протоколу исследования. Рассчитывали экстенсивные показатели (процентное отношение числа пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью патогена к общему числу пациентов, материал от которых был тестирован), определяли границы 95% доверительных интервалов (95% ДИ) для доли (метод Фишера). **Результаты и их обсуждение.** Среди медленно растущих видов нетуберкулезных микобактерий чаще всего встречаются микобактерии *Mycobacterium Avium complex*. Реже встречались представители *Mycobacterium simiae complex*, *Mycobacterium lentiflavum* и *Mycobacterium parascorfulaceum*. Встретились и представители *Mycobacterium terrae complex*, *Mycobacterium nonchromogenicum*. К медленно растущим микобактериям, на данный момент не сгруппированным в комплекс, относится микобактерия *Mycobacterium szulgae* и *Mycobacterium gordonae*. Среди быстро растущих видов нетуберкулезных микобактерий преобладали представители комплекса *Mycobacterium abscessus/ Mycobacterium chelonae complex*. Реже встречались представители комплекса *Mycobacterium fortuitum complex*. **Выводы.** Впервые оценено разнообразие и выявлены доминирующие штаммы нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в Новосибирской и Томской областях, что дает представление об основных штаммах-мишенях, на которые должны быть направлены главные профилактические и saniрующие мероприятия.

Ключевые слова: гетерогенные группы, нетуберкулезные микобактерии, Сибирский федеральный округа.

Для ссылки: Турсунова Н.В., Гусельникова Е.П., Гордеева Е.И. Виды нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих на территории Сибирского федерального округа // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С. 113–118. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).113-118.

NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA SPECIES CIRCULATING IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

TURSunOVA NATALYA V., ORCID ID: 0000-0003-3051-2632; Cand. sc. boil., Leading Researcher at the Scientific and Organizational Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel.: +7(383)203-83-58. E-mail: us-nniit@mail.ru

GUSELNIKOVA ELENA P., Applicant for the Cand. sc. med. degree, Head of the Bacteriological Laboratory, Bacteriologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +79538572720. E-mail: epguselnikova@nsk-niit.ru

GORDEEVA ELIZAVETA I., ORCID ID: 0000-0002-3288-5259, Applicant for the Cand. sc. biol., Biologist at the Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040, Novosibirsk, Russia. Tel. +7 (913) 0690582. E-mail: mbtnniit20@gmail.com

Abstract. Introduction. Non-tuberculous mycobacteria are ubiquitous; they are widespread in soil and water, including plumbing, aquariums, hot water supply systems, and air conditioning systems. Currently, more than 200 species of non-tuberculous mycobacteria are known, of which about 60 species have proven clinical significance, the rest are widespread in the environment, and little is known about their ability to cause diseases. **Aim.** The purpose of this study was to investigate the species diversity of non-tuberculous mycobacteria circulating in the Siberian Federal District of Russia. **Materials and Methods.** Two typical regions of the Siberian Federal District were selected for the study:

Novosibirsk and Tomsk regions. Mycobacteria were cultured from patients' sputum samples: 45 samples from the State Regional Clinical Tuberculosis Hospital and 106 from the Regional Department of Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center. Further, non-tuberculous mycobacteria were identified by species, using the time-of-flight mass-spectrometry and the extraction with formic acid on an instrument according to the study protocol. Statistical processing of the study results was carried out using Microsoft Excel 2016 computer programs for Windows. Extensive indicators (the percentage of patients with detected pathogen drug resistance to the total number of patients, whose material was tested) were also calculated, and the boundaries of 95% confidence intervals (95% CI) were defined for the proportion (Fisher's method). Statistical calculation of the research results was carried out in Microsoft Excel 2016. **Results and Discussion.** Among the slow-growing non-tuberculous mycobacteria species, *Mycobacterium Avium complex* is most common. *Mycobacterium simie complex*, *Mycobacterium lentiflavum*, and *Mycobacterium parascorfulaceum* were found less frequently. There were also *Mycobacterium terrae complex* and *Mycobacterium nonchromogenicum* found. The slow-growing mycobacteria, currently not grouped into a complex, include *Mycobacterium Mycobacterium szulgae* and *Mycobacterium gordonae*. *Mycobacterium abscessus / Mycobacterium chelonae complex* dominated among the fast-growing mycobacteria species. *Mycobacterium fortuitum complex* was a less common complex. **Conclusions.** For the first time, diversity was assessed and the dominant strains of mycobacteria circulating in the Novosibirsk and Tomsk regions were identified, which gives an idea of the main target strains, at which the main preventive and sanitizing measures should be targeted.

Keywords: NTM, heterogeneous groups, non-tuberculosis mycobacteria, Siberian Federal District.

For reference: Tursunova NV, Guselnikova EP, Gordeeva EI. Non-tuberculosis mycobacteria species circulating in the Siberian Federal District of Russia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 113-118. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).113-118.

Введение. Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) являются повсеместными, широко распространены в почве и воде, в том числе водопроводной, аквариумах, системах горячего водоснабжения и кондиционирования. Возможно, именно с этим связаны трудности получения достоверной информации об эпидемиологии НТМ. В настоящее время известно более 200 видов НТМ, из них около 60 видов имеют доказанное клиническое значение, остальные широко распространены в окружающей среде и об их способности вызывать заболевания известно мало. НТМ являются условно патогенными бактериями и, согласно классификации микроорганизмов, относятся к IV группе патогенности [1].

Эпидемиологические закономерности развития большинства инфекционных заболеваний в последнее время существенно изменились. Наиболее часто они затрагивают нозологии, вызванные условно-патогенной микрофлорой. К таким инфекциям относят «нетуберкулезные микобактериозы» [1,2]. Согласно определению, представленному в федеральных клинических рекомендациях «Микобактериозы органов дыхания» от 2022 года, микобактериоз – это инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями (НТМ) с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления [1,3].

В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости микобактериозами, что обусловлено как увеличением выявляемости НТМ, так и ростом коморбидности и иммуносупрессии у пациентов. Инфицировать организм человека возбудители могут воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путем через воздух, воду, раневые поверхности и др. [1,3,4,5]. Реальная эпидемиологическая ситуация по микобактериозам в Российской Федерации остается не ясной по причине отсутствия нормативно-правовых документов (диагностические, лабораторные, профилактические, формы федерального статистического наблюдения и т.д.) [3,4,5].

Несмотря на то, что в последние годы проблема заболеваемости микобактериозами приобрела

высокую актуальность, большинство авторов не относят микобактериозы к опасным инфекциям. Считается, что они не передаются от человека к человеку, но при этом могут иметь тяжелое течение и приводить к летальному исходу [6,7].

Поражение НТМ зависит от ряда факторов: патогенности, вирулентности, массивности заражения, генетической предрасположенности и уровня местного и системного иммунитета. Четко определенные факторы риска для хозяина включают пожилой возраст, иммунные дефекты, структурные заболевания легких, дефицит альфа-1-антитрипсина [1,8]. Городская жизнь, особенно во влажной зоне с плотной популяцией, также увеличивает восприимчивость к инфекциям НТМ [9,10,11]. Другие предрасполагающие факторы включают низкий индекс массы тела, нарушения скелета и гастроэзофагеальный рефлюкс [1]. Особую опасность НТМ представляет для лиц с серьезными нарушениями иммунитета (для ВИЧ-инфицированных характерны диссеминированные поражения) [1,3,12]. Также отмечен рост выделения НТМ у иммуносупрессивных больных с хронической предшествующей и сопутствующей легочной патологией, а также с усовершенствованием методов их идентификации [1,6,13]. Наиболее часто НТМ поражают органы дыхания человека. Дифференциальная диагностика этих заболеваний сложна, так как они имеют симптоматику и клинико-рентгенологическую картину, сходную с различными хроническими бронхолегочными заболеваниями. Микобактериозы по клиническим, рентгенологическим признакам и морфологическим проявлениям невозможно достоверно отличить от туберкулеза, а верификация диагноза проводится только при выделении и идентификации возбудителя [3,7,13].

Частота обнаружения клинически значимых НТМ в целом по Российской Федерации неизвестна ввиду отсутствия отчетности и регистров пациентов с микобактериозами. Большая часть таких пациентов лечится в общей лечебной сети. На данный момент выделение и идентификация НТМ наиболее успешно осуществляется на базе противотуберкулезных учреждений, имеющих специализированные усло-

вия и оснащённых необходимым высокотехнологичным оборудованием [14, 15].

Цель исследования – изучение видового разнообразия НТМ, циркулирующих на территории Сибирского федерального округа (СФО).

Материалы и методы. Для проведения исследования были выбраны два типичных региона СФО – Новосибирская и Томская области. Образцы для анализа получали из Новосибирского областного клинического противотуберкулезного диспансера (ГБУЗ НСО ГОНКТБ) и Томского фтизиопульмонологического центра (ОГАУЗ ТФМЦ). Материально-техническая база этих учреждений позволяет выявлять и идентифицировать микобактерии туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis complex*) и НТМ.

Образцы из данных центров передавались в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России (ННИИТ) для проведения культуральной и молекулярно-биологической диагностики. Исследование проводилось с 2021 по 2023 год.

Микобактерии культивировали из образцов мокроты пациентов: 45 образцов из ГБУЗ НСО ГОНКТБ и 106 из ОГАУЗ ТФМЦ. Первичную дифференциальную диагностику всех культур микроорганизмов проводили с окраской по Цилю-Нильсену и определением антигена МРТ64.

Предпосевную обработку и посев диагностического биоматериала выполняли на среде Левенштейна-Йенсена и на жидких питательных средах с использованием автоматизированной системы VACSTEMGIT960. В случае получения культуры микроорганизма первичная дифференциация представителей *M. tuberculosis complex* от НТМ осуществлялась по следующим культуральным характеристикам: скорость роста колоний на плотных питательных средах, цвет колоний, пигментообразование и морфология колоний. После обнаружения роста колоний исключали контаминацию путем культивирования бактерий на кровяном агаре в течение 24-72 ч, верификацией их кислотоустойчивых свойств окраской по Цилю-Нильсену, определением наличия антигена к белку МРТ64 иммунохроматографическими тестами [5,6].

Дальнейшую идентификацию НТМ до вида проводили с применением времяпролетной масс-спектрометрии Microflex MALDI-ToF MS (Bruker, Germany) и методом экстракцией муравьиной кислотой времяпролетной масс-спектрометрии на приборе согласно протоколу исследования [5,6,7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 для Windows. Также рассчитывали экстенсивные показатели (процентное отношение числа пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью патогена к общему числу пациентов, материал от которых был тестирован), определяли границы 95% доверительных интервалов (95% ДИ) для доли (метод Фишера).

Результаты и их обсуждение.

Большинство представителей НТМ объединены в комплексы (гетерогенные группы). Частота встречаемости гетерогенных комплексов НТМ, полученных

из ГБУЗ НСО ГОНКТБ и ОГАУЗ ТФМЦ с 2021 по 2023 год (n=125) представлена на рисунке 1.

Среди медленно растущих видов НТМ, чаще всего встречаются микобактерии *Mycobacterium avium complex* (MAcomplex) (67%). Комплексообразующим видом является *M. avium*. Реже встречались представители *M. simie complex* (MSC) (4%). Комплексообразующим видом является *M. simie*, представители *M. lentiflavum* и *M. parascorfulaceum*. Встречались и представители *M. terrae complex* (MTC) (1%), *M. nonchromogenicum*. Комплексообразующий вид *M. terrae*.

К медленно растущим микобактериям, на данный момент не сгруппированным в комплекс, относится микобактерия *M. szulgae* и *M. gordonae* (28%).

Идентифицированные нами микобактерии, относящиеся к медленно растущим видам, представлены в таблице 1.

В таблице 1 видно, что среди патогенных НТМ в НСО чаще всего встречались *M. avium* (20,9%), *M. intracellulare* (18,6%), реже *M. kansasii* (7,0%), *M. lentiflavum* (7%), *M. marseillense* (2,3%), *M. arosiense* (2,3%), *M. xenopi* (4,7%).

Среди микобактерий, клиническая значимость которых неизвестна, встречались *M. szulgae* (2,3%), *M. nonchromogenicus* (2,3%), *M. parascorfulaceum* (2,3%), *M. gordonae* (30,2%)

В Томской области чаще всего встречались *M. intracellulare* (50,0%), *M. avium* (12,2%) и *M. gordonae* (25,6%). Остальные виды встречались реже.

По мнению ряда авторов обнаружение *M. gordonae* трактуется как колонизация дыхательных путей пациента, а их распространение свидетельствует о росте заболеваемости *M. gordonae*-индуцированными микобактериозами [5,8,9].

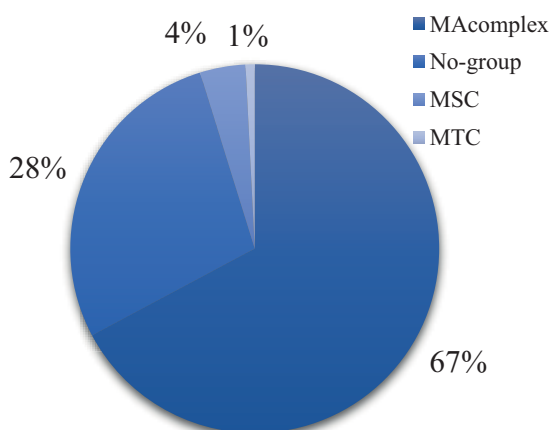


Рис.1 Частота встречаемости гетерогенных групп, медленно растущих нетуберкулезных микобактерий, идентифицированных на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» в период с 2021-2023 год.

Fig.1 Occurrence of heterogeneous groups of slow-growing non-tuberculosis mycobacteria identified at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute in 2021-2023.

Примечание: MAcomplex – *Mycobacterium avium complex*, No-group – виды микобактерий, не сгруппированные в отдельный комплекс, MSC – *M. simie complex*, MTC – *M. terrae complex*

Виды медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий, представленные в исследовании

Table 1

Species of slow-growing non-tuberculosis mycobacteria presented in the study

Вид НТМБ	ГБУЗ НСО ГОНКТБ (n=43)			ОГАУЗ ТФМЦ (n=82)		
	Абс.	%	95 % ДИ	Абс.	%	95 % ДИ
<i>M.intracellulare</i>	8	18,6	10,5-26,7	41	50,0	39,4 - 60,6
<i>M.avium</i>	9	20,9	12,3-29,5	10	12,2	5,7 - 18,7
<i>M. marseillense</i>	1	2,3	0,7 - 5,3	-	-	-
<i>M. arosiense</i>	1	2,3	0,7 - 5,3	1	1,2	3,4 - 1,0
<i>M.lentiflavum</i>	3	7,0	1,9 - 12,1	-	-	-
<i>M.xenopi</i>	2	4,7	0,5 - 8,9	5	6,1	1,4 - 10,8
<i>M.kansasii</i>	3	7,0	1,9 - 12,1	2	2,4	0,6 - 5,4
<i>M.gordonae</i>	13	30,2	20,1 - 40,3	21	25,6	16,8 - 34,4
<i>M.szulgae</i>	1	2,3	0,7 - 5,3	-	-	-
<i>M. nonchromogenicus</i>	1	2,3	0,7 - 5,3	1	1,2	1,0 - 3,4
<i>M. parascorfulaceum</i>	1	2,3	0,7 - 5,3	1	1,2	1,0 - 3,4

Примечание: НТМБ – нетуберкулезные микобактерии, ГБУЗ НСО ГОНКТБ – Новосибирский областной клинический противотуберкулезный диспансер, ОГАУЗ ТФМЦ – Томский фтизиопульмонологический центр.

На рисунке 2 представлено соотношение идентифицированных видов быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий. Видно, что представители комплекса *M. abscessus/M. chelonae complex* (MABSC) встречались чаще, что составило 54%. Комплексообразующими видами являются *M. abscessus* и *M. chelonae*. Представители *M. fortuitum complex* (MFC) комплекса составили 46%. Комплексообразующим видом является *M. fortuitum*.

Среди быстрорастущих видов НТМ преобладали представители комплекса *M. abscessus/M. chelonae complex* (MABSC), что составляет (53,8%). Комплексообразующими видами являются *M. abscessus* и *M. chelonae*. Представители *M. fortuitum complex* (MFC) комплекса составили 46,2%. Комплексообразующим видом является *M. fortuitum*.

По данным таблицы 2 видно, что среди быстрорастущих НТМ в Томской области чаще всего встречались *M. fortuitum* – 45,8 %, *M. abscessus* – 37,5 %, *M. chelonae* – 16,7 %. В Новосибирской области было получено по 1 культуре представителей *M. abscessus* и *M. fortuitum*.

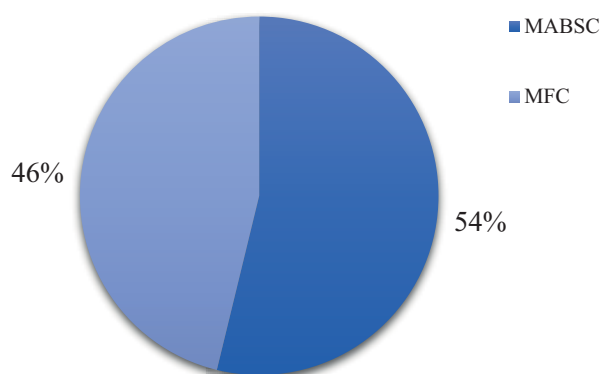


Рис.2. Частота встречаемости гетерогенных групп быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий, идентифицированных на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» в период с 2021-2023 год.

Fig.2 Occurrence of heterogeneous groups of rapid-growing non-tuberculosis mycobacteria identified at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute in 2021-2023.

Примечание: MABSC - *M. abscessus/M. chelonae complex*, MFC - *M. fortuitum complex*

Виды быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий, представленные в исследовании

Table 2

Species of fast-growing non-tuberculosis mycobacteria presented in the study

Вид НТМБ	ГБУЗ НСО ГОНКТБ (n=2)			ОГАУЗ ТФМЦ (n=24)		
	Абс.	%	95 % ДИ	Абс.	%	95 % ДИ
<i>M.abscessus</i>	1	50	-	9	37,5	26,1- 48,9
<i>M.chelonae</i>	-	-	-	4	16,7	8,9 - 24,5
<i>M.fortuitum</i>	1	50	-	11	45,8	33,3 -58,3

Примечание: ГБУЗ НСО ГОНКТБ – Новосибирский областной клинический противотуберкулезный диспансер, ОГАУЗ ТФМЦ – Томский фтизиопульмонологический центр.

Выводы.

Подавляющее большинство штаммов НТМ, выявленных в бронхолегочных путях пациентов из Новосибирской и Томской областей, являются патогенными, свидетельствуя об их распространенности и опасности для окружающих.

Впервые оценено разнообразие и выявлены доминирующие штаммы НТМ, циркулирующих в Новосибирской и Томской областях, что дает представление об основных штаммах-мишенях, на которые должны быть направлены главные профилактические и saniрующие мероприятия.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 121041500043-5 (Разработка новых высокотехнологических методов диагностики, прогноза, этиологического и патогенетического лечения активной и латентной туберкулезной инфекции методами молекулярной биологии, направленной доставки противотуберкулезных препаратов, поиска и воздействия на новые молекулярно-клеточные мишени микро- и макроорганизма, регуляции локального и системного иммуно-воспалительного ответа), утвержденной Минздравом России, ФГБУ НИИТ Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анисимов А.Н., Васильевых М.В. Микобактериозы сегодня // I Всероссийская научно-практическая конференция «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» с международным участием Сборник материалов под редакцией Ректора СамГМУ, профессора РАН А.В. Колсанова. – Самара, 2020. – С.7-14. [Anisimov AN, Vasil'evyh MV. Mikobakteriozy segodnya [Mycobacteriosis today]. Samara: Sbornik materialov I Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennaya patologiya: opyt, problemy, perspektivy» s mezhdunarodnym uchastiyem pod redaksiyey Rektora SamGMU, professora RAN AV Kolsanova [Samara: Collection of materials of the I All-Russian scientific and practical conference "Modern pathology: experience, problems, prospects" with international participation edited by the Rector of Samara State Medical University, professor of the Russian Academy of Sciences AV Kolsanov]. 2020; 7-14. (In Russ.)].
2. Гунтупова Л.Д., Французевич Л.Н., Акишина Ю.П., [и др.]. Клинические рекомендации: Микобактериозы органов дыхания. – Москва: Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество, Московское общество фтизиатров, 2022. – 35 с. [Guntupova LD, Francuzevich LN, Akishina YP, et al. Klinicheskie rekomendacii: Mikobakteriozy organov dyhaniya [Federal clinical recommendation: Mycobacteriosis of the respiratory system]. Moskv: Mezhtsegiional'naya obshchestvennaya organizaciya Rossijskoe Respiratornoe Obshchestvo, Moskovskoe obshchestvo ftiziatrov [Moscow: Interregional public organization Russian Respiratory Society, Moscow Society of Phthisiologists]. 2022; 35 p. (In Russ.)].
3. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – №11 (2). – С.27-33. [Savchenko MA. Klinicheskie i epidemiologicheskie aspekty mikobakterioza u pacientov s VICH-infekciej [Clinical and epidemiological aspects of Mycobacteriosis in patients with HIV infection]. VICH-infektsiya i immunosupressii [HIV infection and immunosuppression]. 2019; 11 (2): 27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33
4. Haworth CS, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017; 72 (2): 1-64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
5. Huang HL, Liu CJ, Lee MR, et al. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by non-tuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. PLoS ONE. 2019; 14 (9): 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0222425
6. Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулезные микобактерии // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – №20. – С.98-99. [Makarova MV, Guntupova LD. Netuberkuleznye Mikobakterii [Non-tuberculosis Mycobacterium]. BIOpreparaty; Profilaktika, diagnostika, lechenie [Biological products: Prevention, diagnosis, treatment]. 2020; 20: 98-99. (in Russ.)].
7. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией (обзор) // Поликлиника. – 2019. – №2, вып. 14. – С.13-21. [Mishina AV, Mishin VJ, Jergeshov AJ, Romanov VV. Diagnostika i klinika disseminirovannyh porazhenij legkih u bol'nyh na pozdnyh stadiyah VICH-infekciej s immunosupressiej (obzor) [Diagnosis and clinic of disseminated lung lesions in patients with late-stage HIV infection with immunosuppression (review). Poliklinika [Clinic]. 2019; 2 (14): 13-21. (In Russ.)]. <https://www.poliklin.ru/imagearticle/20192/13.pdf>
8. Yoshifumi U, Tomoyasu N, Yasunori S, et al. Low serum estradiol levels are related to Mycobacterium avium complex lung disease: a cross-sectional study. J BM Infectious Diseases. 2019; 19 (1): 2-8. DOI: 10.1186/s12879-019-4668-x
9. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., [и др.]. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала // Инфекция и иммунитет. – 2017. – №7 (3). – С.285-291. [Ljamin AV, Ismatullin DD, Zhestkov AV, et al. Sravnitel'nyj analiz metodov identifikacii netuberkuleznyh mikobakterij, vydelennyh iz klinicheskogo materiala [Comparative analysis of identification methods of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical material]. Infekciya i immunitet [Infection and immunity]. 2017; 7 (3): 285-291. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291
10. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., [и др.]. Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2023. – Т. 11, № 2 (42). – С.19-24. [Smirnova TG, Andreevskaya SN, Larionova EE, et al. Smeshannye populyacii mikobakterij u bol'nyh tuberkulezom i mikobakteriozom: chastota vyyavleniya i spektr vidov [Mixed populations of mycobacteria in patients with tuberculosis and Mycobacteriosis: frequency of detection and range of species]. Tuberkulyoz i social'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and socially

- significant diseases]. 2023; 11, 2 (42): 19-24. (In Russ.). DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-2-19-24
11. Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., [и др.]. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо - Западного федерального округа России // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 7 (6). – С.16-22. [Starkova DA, Zhuravlev VJ, Vjazovaja AA, et al. Vidovoe raznoobrazie netuberkuleznyh mikobakterij u bol'nyh mikobakteriozom na territoriyah Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga Rossii [Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western Federal District of Russia]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]. 2019; 97 (6): 16-22. (In Russ.)].
 12. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 4. – С.4-14. [Zjuzja JR, Kuzina MG, Parhomenko JG. Morfologicheskie osobennosti mikobakteriozov, vyzvannyh netuberkuleznyimi mikobakteriyami [Morphological features of Mycobacterioses caused by non-tuberculous mycobacteria]. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya [Clinical and experimental morphology]. 2017; 4: 4–14. (In Russ.)].
 13. Бородина Г.Л., Залуцкая О.М., Кривонос П.С., Суркова Л.К. Микобактериозы легких: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2018. – 30 с. [Borodina GL, Zaluckaja OM, Krivonos PS, Surkova LK. Mikobakteriozy legkih: uchebno-metodicheskoe posobie [Mycobacterioses of lungs: educational and methodical manual]. Minsk: BGMU [Minsk: BSMU]. 2018; 30 p. (In Russ.)].
 14. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary sample. J Eur Respir. 2013; 42 (6): 1604-1613. DOI: 10.1183/09031936.00149212
 15. Zulipikaer M, Zhuo L, Chi X, et al. Non-Tuberculosis Mycobacterium periprosthetic joint infections following total hip and knee arthroplasty: case series and review of the literature. J Orthop Surg. 2023; 15 (6): 1488-1497. DOI: 10.1111/os.13661

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОДЛЕННОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И ДЛИТЕЛЬНОЙ ТРАХЕОСТОМИИ У ПАЦИЕНТА С ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ЛУКЬЯНОВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0009-1600-558X, RSCI Author ID: 231962,

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-72-61. E-mail: chernova.m.nniit@mail.ru

ХВОРОСТОВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-7700-8385, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-72-61.

E-mail: a.khvorostov@mail.ru

ГРЕЧИХА ИВАН ИВАНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-3017-9155, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-72-61.

E-mail: ivan.grechikha@gmail.com

ПЕРМЯКОВ СВЯТОСЛАВ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-3976-7617 врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация, 630040, ул. Охотская, дом 81а. Тел. +7(383)203-72-61.

E-mail: s.permyakov@nsk-niit.ru

Реферат. Введение. Описан клинический случай длительного носительства постоянной канюли после трахеостомии с применением продленной искусственной вентиляции легких с целью лечения деструктивного туберкулеза легких и его осложнений. Возникшая в раннем послеоперационном периоде прогрессирующая дыхательная недостаточность на фоне присоединившейся нозокомиальной пневмонии оперированного правого легкого, а также фиброзно-кавернозного туберкулеза левого легкого с обильной гнойной мокротой, потребовали длительной вентиляторной поддержки и постоянной санации трахеобронхиального дерева. Назначение трахеостомы было обусловлено тяжестью заболевания и его осложнениями. **Цель исследования.** Анализ клинического случая течения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и нозокомиальной пневмонии с трахеостомией. **Материал и методы.** Проведена временная трахеостомия с установкой трахеостомической канюли пациенту с нозокомиальной пневмонией оперированного правого легкого и фиброзно-кавернозным туберкулезом левого легкого. Пациент проходил лечение на базе Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза. **Результаты и их обсуждение.** В настоящей работе представлен клинический случай, где у пациента отсутствовала комплаентность к лечению, туберкулез длился более 7 лет, имелась тяжелая сопутствующая патология. Тяжелое течение инфекционного деструктивного поражения обоих легких, присоединившаяся после четырехреберной остеопластической торакопластики справа внутрибольничная инфекция, вызвавшая полисегментарную пневмонию и опоясывающий лишай, вызвало необходимость интенсивных реанимационных мероприятий, применения интенсивной вентиляции легких и наложения длительной (144 дня) трахеостомы. Выбранная тактика ведения больного заметно облегчила течение заболевания, купировала симптомы дыхательной недостаточности, обеспечила адекватную, регулярную санацию трахеобронхиального дерева путем использования фибробронхоскопии и закрытых аспирационных систем, ускорила процесс реабилитации пациента. **Выводы.** Очевидно не следует опасаться ранней трахеостомии и длительного ношения постоянной канюли не только в условиях отделения анестезиологии-реанимации, но и в профильном отделении. Целесообразно расширить показания к наложению трахеостомы у данной категории пациентов до появления признаков гипоксемии и септических осложнений.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, продленная искусственная вентиляция легких, трахеостомия, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, пневмония.

Для ссылки: Лукьянова М.В., Хворостов А.А., Гречиха И.И., Пермяков С.Н. Клинический случай продленной искусственной вентиляции легких и длительной трахеостомии у пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.119–124. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).119-124.

PROLONGED ARTIFICIAL VENTILATION AND LONG-TERM TRACHEOSTOMY IN A PATIENT WITH FIBROUS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS: A CLINICAL CASE

LUKYANOVA MARINA V., ORCID ID: 0009-0009-1600-558X, RSCI Author ID 231962, Cand. sc. med., Intensivist, Anesthesia and Intensive Care Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(383)203-72-61. E-mail: chernova.m.nniit@mail.ru

KHVOROSTOV ALEXANDER A., ORCID ID: 0009-0003-7700-8385, Head of the Intensive Care Unit, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(383)203-72-61. E-mail: a.khvorostov@mail.ru

GRECHIKHA IVAN I., ORCID ID: 0009-0002-3017-9155, Intensivist, Anesthesia and Intensive Care Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(383)203-72-61. E-mail: ivan.grechikha@gmail.com

PERMYAKOV SVYATOSLAV N., ORCID ID: 0009-0005-3976-7617, Intensivist, Anesthesia and Intensive Care Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(383)203-72-61. E-mail: s.permyakov@nsk-niit.ru

Abstract. Introduction. A case is described of long-term carriage of permanent cannulas after tracheostomy with the use of prolonged artificial ventilation for the treatment of destructive pulmonary tuberculosis and its consequences. The progressive initial failure that arose in the early postoperative period associated with secondary nosocomial pneumonia, the operated right lung, as well as the fibrous-cavernous tuberculosis of the left lung with abundant purulent sputum, required long-term ventilatory support and constant sanitation of the tracheobronchial opening. The prescription of a tracheostomy was determined by the severity of the disease and its indications. **Aim.** Analysis of the clinical case of fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis and nosocomial pneumonia with tracheostomy. **Materials and Methods.** A temporary tracheostomy was performed with the placement of a tracheostomy cannula in a patient with the nosocomial pneumonia of the post-surgery right lung and the fibrocavernous tuberculosis in the left lung. The patient was treated at Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Federation. **Results and Discussion.** This paper presents a clinical case where the patient did not comply with the treatment, tuberculosis lasted more than 7 years, and there was a severe concomitant pathology. The severe course of an infectious destructive lesion of both lungs, associated with a secondary nosocomial infection after the four-rib osteoplastic thoracoplasty on the right, causing polysegmental pneumonia and Herpes zoster, necessitated intensive resuscitation, the use of mechanical ventilation, and the imposition of a long-term (144-day) tracheostomy. The patient management strategy chosen alleviated the course of the disease considerably, relieved the symptoms of respiratory failure, ensured the adequate, regular sanitation of the tuberculosis by using fiberoptic bronchoscopy and closed aspiration systems, and accelerated the patient's rehabilitation process. **Conclusions.** Obviously, you should not be wary of the early tracheostomy or the long-term wearing of a permanent cannula whether in critical care settings at the point of care or in the dedicated unit. It is advisable to expand the indications for tracheostomy in this category of patients until the signs of hypoxemia and septic complications appear. **Keywords:** respiratory failure, prolonged artificial ventilation, tracheostomy, fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis, pneumonia.

For reference: Lukyanova MV, Khvorostov AA, Grechikha II, Permyakov SN. Prolonged artificial ventilation and long-term tracheostomy in a patient with fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis: A clinical case. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(5): 119-124. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).119-124.

Введение. Туберкулез – социально-значимое инфекционное заболевание, которое является одной из основных причин смертности и занимает первое место по количеству смертей среди инфекционных заболеваний в мире. Одна из самых острых проблем лечения туберкулезной инфекции – это множественная лекарственная устойчивость возбудителя. Наиболее тяжелые клинические формы обычно связаны с запущенными случаями, когда пациент имеет низкую приверженность к назначаемой химиотерапии. Особенно сложно лечить таких пациентов при сопутствующих инфекциях и соматических заболеваниях, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сердечно-сосудистая патология, поражения головного мозга, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования и др. [1, 2, 3, 4, 5]. При лечении таких больных, несмотря на высокую стоимость и, часто, неблагоприятный прогноз, приходится прибегать к пролонгированной искусственной вентиляции легких. Так, в когортном исследовании, проведенном в США, 53,7% пациентов, к которым была применена пролонгированная искусственная вентиляция легких, были переведены на самостоятельное дыхание при выписке, и 66,9% из них были еще живы в течение одного года. Однако, выживаемость с вентиляторной зависимостью составила всего 16,4% в первый год после выписки [6, 7]. По данным других источников мировой литературы успешное отлучение от искусственной вен-

тиляции легких (ИВЛ) пациентов достигало 47-53%. Госпитальная летальность сохранялась на уровне 26–32%, и только 16-24% были выписаны домой [4]. Поэтому крайне важной задачей является раннее отлучение пациентов от аппаратов искусственной вентиляции легких и перевод их из отделения анестезиологии-реанимации в профильное отделение.

Следует отметить, что у пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, часто наблюдаются осложнения иммобилизации, в том числе атрофия мышц конечностей, дисфункция диафрагмы, пролежни, контрактуры суставов, малоподвижность [8]. Поэтому необходимо проводить раннюю легочную реабилитацию, направленную на постепенное улучшение подвижности пациента и его функциональной активности [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Одним из таких профилактических мероприятий может быть раннее проведение трахеостомии, которая способствует уменьшению одышки, облегчению кашля и отхаркиванию. Трахеостомия улучшает качество жизни больного (возможен разговор, прием пищи), снижает риск повреждения гортани, облегчает уход за дыхательными путями больного. Однако показания к использованию метода длительного канюленосительства у пациентов с деструктивным туберкулезом не определены, и наложение трахеостомы используются редко. Литература о пролонгированном канюленосительстве у больных с туберкулезом практически отсутствует. Поэтому мы решили поделиться опытом ведения та-

кого пациента, пролеченного в условиях отделения анестезиологии-реанимации.

Цель исследования. Анализ клинического случая течения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и нозокомиальной пневмонии с трахеостомией.

Материал и методы. Проведена временная трахеостомия с установкой трахеостомической канюли пациенту с нозокомиальной пневмонией оперированного правого легкого и фиброзно-кавернозным туберкулезом левого легкого. Пациент проходил лечение на базе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию.

Результаты и их обсуждение.

Пациент К. 35 лет, житель города Новосибирск, состоящий на учете по туберкулезу с 2017 года, имел исходный спектр лекарственной чувствительности по режиму пре-ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость) к препаратам изониазиду, рифампицину, циклосерину и офлоксацину, находился в I группе диспансерного наблюдения (ГДН). Пациент неоднократно находился на стационарном лечении (в клинике ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России), за время госпитализаций отмечалась крайне низкая приверженность пациента к консервативному лечению. В составе комплексного лечения в 2018 году была выполнена клапанная бронхоблокация верхней доли левого легкого, в исходе клапанной бронхоблокации сформировался лечебный ателектаз верхней доли левого легкого. В ходе контролируемого стационарного лечения отмечалась положительная динамика в виде прекращения бактериовыделения, формирование лечебного ателектаза в верхней доле левого легкого и, как следствие эффективного лечения, выполнен перевод пациента на фазу продолжения. Дальнейшее лечение пациент продолжал амбулаторно, приверженность к лечению амбулаторно крайне низкая. В 2022 году имела место реактивация специфического процесса: возобновление бактериовыделения, отрицательная рентгенологическая динамика в виде нарастания инфильтративных изменений, формирование свежих полостей распада в обоих легких, тотальное разрушение левого легкого. Клапанная бронхоблокация правого верхнедолевого бронха была проведена 20.04.2023 года.

При поступлении в клинику ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России) в августе 2023 года пациент имел основной диагноз фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации, обсеменения, с положительным бактериовыделением, с широкой лекарственной устойчивостью (режим пре-ШЛУ) к изониазиду, рифампицину, циклосерину, этамбутолу, амикацину, капреомицину, канамицину, этионамиду, протионамиду, ПАСК, левофлоксацину и офлоксацину, туберкулез левых бронхов 6, 8 сегментов (инфильтративная форма). Осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность I ст., малое легочное кровотечение (май 2022 год). Сопутствующие заболевания: хронический

вирусный гепатит С, минимальной степени активности, посттравматическая энцефалопатия в виде интрацеребральной кисты левой лобной доли, гипертензионно-гидроцефальный синдром, состояние после вентрикулярного шунтирования (1993 год), симптоматическая фокальная (лобная) эпилепсия, вторично-генерализованные приступы.

МСКТ органов грудной клетки пациента при поступлении представлена на *рис. 1*.

Было принято решение о возобновлении нового курса противотуберкулезной терапии (ПТТ) по режиму пре-ШЛУ ТБ: имипенем 2 г, амоксициллин с клавулановой кислотой 2 г, линезолид 0,6 г, моксифлоксацин 0,4 г, пипразинамид 1,5 г, теризидон 0,6 г. и назначении оперативного вмешательства. Больному 21.08.2023 выполнена четырехреберная остеопластическая торакопластика справа (*рис. 2*) в условиях сочетанной анестезии (комбинированная анестезия с продленной эпидуральной анальгезией).

Первые сутки послеоперационного периода протекали без особенностей. Проводилось плановая терапия: купирование болевого синдрома (продленная эпидуральная анальгезия, нестероидные противовоспалительные средства), профилактика и

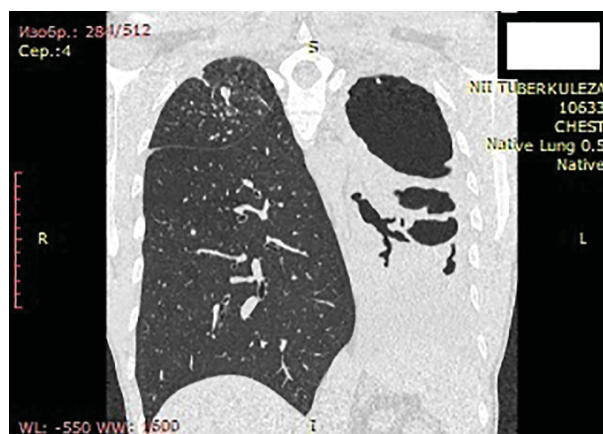


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки (ОГК) при поступлении пациента в стационар.
Fig. 1. Multi-slice spiral chest CT scanning on the patient's admission to the hospital.

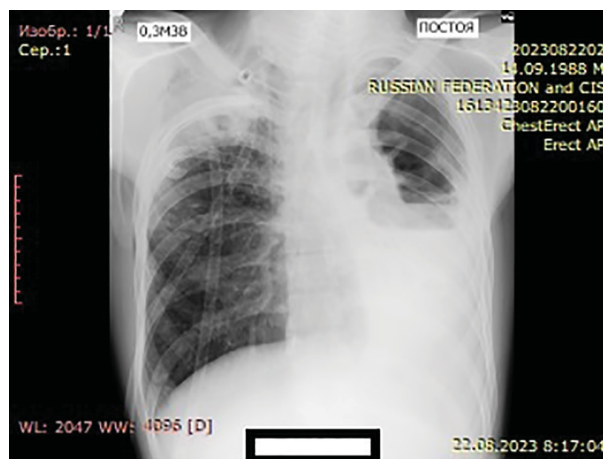


Рис. 2. Рентгенограмма ОГК в первые сутки после операции.
Fig. 2. Chest x-ray on the first day after surgery.

лечение острой дыхательной недостаточности (активная и пассивная вертикализация, активизация, дыхательная гимнастика, постуральный дренаж), бронходрирующая терапия, оксигенотерапия увлажненным кислородом (5 л в минуту через носовые катетеры), профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО), гастропротекторы, лечение железодефицитной анемии препаратами железа, противосудорожная двухкомпонентная терапия, лечение ПТТ по режиму пре-ШЛУ: имипенем 2 г, амоксициллин с клавулановой кислотой 2 г, линезолид 0,6 г, моксифлоксацин 0,4 г, пиперазидин 1,5 г, амикацин 1 г, бедаквилин 0,2 г 3 раза в неделю; для купирования артериальной гипотонии назначалась вазопрессорная поддержка (инфузия норадреналина 0,23 мкг/кг/мин). Была назначена высокобелковая диета.

На 5-е сутки послеоперационного периода отмечалось резкое ухудшение состояния пациента, появление признаков острой декомпенсированной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, интоксикационного синдрома вследствие присоединившейся правосторонней полисегментарной пневмонии (рис. 3). В связи с тяжестью состояния потребовалась интубация трахеи и продленная ИВЛ.

Продленная ИВЛ продолжалась до купирования признаков острой дыхательной недостаточности на фоне пневмонии правого легкого. Одновременно проводилась санация гнойного отделяемого из левого легкого, стабилизация туберкулезного процесса, коррекция параметров ИВЛ по газам крови; седация и релаксация для синхронизации с вентилятором; антибиотикотерапия, в том числе ПТТ в соответствии с клиническими рекомендациями по режиму МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ (имипенем 2 г, амоксициллин с клавулановой кислотой 2 г, линезолид 0,6 г, спарфлоксацин 0,2 г, пиперазидин 1,5 г, бедаквилин 0,2 г 3 раза в неделю); применялись бронхдренирующие препараты; курс ингаляционной терапии сурфактантом-БЛ 25 мг (28 флаконов на курс терапии); кортикостероиды коротким курсом; смена положения тела в латеропозицию на левый бок; частая санация трахеобронхиального дерева (ТБД) фибробронхоскопом и закрытыми аспираци-

онными системами; санация ротовой полости; уход за трахеостомой; легочная реабилитация.

На фоне тяжести состояния и вторичного иммунодефицита, присоединился Herpes zoster (подтвержденной иммуноферментным анализом), проявляющийся кожными везикулярными высыпаниями по ходу межреберных и паравертебральных нервных волокон, герпетическим поражением ТБД. Была назначена патогенетическая и симптоматическая терапия: вазопрессорная поддержка (норадреналин) длительность 10 суток; купирование болевого синдрома; профилактика ТЭО; коррекция метаболических нарушений; кардиометаболическая терапия; ангиопротекторы; гастропротекторы; лечение анемии парентеральными препаратами железа; противосудорожная терапия; противовирусная и иммуномодулирующая терапия, обработка высыпаний фукоцином, баноцином; противогрибковая терапия; коррекция гипокалиемии; противопролежневые мероприятия (противопролежневый матрас, повороты больного, медикаментозная коррекция нутритивной недостаточности и улучшение перфузии тканей); контроль и коррекция уровня гликемии, энтеральное зондовое питание смесями с повышенным содержанием белка с последующим переходом на пероральную больничную диету с нутритивной поддержкой.

Для обеспечения максимального потенцирования дыхательных резервов принято решение об удалении эндобронхиального клапана из правого верхнедолевого бронха. Продленная ИВЛ и большое количество гнойной мокроты потребовали установку трахеостомы, что в последующем обеспечило адекватную санацию ТБД. На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения явлений респираторной симптоматики, активизация пациента, гемодинамическая стабилизация. На 55 сутки пациент был переведен на спонтанное дыхание через трахеостомическую канюлю.

Рентгенологически достигнута стабилизация процесса: отмечается ликвидация жидкости из плевральной полости справа, ликвидация горизонтального уровня жидкости из полостей разрушенного

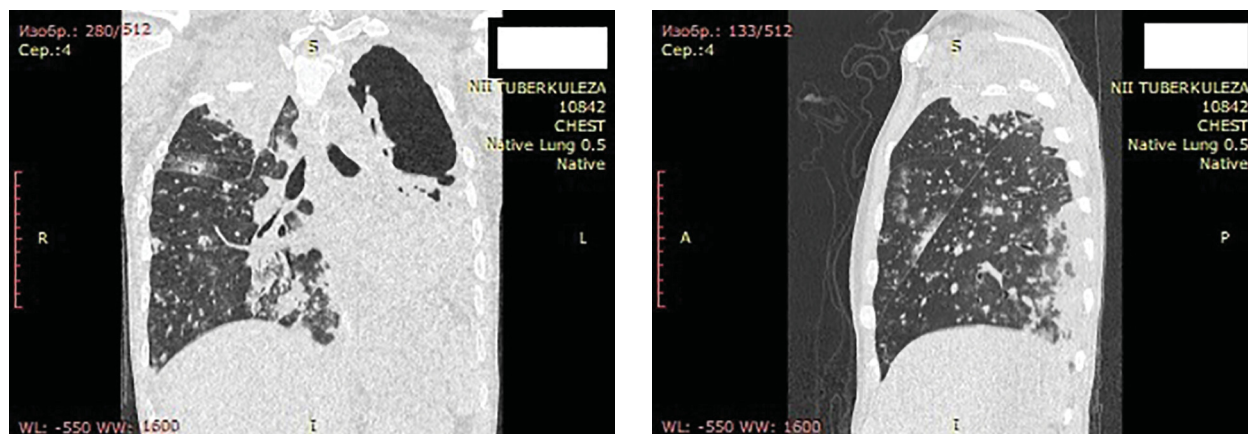


Рис. 3. МСКТ ОГК на пятые сутки после операции.
Fig. 3. Multi-slice spiral chest CT scanning on the fifth day after surgery.

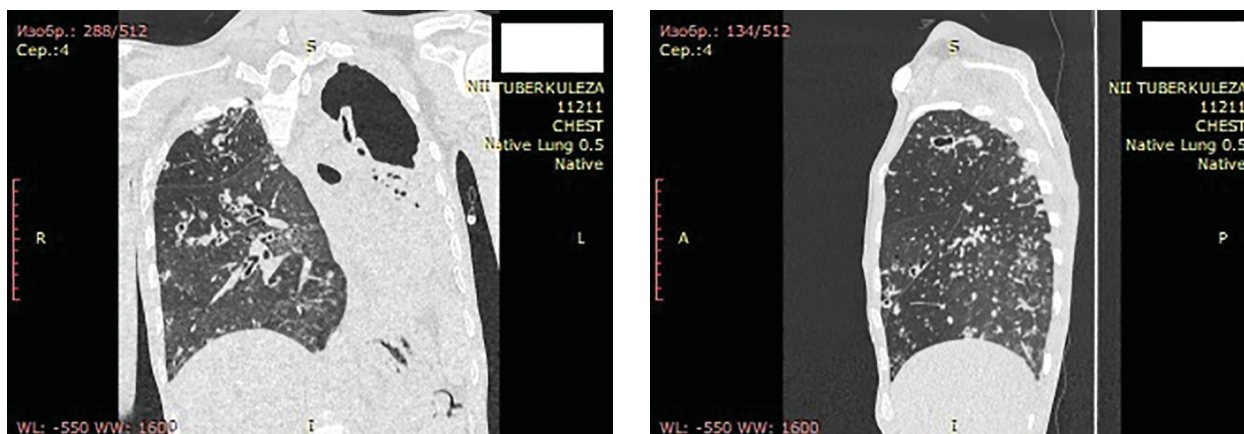


Рис. 4. МСКТ ОГК на спонтанном дыхании на 55 сутки.
Fig. 4. Multi-slice spiral chest CT scanning at spontaneous breathing on day 55.

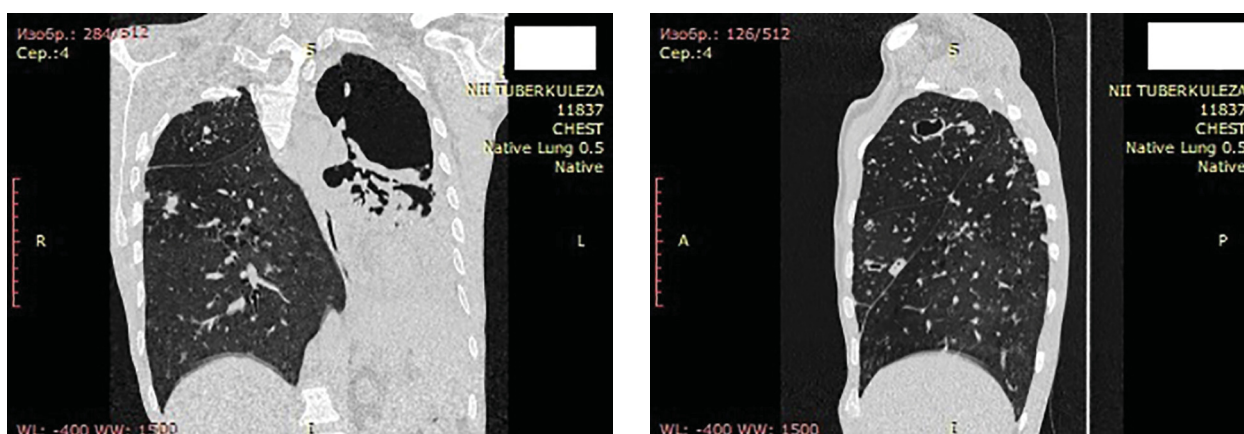


Рис. 5. МСКТ ОГК перед переводом из ОАП на 98 сутки.
Fig. 5. Multi-slice spiral chest CT scanning before transfer from ICU on day 98.

легкого, ликвидация явлений перифокальной инфильтрации, уменьшение конгломератных участков консолидации, уменьшение очагов и их уплотнение (рис. 4). На 98 сутки после операции пациент был переведен в профильное легочно-хирургическое отделение, где продолжена патогенетическая и симптоматическая терапия, санация ТБД через постоянную трахеостому (рис. 5). В динамике состояние улучшалось, постепенно купировалась гнойная мокрота, что позволило пациента деканюлировать на 144 сутки.

Результаты и их обсуждение.

В настоящей работе представлен клинический случай, где у пациента отсутствовала комплаентность к лечению, туберкулез длился более 7 лет, имелась тяжелая сопутствующая патология. Тяжелое течение инфекционного деструктивного поражения обоих легких, присоединившаяся после четырехреберной остеопластической торакопластики справа внутрибольничная инфекция, вызвавшая полисегментарную пневмонию и опоясывающий лишай, вызвало необходимость интенсивных реанимационных мероприятий, применения ИВЛ и наложения длительной (144 дня) трахеостомы. Выбранная тактика ведения больного заметно облегчила течение заболевания, купировала симптомы дыхательной недостаточности, обеспечила адекват-

ную, регулярную санацию ТБД путем использования фибробронхоскопии и закрытых аспирационных систем, ускорила процесс реабилитации пациента.

Выводы.

Очевидно не следует опасаться ранней трахеостомии и длительного ношения постоянной канюли не только в условиях отделения анестезиологии-реанимации, но и в профильном отделении. Целесообразно расширить показания к наложению трахеостомы у данной категории пациентов до появления признаков гипоксемии и септических осложнений.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang H-Y, Lee C-S, Chiu T-H, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for prolonged mechanical ventilation in patients with acute stroke and brain trauma. Journal

- Formos Medical Association. 2021; 121: 162–169. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.02.011
2. Kao K-C, Hu H-C, Fu J-Y, et al. Renal replacement therapy in prolonged mechanical ventilation patients with renal failure in Taiwan. *Journal Critical Care*. 2011; 26: 600–607. DOI:10.1016/j.jccr.2011.03.005
 3. Lone NI, Walsh TS. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: Epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Critical Care*. 2011; 15: R102 DOI:10.1186/cc10117
 4. Shih C-Y, Hung M-C, Lu H-M, et al. Incidence, life expectancy and prognostic factors in cancer patients under prolonged mechanical ventilation: A nationwide analysis of 5,138 cases during 1998–2007. *Critical Care*. 2013; 17: R144. DOI:10.1186/cc12823
 5. Wu Y-K, Kao K-C, Hsu K-H, et al. Predictors of successful weaning from prolonged mechanical ventilation in Taiwan. *Respiratory Medicine*. 2009; 103: 1189–1195. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.005
 6. Jubran A, Grant BJB, Duffner LA, Collins EG, et al. Long-Term Outcome after Prolonged Mechanical Ventilation. A Long-Term Acute-Care Hospital Study. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. 2019; 199: 1508–1516. DOI:10.1164/rccm.201806-1131OC
 7. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respiratory Medicine*. 2015; 3: 544–553. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00150-2
 8. Angus DC. Caring for the critically ill patient: Challenges and opportunities. *JAMA*. 2007; 298: 456–458. DOI: 10.1001/jama.298.4.456
 9. Bissett B, Gosselink R, Van Haren FMP. Respiratory Muscle Rehabilitation in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation: A Targeted Approach. *Critical Care*. 2020; 24: 103. DOI:10.1186/s13054-020-2783-0
 10. Chen Y-H, Lin H-L, Hsiao H-F, et al. Effects of Exercise Training on Pulmonary Mechanics and Functional Status in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*. 2012; 57: 727–734. DOI:10.4187/respcare.01341
 11. Chen Y-H, Lin H-L, Hsiao H-F, et al. Effects of an additional pressure support level on exercise duration in patients on prolonged mechanical ventilation. *Journal Formos Medical Association*. 2015; 114: 1204–1210. DOI: 10.1016/j.jfma.2014.09.002
 12. Dunn H, Quinn L, Corbridge SJ, et al. Mobilization of prolonged mechanical ventilation patients: An integrative review. *Heart Lung*. 2017; 46: 221–233. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.04.033
 13. Ho S-C, Lin H-C, Kuo H-P, et al. Exercise training with negative pressure ventilation improves exercise capacity in patients with severe restrictive lung disease: A prospective controlled study. *Respiratory Res*. 2013; 14: 22. DOI:10.1186/1465-9921-14-22
 14. Huang H-Y, Chou P-C, Joa W-C, et al. Pulmonary rehabilitation coupled with negative pressure ventilation decreases decline in lung function, hospitalizations, and medical cost in COPD: A 5-year study. *Medicine*. 2016; 95: e5119. DOI:10.1097/MD.0000000000005119
 15. Huang H-Y, Lo C-Y, Yang L-Y, et al. Maintenance Negative Pressure Ventilation Improves Survival in COPD Patients with Exercise Desaturation. *Journal Clinical Medicine*. 2019; 8: 562. DOI:10.3390/jcm8040562
 16. Schreiber AF, Ceriana P, Ambrosino N, et al. Physiotherapy and Weaning From Prolonged Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*. 2018; 64: 17–25. DOI:10.4187/respcare.06280
 17. Van Wetering CR, Hoogendoorn M, Mol SJ, et al. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2010; 65: 7–13. DOI:10.1136/thx.2009.118620

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИНЫ 60 ЛЕТ

СЫСОЕВ ПАВЕЛ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4898-4550; канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Славянское шоссе, д. 0/1. E-mail: docspg@yandex.ru

ХРАБРОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2829-7355; студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. E-mail: iv.hrabrov@yandex.ru

КИРЬЯНОВ НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6944-2083; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 85. E-mail: kirnik@list.ru

МУХАМЕТОВА НАЗИЛЯ НИЯЗОВНА, ORCID ID: 0009-0009-7623-3103; студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. E-mail: muhametova.nazilya@icloud.com

БУРДЫКИНА СОФЬЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-2862-9352; студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. E-mail: FrolyaAB@mail.ru

Реферат. Введение. Туберкулез предстательной железы — редкое заболевание, которое может длительное время имитировать хронический простатит, рак предстательной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы. Туберкулез простаты становится очевидным только с развитием деструкции, массивного фиброза, утраты функции органа, когда излечение возможно лишь посредством сложных, порой многоэтапных реконструктивных хирургических вмешательств. В данной статье мы описываем случай изолированного туберкулеза простаты у мужчины 60 лет. С момента появления первых симптомов до установления туберкулезной этиологии заболевания прошло 6 лет. **Цель.** Проанализировать клинический случай туберкулеза предстательной железы у мужчины 60 лет. **Материалы и методы.** В данной статье описывается клинический случай пациента 60 лет с туберкулезным поражением предстательной железы. Пациенту проведена полная диагностика на туберкулез: люминесцентная микроскопия мокроты; определение дезоксирибонуклеиновой кислоты *Mycobacterium tuberculosis* методом полимеразной цепной реакции в моче и эякуляте; проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным; флюорография органов грудной клетки. Выполнено патоморфологическое исследование биоптата предстательной железы; ультразвуковое и магниторезонансное исследование предстательной железы, определение простат-специфического антигена в крови. **Результаты и их обсуждение.** Мужчина 60 лет впервые обратился за медицинской помощью в 2018 году с жалобами на затрудненное мочеиспускание с кровью, проведено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и измерение уровня простатспецифического антигена в крови. Самостоятельно принимал фуразидин в течение месяца, на фоне приема состояние нормализовалось. С начала ноября 2023 года появилась постоянная слабость, периодическое повышение температуры тела в вечернее время до 37,3 градусов. Повторно выполнено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и магниторезонансное исследование, которое подтвердило очаговые данные по ультразвуковому исследованию предстательной железы. Выполнена биопсия простаты, которая выявила разрастание фиброзной ткани и продуктивное хроническое воспаление с наличием гранулем и гигантских клеток Пирогова-Ланганса в биоптате предстательной железы. Назначена противотуберкулезная терапия, на фоне которой отмечается улучшение самочувствия пациента, уменьшается лейкоцитурия. **Выводы.** Таким образом, с момента появления первых симптомов до установления туберкулезной этиологии заболевания прошло 6 лет. Данным примером мы напоминаем клиницистам о необходимости исключать специфические процессы, особенно при длительных и рецидивирующих воспалительных процессах. Туберкулез предстательной железы может протекать без его подтверждения бактериологическими, молекулярно-генетическими и иммунологическими методами. Учитывая это, биопсия предстательной железы является важным методом для дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы. Необходимо рассматривать любой случай активного воспаления органов мочеполовой системы как воспаление потенциально туберкулезной этиологии.

Ключевые слова: туберкулез предстательной железы, туберкулез простаты, внелегочной туберкулез, мочеполовой туберкулез, рак и туберкулез, гиперплазия и туберкулез.

Для ссылки: Сысоев П.Г., Храбров И.С., Кирьянов Н.А., [и др]. Особенности течения туберкулеза предстательной железы у мужчины 60 лет // Вестник современной клинической медицины. — 2024. — Т. 17, вып. 5. — С.125–129. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).125-129.

FEATURES OF PROSTATE TUBERCULOSIS IN A 60-YEAR-OLD MALE PATIENT

SYSOEV PAVEL G., ORCID ID: 0000-0002-4898-4550; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Phthisiology, Izhevsk State Medical Academy, 0/1 Slavyanskoe Highway str., 426034 Izhevsk, Russia. E-mail: docspg@yandex.ru

KHRABROV IVAN S., ORCID ID: 0000-0003-2829-7355; Student, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. E-mail: iv.hrabrov@yandex.ru

KIRYANOV NIKOLAY A., ORCID ID: 0000-0001-6944-2083; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Izhevsk State Medical Academy, 85 Votkinskoe Highway str., 426034 Izhevsk, Russia. E-mail: kirnik@list.ru

MUKHAMETOVA NAZILIA T., ORCID ID: 0009-0009-7623-3103; Student, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. E-mail: muhametova.nazilya@icloud.com

Abstract. Introduction. Tuberculosis of the prostate is a rare disease that can mimic chronic prostatitis, prostate cancer, and benign prostatic hyperplasia for a long period of time. Prostate tuberculosis becomes evident only with the development of destruction, massive fibrosis, and loss of organ function, where treatment is only possible through complex, often multi-stage reconstructive surgical interventions. In this article, we describe a case of isolated prostatic tuberculosis in a 60-year-old male patient. Six years passed from the onset of the first symptoms to the diagnosis of the tuberculosis etiology of the disease. **Aim.** To analyze the clinical case of prostate tuberculosis in a 60-year-old man.

Materials and Methods. This article describes the clinical case of a 60-year-old male patient with tuberculosis affecting the prostate. The patient underwent a comprehensive diagnosis for tuberculosis, such as luminescent microscopy of sputum; detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction in urine and ejaculate; recombinant tuberculosis allergen test; and chest X-ray. His prostate biopate was examined pathomorphologically, along with ultrasound and magnetic resonance imaging of the prostate, and measurement of prostate-specific antigen in the blood. **Results and Discussion.** A 60-year-old man first sought medical attention in 2018 with complaints of difficult urination with blood. A transrectal ultrasound of the prostate and prostate-specific antigen level measurement were performed. He had self-medicated with furazidin for a month, after which his condition normalized. In early November 2023, he experienced persistent weakness and periodic evening fever reaching 37.3 degrees Celsius. Repeated transrectal ultrasound and MRI examinations confirmed the focal findings from the previous ultrasound. A prostate biopsy revealed the proliferation of fibrous tissue and productive chronic inflammation with granulomas and giant Langhans cells in the prostate biopate. Antituberculosis therapy was initiated, during which the patient's condition improved, and leukocyturia decreased. **Conclusions.** Thus, six years elapsed from the onset of the first symptoms to the diagnosis of the tuberculosis etiology of the disease. This example represents a reminder to clinicians to consider excluding specific processes, especially in cases of prolonged and recurrent inflammatory processes. Prostatic tuberculosis can occur without confirmation using bacteriological, molecular-genetic, or immunological methods. Given this, prostate biopsy is an important technique for the differential diagnosis of prostate diseases. Any case of active urogenital inflammation should be regarded as potentially of tuberculous etiology.

Keywords: prostate tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, genitourinary tuberculosis, cancer and tuberculosis, hyperplasia and tuberculosis.

For reference: Sysoev PG, Khrabrov IS, Kiryanov NA, et al. Features of prostate tuberculosis in a 60-year-old male patient. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 125-129. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).125-129.

Введение. Современная концепция вне-легочного туберкулеза состоит в том, что заболевание не зависит непосредственно от легочного туберкулеза, который может предшествовать туберкулезным поражениям внелегочной локализации, следовать за ними, возникать одновременно или отсутствовать вовсе [1]. Среди внелегочных локализаций, туберкулез предстательной железы (ТПЖ) является редко диагностируемой патологией [2, 3]. Напротив, среди туберкулеза половых органов, данная локализация широко распространена. Подтверждают это положение факты обнаружения туберкулеза предстательной железы у каждого третьего больного туберкулезом легких, подвергшегося биопсии простаты по тем или иным причинам, и у 77% мужчин, умерших от туберкулеза любых локализаций [4]. Так, П. И. Степанов обследовал 467 мужчин с туберкулезом половых органов с 1984 по 2008 г., у 372 (79,7%) пациентов обнаружен туберкулез скротальных органов, туберкулез простаты диагностирован у 398 (85,2%) больных, из них у 27 (5,8%) – изолированный [5]. Туберкулез простаты часто ускользает от ранней диагностики из-за его коварной клинической картины, характеризующейся двумя стадиями прогрессирования [6]. Начальная инфильтративная стадия обычно проявляется неспецифическими симптомами, включая симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, такие как дизурия или поллакиурия, боль в промежности, связанная с синдромом хронической тазовой боли или гематоспермия [7, 8]. Дополнительные проявления могут включать эректильную дисфункцию и бесплодие. Кавернозная стадия, считающаяся неизлечимой формой, проявляется пиоспермией,

пиурией или промежностными свищами. Чаще всего ТПЖ становится клинически очевидным только с развитием деструкции, массивного фиброза, утраты функции органов, но в этом случае излечение возможно лишь посредством сложных, порой многоэтапных реконструктивных хирургических вмешательств [5, 9, 10]. Так же больные ТПЖ отличаются от больных туберкулезом органов дыхания социальным статусом и антропоморфологическими характеристиками, что снижает у врача “index suspicion” при взгляде на благополучного, успешного пациента с избыточной массой тела [11-12]. Кроме этого, ТПЖ может имитировать рак простаты, т.к. имеет схожие клинические проявления и поэтому требует онкологической настороженности врачей и проведение пункционной биопсии с последующим гистологическим исследованием [13].

Цель исследования. Проанализировать клинический случай туберкулеза предстательной железы у мужчины 60 лет.

Материалы и методы. В данной статье мы описываем клинический случай туберкулеза простаты у 60-летнего пациента. Пациент подписал информированное согласие и разрешение на использование его данных в рамках данного исследования.

Результаты и их обсуждение. Пациент А., возраст 60 лет, находится на лечении в терапевтическом отделении туберкулезной больницы. Ранее туберкулезом не болел и контакт с больным туберкулезом отрицает. Из анамнеза известно, что впервые обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на затрудненное мочеиспускание с кровью в 2018 г., было проведено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной желе-

зы (ТРУЗИ) (без отклонений от нормы), содержание простат специфического антигена в крови (ПСА) (без отклонений от нормы). Возникшие симптомы со слов пациента прошли после курса лечения фуразидином в течение месяца. В 2019 и 2020 гг. жалоб со стороны мочеполовой системы не было, за медицинской помощью не обращался. В 2021 году возникли резкие боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание, неприятный запах мочи. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был госпитализирован в урологическое отделение. При обследовании в данном отделении диагностирован острый орхит, по поводу которого получил лечение и был выписан в удовлетворительном состоянии. В 2022 году урологического дискомфорта не испытывал, в медицинские организации не обращался. В конце 2023 года появилась постоянная слабость, периодическое повышение температуры тела в вечернее время до 37,3 °С, затруднённое мочеиспускание, периодическая ноющая боль в промежности. С данными жалобами пациент обратился за медицинской помощью к урологу, был вновь госпитализирован в урологический стационар.

Выполнено ТРУЗИ предстательной железы, получено заключение: размеры увеличенные – 6,3 см, верхнезадний 5,5 см, верхне-нижний 5,5 см, объем 58,0 см³. Зональная структура: многоузловая гиперплазия переходных зон, атрофия периферической железистой ткани, рост подпузырный. Очаговая патология: в левой доле визуализируется гипозоногенные образования размером 9,0 x 7,0 мм и 7,5 x 5,5 мм (рис. 1, 2), анэхогенные единичные образования до 5,0 мм. Ультразвуковые признаки доброкачественной гиперплазии предстательной железы с подпузырным ростом, очаговые образования простаты, диффузные изменения простаты по типу хронического простатита.

Также проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза особенностью, которой является высокая дифференциация мягких тканей [14]. Данные МРТ: предстательная железа расположена обычно, размеры 60x45x65 мм. В вентральной зоне левой доли определяется овальной

формы очаг размерами 16x23 мм. В обеих долях визуализируются жидкостные и узловые образования диаметром 5-23 мм. Магниторезонансные-признаки аденомы предстательной железы с кистообразованием; образования левой доли предстательной железы.

Результаты клинических анализов крови и мочи, выполненных в динамике, представлены в *таблицах 1- 4*.

В урологическом отделении пациенту была назначена следующая терапия – цефотоксим 1,0 x 2 р/д, офлоксацин 400 мг x 2 р/д, кетопрофен 2,0 в/м, которая не была эффективной, в связи с чем пациенту проведена трансректальная игольная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем с последующим гистологическим исследованием биоптата. Данные патоморфологического исследования полученного биоптата: в трепанате предстательной железы видны единичные железы, между которыми разрастание фиброзной ткани и картина продуктивного хронического воспаления (рис. 3). На этом фоне обнаруживаются гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантских клеток Лангханса (рис. 4).

На основании данных патоморфологического исследования (рис. 3, 4) – признаки специфического туберкулезного гранулематозного воспаления; в марте 2024 года пациент переведен в туберкулезный диспансер. В противотуберкулезном диспансере проведены: флюорография органов грудной клетки (заключение: дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника. Очагов и инфильтрации легочной ткани не определяется. Данных за туберкулезный процесс не выявлено), люминесцентная микроскопия мокроты – кислота-устойчивые микобактерии не обнаружены, ПЦР мокроты на *Mycobacterium tuberculosis* – ДНК *Mycobacterium tuberculosis* не обнаружена, бактериологический посев эякулята на *Mycobacterium tuberculosis* – роста бактерий нет, бактериологический посев мочи на *Mycobacterium tuberculosis* – роста бактерий нет, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – результат отрицательный.



Рис 1. УЗИ предстательной железы. Стрелка указывает на новообразование.
Fig 1. Prostate ultrasound examination. The arrow points to the neoplasm.



Рис 2. УЗИ предстательной железы. Стрелка указывает на новообразование.
Fig 2. Prostate ultrasound examination. The arrow points to neoplasm.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в динамике

Table 1

Routine blood test indicators over time

Дата	Уровень гемоглобина в крови (г/л)	Уровень лейкоцитов в крови ($\times 10^9/\text{л}$)	Уровень ритроцитов в крови ($\times 10^{12}/\text{л}$)	Гематокрит %	Уровень тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	СОЭ (мм/ч)
09.01.2024	143	8,1	9,01	-	-	12
12.02.2024	148	6,8	5,47	54,5	158	22
12.03.2024	145	6,1	5,28	52,2	126	9

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови в динамике

Table 2

Indicators of biochemical blood assay over time

Дата	АЛТ (ЕД/л)	АСТ (ЕД/л)	Билирубин (общий) мкмоль/л	Глюкоза (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Мочевина (ммоль/л)	Остаточный азот (ммоль/л)
09.01.2024	21,2	20,9	7,7	6,12	107	4,4	-
12.02.2024	60	32	12,3	-	105	5,99	20,0
12.03.2024	105	67	8,6	5,8	98	5,48	18,9

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 3

Показатели лейкоцитарной формулы в динамике

Table 3

Leukogram over time

Дата	Палочкоядерные нейтрофилы (%)	Сегментоядерные нейтрофилы (%)	Эозинофилы (%)	Моноциты (%)	Лимфоциты (%)
12.02.2024	2	58	4	6	30
12.03.2024	2	51	0	7	40

Таблица 4

Показатели общего анализа мочи в динамике

Table 4

Common urine analysis findings over time

Дата	Цвет	Прозрачность	Удельный вес	Эпителиальные клетки (в поле зрения)	Лейкоциты (в поле зрения)	Эритроциты (в поле зрения)
12.12.2023	Жёлтый	Прозрачная	1012	0-1	13-18	3-4
12.02.2024	Соломенно-жёлтый	Прозрачная	1015	1-2	15-20	0-1-1
12.03.2024	Соломенно-жёлтый	Мутная	1012	0-1-2	24-25-27	1-3
19.03.2024	Соломенно-жёлтый	Прозрачная	1019	1-2	3-5-6	0-1

Назначена противотуберкулезная терапия, на фоне которой отмечается улучшение самочувствия пациента, уменьшается лейкоцитурия (табл. 4). Лечение продолжается.

Выводы. Таким образом, с момента появления первых симптомов до установления туберкулезной этиологии заболевания прошло 6 лет. Данным примером мы напоминаем клиницистам о необходимости исключать специфические процессы, особенно при длительных и рецидивирующих воспалительных процессах.

Туберкулез предстательной железы может протекать без его подтверждения бактериологическими, молекулярно-генетическими и иммунологическими

методами. Учитывая это, биопсия предстательной железы является важным методом для дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы. Необходимо рассматривать любой случай активного воспаления органов мочеполовой системы как воспаление потенциально туберкулезной этиологии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в

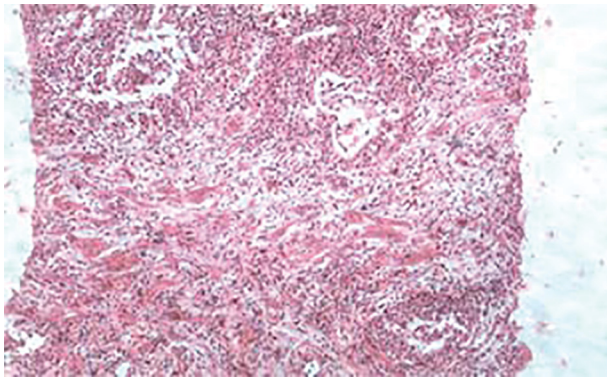


Рис 3. Продуктивное воспаление в простате.
Окраска гематоксилин-эозин. X200
Fig 3. Productive inflammation in the prostate.
Stained with hematoxylin-eosin. X200

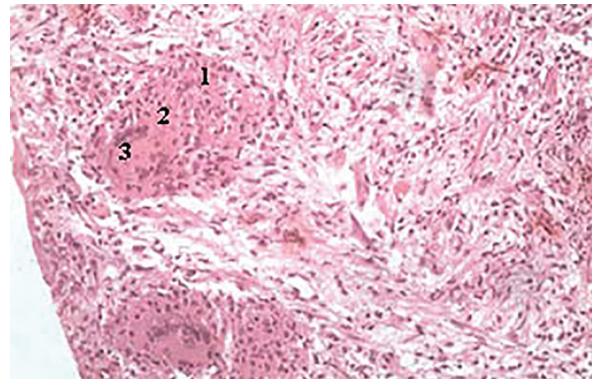


Рис 4. 2 туберкулезные гранулемы в ткани простаты.
1 лимфоциты. 2 эпителиоидные клетки.
3 гигантские клетки Пирогова-Лангханса.
Окраска гематоксилин-эозин. X200
Fig 4. Two tuberculous granulomas in the prostate tissue.
1 – lymphocytes. 2 – epithelioid cells. 3 – giant Pirogov-Langhans cells. Stained with hematoxylin-eosin. X200

написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Пациент подписал информированное согласие и разрешение на использование его данных в рамках научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стрельцова О.С., Крупин В.Н., Юнусова К.Э., Мамонов М.В. Туберкулез предстательной железы // Урология. – 2016. – №6. – С.128-131. [Strel'cova OS, Krupin VN, Yunusova KE, Mamonov MV. Tuberkulez predstatel'noj zhelezy [Prostate tuberculosis]. Urologiya [Urology]. 2016; 6: 128-131. (in Russ)].
2. Yadav S, Singh P, Hemal A, Kumar R. Genital tuberculosis: current status of diagnosis and management. Transl Androl Urol. 2017; 6 (2): 222-233. DOI: 10.21037/tau.2016.12.04
3. Sener A, Erdem H. Extrapulmonary Tuberculosis. Ankara: Springer Cham. 2019; 208 p. DOI: 10.1007/978-3-030-04744-3
4. Кульчавеня Е.В., Осадчий А.В., Жукова И.И., Брижатюк Е.В. Пути выявления туберкулеза предстательной железы // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94 (10). – С.51-54. [Kul'chavenya EV, Osadchij AV, Zhukova II, Brizhatyuk EV. Puti vyavleniya tuberkuleza predstatel'noj zhelezy [Ways of prostate tuberculosis detection]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2016; 94 (10): 51-54. (in Russ)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-51-54
5. Степанов П.И. Актуальны вопросы патогенеза туберкулеза половых органов у мужчин // Урология. – 2014. – № 2. – С.36-39. [Stepanov PI. Aktual'ny voprosy patogeneza tuberkuleza polovyh organov u muzhchin [Actual issues of genital tuberculosis pathogenesis in men]. Urologiya [Urology]. 2014; 2: 36-39. (in Russ)].
6. Verstraeten R, et al. Epidemiology: the current burden of tuberculosis and its determinants. Sheffield: European Respiratory Society. 2023; 18-33. DOI: 10.1183/2312508X.10023922
7. Rabii R, Fekak H, Manni A, et al. Tuberculous prostatico-rectal fistula. Advances in urology. 2002; 12 (4): 684-686.
8. Manchanda S, Sharma BB, Kumar S. Tuberculous epididymo-orchitis: MRI appearance. Urol J. 2012; 9 (1): 351.
9. Han JY, Lim YJ, Choi JA, et al. The Role of Prostate Apoptosis Response-4 (Par-4) in Mycobacterium tuberculosis Infected Macrophages. Sci Rep. 2016; 24 (6): 320-379. DOI: 10.1038/srep32079
10. Rais-Bahrami S, Nix JW, Turkbey B, et al. Clinical and multiparametric MRI signatures of granulomatous prostatitis. Abdom Radiol (NY). 2017; 42 (7): 1956-1962. DOI: 10.1007/s00261-017-1080-0
11. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А., [и др.]. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С.46-48. [Osadchij AV, Kul'chavenya EV, Rejhrud TA, et al. Social'no-demograficheskaya harakteristika bol'nyh tuberkulezom legkih i vnelegochnyh lokalizacij [Differences in social and demographic characteristics of pulm onary and extrapulm onary tuberculosis patients]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2015; 2: 46-48. (in Russ)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-46-49
12. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В. Метаболический синдром у больных туберкулезом предстательной железы как причина снижения фертильности эякулята // Урология. – 2016. – № 4. – С.92-97. [Osadchij AV, Kul'chavenya EV. Metabolicheskij sindrom u bol'nyh tuberkulezom predstatel'noj zhelezy kak prichina snizheniya fertil'nosti eyakulyata [Metabolic syndrome in prostate tuberculosis patients as a cause of low fertility of ejaculate]. Urologiya [Urology]. 2016; 4: 92-97. (in Russ)].
13. Figueiredo AA, Lopes HE, Barreto AA, et al. Prostate Tuberculosis: six forms of clinical presentation. Int Braz J Urol. 2024; 50 (1): 80-86. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0299
14. Шкляев А.Е., Максимов К.В., Григорьева О.А. МРТ-диагностика функциональной диспепсии // Digital Diagnostics. – 2021. – №2 (1). – С.12-13. [Shklyayev AE, Maksimov KV, Grigor'eva OA. MRT-diagnostics funktsional'noj dispepsii [MRI diagnostics of functional dyspepsia]. Digital Diagnostics [Digital Diagnostics]. 2021; 2 (1S): 12-13. (in Russ)]. DOI: 10.17816/DD20211s12

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 17, выпуск 5, 2024

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 15.10.2024
Усл.печ.л. 15,8. Тираж 300 экз. Заказ 24-5

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,
420043, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Вишневского, 57-83
и напечатан в типографии Orange-K,
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 17, issue 5, 2024

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.
Page make-up – *M.K. Kuzieva*.

Format 60×84¹/₈. Release date 15.10.2024
Conventional printer's sheet 15,8. Circulation – 300 copies. Order 24-5

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83
and printed by the printing house Orange-K,
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:
www.vskmjournal.org, www.kazangmu.ru, e-library.ru, cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

Глубокоуважаемый (-ая) коллега!
Рецензируемый журнал "Вестник Современной Клинической Медицины" издается с 2008 г. на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2021 год = **5,072**

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года**. http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevierscience.ru/products/scopus/>
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,855 (по состоянию на 01.09.2024 г.)

Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 0,542 (по состоянию на 01.09.2020 г.)

http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925

В журнале «Вестник Современной Клинической Медицины» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

31.00.00 Медицинские науки:

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.

ВАЖНО! – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ:**

<http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ журнала – <http://www.vskmjournal.org>

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство – ПИ № ФС77-53842.

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN: ISSN – **2071-0240 (Print);**

ISSN – 2079-553X (On line)

Журнал представлен в международных базах данных: **Ulrich's Periodical Directory (США), (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>), БД СABI. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online) CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health), SCOPUS.**

Журнал подготовлен для регистрации в **Web of Science** и **PubMed**.

Статьям присваивается **DOI (digital object identifier)** – цифровой идентификатор объекта.

DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnala.html>

Редакция благодарит постоянных авторов журнала «Вестник Современной Клинической Медицины» и приглашает авторов и рекламодателей к сотрудничеству!

Перечень одновременно направляемых в редакцию документов в электронном виде:

1. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем Правилам Журнала «Вестник Современной Клинической Медицины».

Все остальные документы, оформленные в соответствии с правилами журнала, могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

2. Направление от учреждения, в котором выполнена работа и/или

3. Сопроводительное письмо.

4. Экспертное заключение (при необходимости).

5. Квитанция об оплате.

6. Копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

7. Справка о том, что статья проверена в системе Антиплагиат.

Редколлегия журнала.