

# Тихоокеанский медицинский журнал

## 2021, № 1 (83)

Январь–март 2021 г.

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

**Главный редактор Шуматов В.Б.**, д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора: **Елисеева Е.В.**, д-р мед. наук, проф., **Чертюк В.М.**, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **Полушин О.Г.**, канд. мед. наук, доц.

Ответственный секретарь **Зиновьев С.В.**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Ответственный редактор номера: **Осина С.М.**, зам. главного врача ПДККТБ (Владивосток)

### Редакционная коллегия

**Беседнова Н.Н.**, д-р мед. наук, проф., acad. РАН (Владивосток)

**Гельцер Б.И.**, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

**Говорин А.В.**, д-р мед. наук, проф. (Чита)

**Гринштейн Ю.И.**, д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

**Козлов В.К.**, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Хабаровск)

**Козлов Р.С.**, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Смоленск)

**Колосов В.П.**, д-р мед. наук, проф., acad. РАН (Благовещенск)

**Кучма В.Р.**, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

**Маринкин И.О.**, д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

**Невзорова В.А.**, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

**Обухова Т.М.**, д-р мед. наук, проф., (Омск)

**Пиголкин Ю.И.**, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва)

**Стегний К.В.**, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Владивосток)

**Стоник В.А.**, д-р биол. наук, проф., acad. РАН (Владивосток)

**Транковская Л.В.**, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

**Чазова И.Е.**, д-р мед. наук, проф., acad. РАН (Москва)

**Черняк Б.А.**, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

**Шуматова Т.А.**, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

### Редакционный совет

**Адрианов А.В.**, д-р биол. наук, проф., acad. РАН (Москва)

**Белевский А.С.**, д-р мед. наук, проф. (Москва)

**Ботвинкин А.Д.**, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

**Горовой П.Г.**, д-р биол. наук, проф., acad. РАН (Владивосток)

**Давидович И.М.**, д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

**Кожевников В.А.**, д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

**Лучанинова В.Н.**, д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

**Мареев В.Ю.**, д-р мед. наук, проф. (Москва)

**Маркелова Е.В.**, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

**Перельман Ю.М.**, д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

**Полещиков А.В.**, д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

**Рыжавский Б.Я.**, д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

**Сомова Л.М.**, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

**Черняк Б.А.**, д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

**Хотимченко Ю.С.**, д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

**Чумакова Г.А.**, д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

### Международный редакционный совет

**Jin Liang Hong**, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

**Mizukami K.**, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

**Nakamura A.**, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

**Rzhetsky A.Yu.**, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

**Sorokin V.A.**, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

**Torchilin V.P.**, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

**Watanabe T.**, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

**Yamamoto M.**, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

**Zhao Baochang**, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

**Издатель:** Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

### Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37),

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),

Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

**Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:**

ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

### Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.

Тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор **В.Б. Шуматов**

Зав. редакцией **Е.П. Каргалова**

Редактор **И.М. Забавникова**

Технический редактор **Т.В. Петерсон**

Корректор **И.М. Луговая**

Подписано в печать 18.03.2021 г.

Отпечатано 29.03.2021 г. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 350. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»:

690074, Владивосток, ул. Снеговая, 13,

тел.: +7 (423) 206-03-51

**Цена свободная**

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2021

# Pacific Medical Journal

## 2021, No. 1

### January–March, 2021

#### RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

**Editor-in-chief** *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof.

Deputy editors-in-chief: *Eliseeva E.V.*, MD, PhD, Prof.; *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Polushin O.G.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial secretary *Zinovyev S.V.*, MD, PhD, Senior Researcher

Publishing editor: *Osina S.L.*, MD, Primorsky Children's Regional Clinical Tuberculosis Hospital

#### Editorial board:

*Besednova N.N.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Chazova I.E.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

*Chernyak B.A.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Россия)

*Geltser B.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

*Govorin A.V.*, MD, PhD, Prof. (Chita, Russia)

*Grinshteyn Yu.I.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

*Kolosov V.P.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

*Kozlov R.S.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

*Kozlov V.K.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

*Kuchma V.R.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

*Marinkin I.O.*, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

*Nezvorova V.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Obuhova T.M.*, MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

*Pigolkin Yu.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

*Shumatova T.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Stegny K.V.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

*Stonik V.A.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Trankovskaya L.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

#### Editorial council:

*Andrianov A.V.*, PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

*Belevsky A.S.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

*Botvinkin A.D.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

*Chumakova G.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

*Davidovich I.M.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

*Gorovoy P.G.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

*Khotimchenko Yu.S.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Kozhevnikov V.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

*Luchaninova V.N.*, MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

*Mareev V.Yu.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

*Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

*Perelman Yu.M.*, MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

*Polevshchikov A.V.*, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

*Ryzhavsky B.Ya.*, MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

*Somova L.M.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

#### International editorial council:

*Jin Liang Hong*, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

*Mizukami K.*, MD, PhD, Prof. (University of Tsukuba, Japan)

*Nakamura A.*, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

*Rzhetsky A.Yu.*, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

*Sorokin V.A.*, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

*Tordhilin V.P.*, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

*Watanabe T.*, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

*Yamamoto M.*, MD, PhD, Prof. (Shimane University, Japan)

*Zhao Baochang*, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

**Publisher:** Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation; Phone: +7 (423) 242-97-78)

#### Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha St. Vladivostok 690091 RF)  
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 RF)  
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 RF)  
Primorsky Krai Department of Health (2 1<sup>st</sup> Morskaya St. Vladivostok 690007 RF)

**Mass media registration certificate dated**

**Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584**

**Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.**

#### Editorial address:

4 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation  
Phone: +7 (423) 245-56-49  
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print March 18, 2021

Printed March 29, 2021

Offset printing. Format 60×90/8

13 cond. printed sheets. Ord. No. 350.

Edition 1000 copies

#### Printed by

Reya Printing House  
13 Snegovaya St., Vladivostok, 690074, Russian Federation;  
Phone: +7 (423) 206-03-51

## Обзоры

- Клевно Н.И.*  
Клинические рекомендации «Туберкулез у детей»..... 5
- Старшинова А.А., Довгальук И.Ф.*  
Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19..... 10
- Ковалев В.А., Локтионова М.Н.*  
Вакцинация пациентов с туберкулезом ..... 15
- Туманина А.Н., Апанасевич В.И., Полежаев А.А., Волков М.В., Гурина Л.И., Тарасенко А.Ю., Номоконов Б.Г.*  
Внутрипросветная хирургия стенозирующего рака пищевода..... 20

## Лекции

- Мушкин А.Ю., Петухова В.В.*  
Костно-суставной туберкулез у детей: что изменилось в концепции и стратегии частной проблемы современной фтизиатрии? ..... 24

## Оригинальные исследования

- Плеханова М.А., Ткачук А.П., Пацула Ю.И., Смердин С.В.*  
Полиморфный вариант гена *IFNG* и уровень антиген-специфической продукции интерферона- $\gamma$  у детей ..... 28
- Казаков А.В., Дементьева Е.К., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д.*  
Эффективность превентивной противотуберкулезной терапии у детей с аутоиммунными системными заболеваниями ..... 34
- Попкова Г.Г., Смердин С.В., Плеханова М.А.*  
Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях ..... 37
- Чемезов С.В., Лозинский А.С., Урбанский А.К.*  
Линейные морфометрические параметры селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации..... 42
- Фадеев П.А., Краснов Д.В., Краснов В.А., Петрова Я.К., Склюев С.В., Грищенко Н.Г.*  
Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой мотивацией к лечению..... 46
- Елисеева Е.В., Еремеева В.А., Скляр Л.Ф., Шишкова Л.И., Бениова С.Н., Ли О.Н., Кобаев В.С., Рязанова Е.В.*  
Сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез в Приморском крае...51
- Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чемезова Н.Н.*  
Кoinфекция ВИЧ/туберкулез на территории высокого риска распространения обеих инфекций..... 56
- Лугинова Е.Ф.*  
Динамика эпидемиологического процесса по туберкулезу среди детского населения Республики Саха (Якутия)..... 59
- Еремеева В.А., Елисеева Е.В., Шишкова Л.И., Кобаев В.С., Рязанова Е.В.*  
Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Приморском крае ..... 64
- Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И.*  
Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы ..... 68
- Зоркальцева Е.Ю., Пугачева С.В.*  
Краткосрочные режимы химиотерапии в лечении туберкулеза у детей ..... 72

## Reviews

- Klevno N.I.*  
Clinical Guidelines “Tuberculosis among children” ..... 5
- Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F.*  
Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities ..... 10
- Kovalev V.A., Loktionova M.N.*  
Vaccination of tuberculosis patients ..... 15
- Tumanina A.N., Apanasevich V.I., Polezhaev A.A., Volkov M.V., Gurina L.I., Tarasenko A.Yu., Nomokonov B.G.*  
Intraluminal surgery of stenotic cancer of the esophagus ..... 20

## Lectures

- Mushkin A.Yu., Petukhova V.V.*  
Tuberculosis of bones and joints among children: What has changed in the concept and strategy of a particular modern phthisiatry issue? ..... 24

## Original Researches

- Plekhanova M.A., Tkachuk A.P., Patsula U.I., Smerdin S.V.*  
Polymorphic variant of the *IFNG*-gene and the level of antigen-specific production of interferon- $\gamma$  among children ..... 28
- Kazakov A.V., Dementieva E.K., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D.*  
The effectiveness of preventive anti-tuberculosis therapy for children with autoimmune systemic diseases ..... 34
- Popkova G.G., Smerdin S.V., Plekhanova M.A.*  
The significance of epidemiological risk factors for tuberculosis progression among children and teenagers under current conditions ..... 37
- Chemezov S.V., Lozinskiy A.S., Urbanskiy A.K.*  
Linear morphometric parameters of the spleen of children and adolescents according to the data of intravital imaging ..... 42
- Fadeev P.A., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Petrova Ya.K., Skluev S.V., Grishenko N.G.*  
Prognostic factors of the efficiency of valve bronchial block in patients having destructive tuberculosis and low motivation for treatment ..... 46
- Eliseeva E.V., Eremeeva V.A., Sklyar L.F., Shishkova L.I., Beniova S.N., Li O.N., Kopaev V.S., Ryazanova E.V.*  
Coinfection of HIV/tuberculosis in Primorsky Territory.....51
- Shugayeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Chemezova N.N.*  
Coinfection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections ..... 56
- Luginova E.F.*  
Changes in tuberculosis epidemiology dynamics in Sakha Republic (Yakutia) among child population..... 59
- Eremeeva V.A., Eliseeva E.V., Shishkova L.I., Kopaev V.S., Ryazanova E.V.*  
Analysis of the main epidemiological tuberculosis indicators in Primorsky region ..... 64
- Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I.*  
Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma..... 68
- Zorkaltseva E.Yu., Pugacheva S.V.*  
Shorter multidrug chemotherapy regimens in the treatment of tuberculosis among children..... 72

<i>Ли О.Н., Тыртышникова А.В., Кротов А.В., Седых Т.Н.</i> Антиоксидантные свойства комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, при тепловом воздействии на организм ..... 76	<i>Li O.N., Tyrtysnikova A.V., Kropotov A.V., Sedyh T.N.</i> Antioxidant properties of a combined medicine containing amberic acid with thermal influence on the organism..... 76
<b>Организация здравоохранения</b>	<b>Public Health Organization</b>
<i>Аксенова В.А., Гордина А.В.</i> Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации..... 80	<i>Aksenova V.A., Gordina A.V.</i> Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation..... 80
<i>Мотанова Л.Н., Коновал О.Ф.</i> Характеристика эпидемиологии и методов выявления туберкулеза у детей до 14 лет на территории с высокой распространенностью заболевания ..... 85	<i>Motanova L.N., Konoval O.F.</i> Characteristics of the epidemiology and methods of detecting tuberculosis among children under 14 years old in high-burden area ..... 85
<b>Педагогика</b>	<b>Pedagogics</b>
<i>Христуленко А.Л., Тарадин Г.Г., Гнилицкая В.Б., Стуликова Е.Л., Ракитская И.В., Маловичко И.С.</i> Методическое обеспечение практических занятий циклов повышения квалификации по специальности «терапия» в системе непрерывного медицинского образования как средство повышения эффективности обучения ..... 90	<i>Khristulenko A.L., Taradin G.G., Gnilitskaya V.B., Stulikova E.L., Rakitskaya I.V., Malovychko I.S.</i> Methodological support of practical lessons during postgraduate education courses for the students majoring in “therapy” in the system of continuous medical education as a tool to improve the efficiency of education ..... 90
<i>Грицина О.П., Яценко А.К., Транковская Л.В., Джафаров Р.Н.</i> Особенности режима дня студентов вузов г. Владивостока при использовании электронных средств коммуникации в период пандемии COVID-19 ..... 94	<i>Gritsina O.P., Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V., Jafarov R.N.</i> Features of the daily routine of students in Vladivostok universities when using electronic means of communication during the COVID-19 pandemic..... 94
<b>Наблюдения из практики</b>	<b>Practice Observations</b>
<i>Белов С.А., Пименов Н.А., Шаповалов А.С.</i> Случай хирургического лечения отрыва правого главного бронха ..... 98	<i>Belov S.A., Pimenov N.A., Shapovalov A.S.</i> Case of surgical treatment of rupture of the main right bronchus ..... 98

УДК 616-002.5-053.2(048.8)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-5-9

## Клинические рекомендации «Туберкулез у детей»

Н.И. Клевно

Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

Обзор клинических рекомендаций «Туберкулез у детей» по основным разделам с акцентом на методах установления диагноза и в большей степени – на пяти режимах химиотерапии, которые формируются в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий. Особое внимание уделено режимам лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и схемам химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов – бедаквилина и линезолида в сочетании с фторхинолоном. Представлены критерии назначения укороченных режимов химиотерапии, ранее не применявшихся при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Клинические рекомендации разработаны и внедрены в практическое здравоохранение для помощи практикующим врачам и обеспечения надлежащей противотуберкулезной медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, туберкулез, дети, диагностика, химиотерапия, новые препараты

Поступила в редакцию 30.12.2020 г. Получена после доработки 09.02.2021 г.

**Для цитирования:** Клевно Н.И. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-5-9

**Для корреспонденции:** Клевно Надежда Ивановна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, Москва, ул. Достоевского, 4/2); ORCID: 0000-0003-0973-3289; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

## Clinical Guidelines “Tuberculosis among children”

N.I. Klevno

National Medical Research Center for Phthiopolmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

**Summary:** The review of the recommendations “Tuberculosis among children” according to general sections with the point on the methods of diagnosing and increasingly on five chemotherapy regimens which are formed depending on mycobacteria's drug sensitivity. Special attention is paid to treatment regimens of the drug-resistant tuberculosis and chemotherapy schemes including new anti-tuberculosis drugs – Bedaquiline and Linezolid in combination with fluoroquinolone. The criteria of the prescription of short chemotherapy regimens that weren't applied previously to cure tuberculosis with multi-drug resistance of the pathogen were presented. Clinical guidelines were developed and introduced into practice to help medical practitioners and provide an appropriate anti-tuberculosis medical treatment in particular clinical cases.

**Keywords:** clinical guidelines, tuberculosis, children, diagnostics, chemotherapy, new drugs

Received 30 December 2020; Revised 9 February 2021

**For citation:** Klevno NI. Clinical Guidelines “Tuberculosis among children”. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-5-9

**Corresponding author:** Nadezhda I. Klevno, MD, PhD, leading researcher of the Department of Child and Adolescent Tuberculosis, National Medical Research Center for Phthiopolmonology and Infectious Diseases (4/2 Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0973-3289; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Клинические рекомендации – систематически разрабатываемые документы, издаваемые для практикующих врачей и пациентов с целью обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации [1]. Устойчивая тенденция к росту распространенности туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в течение последних лет, как в мире, так и в нашей стране, определила актуальность пересмотра существующих клинических рекомендаций. Вышедшее в 2019 г. сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ содержит стратегические положения в отношении режимов терапии этих форм инфекции: изониазид-устойчивых, с МЛУ и устойчивостью к рифампицину [2]. В нем представлены

обновленные схемы применения препаратов, используемых для лечения ТБ с МЛУ (МЛУ-ТБ), как для детей, так и для взрослых. Высокоэффективные и настоятельно рекомендованные для включения во все режимы химиотерапии (ХТ) препараты, объединены в группу А: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквлин, линезолид. Для формирования режима ХТ, как минимум из четырех препаратов, рекомендуется включать лекарственные средства из группы В: клофазимин (не зарегистрирован в РФ) и циклосерин/теризидон. При невозможности составить схему лечения из препаратов, входящих группы А и В, режим рекомендовано дополнить препаратами группы С: этамбутол, деламаид, пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид,

пара-аминосалициловая кислота. Имипенем-циластатин и меропенем вводят с клавулановой кислотой, которая доступна только в рецептурных сочетаниях с амоксициллином.

ВОЗ считает приоритетными и предпочтительными для большинства пациентов с МЛУ-ТБ варианты лечения с полностью пероральным приемом лекарств, а инъекционные препараты не рассматривать в первую очередь (канамицин и капреомицин исключены из схем ХТ). В новом сводном руководстве рекомендованы короткие режимы лечения МЛУ-ТБ – это в основном стандартизованный курс продолжительностью 9–12 месяцев, состав и длительность которого зависят от определенных факторов и характеристик инфекционного процесса. Меньшая продолжительность ХТ повышает приверженность пациента к лечению и в конечном итоге увеличивает его эффективность. Существенным дополнением служит рекомендация по включению бедаквилина в режимы терапии МЛУ-ТБ у пациентов 6–17 лет. Бедаквилин – первый доступный препарат нового класса для лечения ТБ за последние 40 лет.

На основе сводного руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ разработаны национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии этого заболевания у детей. Их цель – представить в помощь клиницисту основные принципы диагностики и лечения детей с ТБ. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» [3] (кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем – A15–A19) разработаны в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации [4], одобрены его научно-практическим советом 20 декабря 2019 г., утверждены на заседании правления Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров» 17 января 2020 г. и размещены в рубрикаторе клинических рекомендаций МЗ РФ: [sr.rosminzdrav.ru](http://sr.rosminzdrav.ru).

Клинические рекомендации изложены в формате тезисов. Каждый тезис-рекомендация отвечает на следующие вопросы: «что делать?», «кому делать?», «с какой целью делать?». Тезисы сопровождаются поясняющими комментариями, ссылками на источники литературы и указанием уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций.

В разделе «Лечение» применяются международные непатентованные или химические наименования препаратов для медицинского применения, а в случае их отсутствия – торговые наименования. Название лекарственного средства выделяется двумя «звездочками» (\*\*) в случае, если тезис-рекомендация относится к препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Если тезис-рекомендация относится к лекарственному средству для медицинского применения, используемому не в соответствии с показаниями

и противопоказаниями к применению, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции, перед названием препарата ставится знак «решетка» (#), а также указываются сведения о способе применения и дозе и длительности приема со ссылками на клинические исследования эффективности и безопасности рекомендуемого режима дозирования либо со ссылками на соответствующие источники литературы. Из перечисленных в данной статье лекарственных препаратов знаком «#» обозначены амикацин, амоксициллин, бедаквилин, имепинем+циластатин, меропенем, моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид и рифапентин.

К основным разделам клинических рекомендаций «Туберкулез у детей» можно отнести диагностику заболевания (ТБ) и специфическое противотуберкулезное лечение (ХТ), на которых и сделан акцент в настоящей публикации.

Диагностический ряд ТБ в случае необходимости верификации диагноза должен включать в себя различные методы, начиная с клинических и заканчивая инструментальными. Учитывая, что ТБ у детей часто протекает бессимптомно, большое значение на первом этапе диагностики должно быть уделено иммунодиагностическим тестам: внутрикожной пробе с антигеном туберкулезным рекомбинантным и/или альтернативным тестам *in vitro* (IGRA), которые подробно описаны в одноименном разделе. По результатам тестов для исключения или подтверждения диагноза обязательна мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. При наличии мокроты или любого биологического материала (смыв с бронхов при бронхоскопии, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость, послеоперационный материал и др.) необходимо микробиологическое исследование с выделением микобактерий и определением их чувствительности к противотуберкулезным препаратам для назначения адекватного лечения в каждом конкретном случае. Приоритетным компонентом диагностического комплекса считается определение мутаций в ДНК микобактерий, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, с определением чувствительности к изониазиду и рифампицину (или, как минимум, к рифампицину). Основное преимущество молекулярно-генетических методов состоит в том, что они относятся к «быстрым» и высокочувствительным, позволяя получить результаты в короткие (1–2 дня) сроки, в отличие от культуральных исследований (10–90 дней).

Диагноз ТБ считается установленным, если у пациента имеются клинико-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствуют бактериовыделение и гистологическое подтверждение. Диагноз считается верифицированным, если наряду с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками ТБ любым микробиологическим и молекулярно-генетическим методом идентифицированы МБТ и/или получено гистологическое заключение, указывающее на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе.

Самый значимый и объемный раздел клинических рекомендаций посвящен лечению, в частности ХТ с описанием принципов назначения препаратов, фаз процесса и режимов терапии лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой инфекции. В рекомендациях выделено пять режимов ХТ, которые учитывают наличие или отсутствие бактериовыделения, лекарственную чувствительность и лекарственную устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам у больного или предполагаемого источника инфекции (больной из контакта).

Лечение по I режиму ХТ назначают пациентам с впервые выявленным ТБ с бактериовыделением (идентифицированным любым методом), с подтвержденной лекарственной чувствительностью к изониазиду и/или рифампицину и с внелегочной локализацией процесса без бактериовыделения при отсутствии риска МЛУ-ТБ. Лечение детей по этому режиму длится не менее шести месяцев с назначением четырех противотуберкулезных препаратов первого ряда в фазу интенсивной терапии (60–90 доз) и двух-трех – в фазу продолжения лечения (90–120 доз). К основным препаратам для лечения по I режиму относятся изониазид, рифампицин, рифапентин, пиразинамид и этамбутол. Рифампицин можно заменять на рифапентин и в фазу интенсивной терапии, и в фазу продолжения, особенно в случаях с нежелательными лекарственными реакциями. Можно применять фиксированные дозы комбинированных препаратов. По решению врачебной комиссии фазу интенсивной терапии можно продлить до 4–5 месяцев (120–150 доз), а общий курс лечения – до 9–12 месяцев. В случаях обнаружения микобактерий и установления их лекарственной устойчивости, несмотря на длительность лечения по I режиму ХТ, пациента переводят на второй, четвертый или пятый режимы в зависимости от спектра устойчивости возбудителя.

II режим ХТ назначают детям с ТБ, если возбудитель устойчив к изониазиду и чувствителен – к рифампицину, либо детям из контакта с пациентом, страдающим ТБ с устойчивостью микобактерий к изониазиду и чувствительностью – к рифампицину (установленной любыми методами). Лечение по II режиму длится не менее девяти месяцев: интенсивная фаза – не менее трех месяцев, фаза продолжения – не менее шести месяцев. В интенсивную фазу ХТ ребенок должен получить не менее 90 суточных доз (три месяца) комбинации из пяти (не менее четырех) лекарственных препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. При отсутствии бактериовыделения и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 90 суточных доз переходят к фазе продолжения ХТ, в течение которой пациент должен принять не менее 180 доз. По решению врачебной комиссии фазу интенсивной терапии можно продлить до 120–150 доз (4–5 месяцев). Длительность лечения распространенных процессов может быть увеличена до 12 месяцев. В качестве трех основных препаратов

во II режим ХТ включают рифампицин, пиразинамид и этамбутол с добавлением лекарств резервного ряда. При ограниченных процессах с устойчивостью микобактерий только к изониазиду можно применять короткий курс ХТ – назначение четырех противотуберкулезных препаратов (рифампицин, пиразинамид и этамбутол с добавлением левофлоксацина) в течение шести месяцев.

III режим ХТ предназначен для детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и риска развития МЛУ-ТБ. Лечение по этому режиму длится не менее шести месяцев: интенсивная фаза – не менее двух месяцев (60 доз), фаза продолжения – не менее четырех месяцев (120 доз). В фазу интенсивной терапии назначают схему из четырех противотуберкулезных препаратов – изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, в фазе продолжения, как минимум, из двух – изониазида и рифампицина/рифапентина. В случаях обнаружения и установления лекарственной устойчивости микобактерий вне зависимости от длительности лечения по III режиму пациента переводят на второй, четвертый или пятый режимы ХТ в зависимости от спектра устойчивости возбудителя.

IV режим ХТ применяется для лечения детей с МЛУ-ТБ. Его продолжительность 18 месяцев или более. Режим может соблюдаться по стандартной или индивидуализированной схеме. Как правило, схемы разрабатываются так, чтобы содержать минимальное количество противотуберкулезных препаратов второго ряда, признанных эффективными по данным истории болезни пациента или в рамках моделей лекарственной устойчивости. При длительном режиме ХТ лечение занимает 18–20 месяцев, при коротком – 9–12 месяцев.

Стандартный IV режим ХТ назначают пациентам с устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду и с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам при неизвестной чувствительности к другим противотуберкулезным препаратам, а также пациентам с риском МЛУ-ТБ. Критериями высокого риска МЛУ-ТБ у детей можно считать:

- заболевание из достоверного контакта с пациентом с МЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- хронический деструктивный легочный процесс (фиброзно-кавернозный ТБ) у предполагаемого источника инфекции или наличие в его анамнезе двух и более неэффективных курсов ХТ (без документированных данных по МЛУ-ТБ);
- рецидив ТБ и случаи повторного лечения;
- отрицательная клинико-рентгенологическая динамика на фоне лечения по I и III режимам ХТ при отсутствии бактериовыделения и невозможности определения лекарственной чувствительности микобактерий.

Индивидуализированный IV режим ХТ предназначен для детей с ТБ органов дыхания при лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду

и рифампицину и лекарственной чувствительности к фторхинолонам при известной чувствительности к препаратам второго (резервного) ряда.

При длительном IV режиме ХТ фаза интенсивного лечения длится 6–8 месяцев, фаза продолжения – не менее 12 месяцев. По решению врачебной комиссии фаза интенсивного лечения и общий курс химиотерапии могут быть сокращены до 15–17 месяцев при положительной клинико-рентгенологической динамике процесса и отрицательных анализах мокроты на микобактерии. В схему длительного режима необходимо включать три препарата из группы А и по крайней мере один препарат из группы В, чтобы лечение начиналось, как минимум, с четырех противотуберкулезных средств с вероятной высокой эффективностью и продолжалось, как минимум, тремя препаратами с сохраненной к ним лекарственной чувствительностью возбудителя. При назначении ребенку только одного-двух препаратов из группы А в режим ХТ необходимо включить препараты из групп В и С.

При выполнении стандартного IV режима ХТ в схему лечения вносят обычно пять препаратов (но не менее четырех). Преимущество здесь принадлежит наиболее эффективными из них – левофлоксацину/моксифлоксацину, бедаквилину и линезолиду, к которым добавляют до завершения схемы другие лекарственные средства из резервного ряда с учетом чувствительности микобактерий: амикацин, циклосерин, теризидон (противопоказан до 14 лет) и/или протионамид/этионамид. Амикацин следует назначать, когда другие варианты ХТ невозможны.

При отсутствии возможности сформировать режим ХТ из вышеуказанных препаратов или, если отдельные препараты не могут быть использованы для адекватного (полного) режима, привлекают этамбутол, пиразинамид, пара-аминосалициловую кислоту, канамицин/капреомицин (при условии сохранения к ним чувствительности микобактерий).

Бедаквилин – новый препарат, включенный в клинические рекомендации, – может быть назначен на шесть месяцев детям в возрасте от 6 лет и более. Доза зависит от возраста: старше 6 лет (при весе тела 15–30 кг) – 200 мг ежедневно в первые две недели, затем 100 мг три раза в неделю (с третьей недели – перерыв между приемом не менее 48 часов); старше 12 лет (при весе тела более 30 кг) – 400 мг ежедневно в первые две недели, затем 200 мг три раза в неделю (с третьей недели – перерыв между приемом не менее 48 часов). Бедаквилин нежелательно добавлять к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика) или при сохранении чувствительности микобактерий лишь к одному-двум противотуберкулезным средствам. По решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента (законного представителя). Пара-аминосалициловую кислоту можно включать в дли-

тельные режимы лечения МЛУ-ТБ только в том случае, если невозможно составить схему из более предпочтительных препаратов.

Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в сочетании с амоксициллином (амоксициллин-клавулановая кислота). При включении в курс лечения клавулановая кислота не считается дополнительным действующим противотуберкулезным средством и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема. Инъекционные лекарственные формы назначают в фазу интенсивной терапии на срок не менее трех месяцев. Их с осторожностью используют при лечении детей раннего возраста из-за частых побочных реакций. Такие парентеральные средства, как канамицин и капреомицин при ограниченных формах туберкулеза нежелательны.

В фазу продолжения лечения (обычно через шесть месяцев) бедаквилин отменяют и в схеме ХТ остаются левофлоксацин/моксифлоксацин, циклосерин/теризидон и два других препарата резервного ряда с учетом лекарственной чувствительности – протионамид, пара-аминосалициловая кислота. Пиразинамид и этамбутол могут быть включены в схему этой фазы при сохраненной к ним чувствительности возбудителя.

Индивидуализированный IV режим ХТ назначают как в случаях установленной лекарственной устойчивости микобактерий, так и детям из контакта с известным спектром лекарственной чувствительности у предполагаемого источника (эмпирический режим). Комбинацию препаратов подбирают с учетом чувствительности возбудителя у пациента или источника при отсутствии теста на лекарственную чувствительность у пациента. В фазу интенсивной терапии при индивидуализированном IV режиме ХТ используют пять лекарственных средств (не менее четырех эффективных) с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя. Препаратами выбора в интенсивную фазу считаются левофлоксацин или моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид и циклосерин/теризидон. Из инъекционных форм рекомендуют амикацин (при сохраненной к нему чувствительности). Невозможность формирования схемы из перечисленных препаратов диктует необходимость включения в режим этамбутола, пиразинамида, этионамида/протионамида (в соответствии с чувствительностью возбудителя). Пара-аминосалициловую кислоту, канамицин и капреомицин назначают в случае невозможности формирования полноценного режима ХТ из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств.

В фазу продолжения терапии при индивидуализированном IV режиме ХТ назначают четыре (не менее трех эффективных) препарата с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя. Комбинация препаратов в эту фазу ХТ включает левофлоксацин или моксифлоксацин, с учетом чувствительности микобактерий – циклосерин/теризидон, протионамид, пиразинамид и/или этамбутол (при подтвержденной

чувствительности). Пара-аминосалициловая кислота используется при невозможности составить схему лечения из четырех или трех эффективных препаратов. Нужно также отметить, что на фазу продолжения лечения переходят после эффективного завершения интенсивной фазы: положительная клиничко-рентгенологическая динамика процесса, отсутствие бактериовыделения.

Индивидуализированный IV режим ХТ назначают и больным туберкулезом с пред-широкой лекарственной устойчивостью, когда документированная лекарственная устойчивость микобактерий к изониазиду и рифампицину сочетается с резистентностью к инъекционным препаратам (одному или нескольким) и с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам.

Детям с МЛУ-ТБ можно назначать короткий режим ХТ. Это, как правило, стандартизованный курс лечения продолжительностью 9–12 месяцев. При коротком режиме фаза интенсивного лечения может длиться 4–5, а фаза продолжения – 5–7 месяцев. Короткий режим ХТ оправдан в случаях ограниченных и «малых» форм туберкулеза у детей.

V режим ХТ назначают при широкой лекарственной устойчивости микобактерий (множественная лекарственная устойчивость в сочетании с устойчивостью к препаратам группы фторхинолонов и инъекционным препаратам) и заболевшим из контакта с больным ТБ с широкой лекарственной устойчивостью. Длительность V режима ХТ составляет не менее 18–24 месяцев: интенсивная фаза – не менее 6–8, фаза продолжения – не менее 12 месяцев. Общая длительность лечения может быть изменена в соответствии с реакцией пациента. При быстрой положительной клиничко-рентгенологической динамике, прекращении (отсутствии) бактериовыделения длительность ХТ у детей с ограниченными неосложненными процессами может быть сокращена до 15–17 месяцев.

В интенсивной фазе V режима ХТ при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя назначают бедаквилин, линезолид, левофлоксацин. К этим (основным) препаратам для лечения ТБ с широкой лекарственной устойчивостью необходимо добавить два или три (с учетом чувствительности) препарата из групп В и С: микацин (при сохраненной к нему чувствительности), циклосерин/теризидон, пиразинамид, этамбутол, протионамид/этионамид. При невозможности сформировать режим из пяти-шести вышеуказанных лекарственных средств в схему включают пара-аминосалициловую кислоту, меропенем/имипенем+циластатин совместно с амоксициллином и клавулановой кислотой, капреомицин

или канамицин. По решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена (более 6 месяцев) при условии информированного согласия пациента или его родителей (законных представителей). В фазу продолжения V режима ХТ назначают четыре препарата (не менее трех эффективных) с включением моксифлоксацина или левофлоксацина и других средств, к которым сохранена чувствительность возбудителя. По завершению курса бедаквилина левофлоксацин в этом режиме ХТ может быть заменен на моксифлоксацин.

Лечение по V режиму ХТ получают дети, страдающие ТБ с пред-широкой лекарственной устойчивостью, когда дополнительно к МЛУ микобактерий установлена устойчивость возбудителя к фторхинолонам (при отсутствии данных о лекарственной чувствительности к инъекционным препаратам или сохранении чувствительности к ним).

При назначении ХТ по любому режиму лечения ТБ органов дыхания необходимо постоянно проводить мониторинг нежелательных реакций на противотуберкулезные и антимикробные препараты со своевременной их коррекцией. Доза назначаемого лекарственного средства должна соответствовать массе тела пациента и не превышать предельно допустимой суточной дозы (в соответствии с инструкцией к препарату).

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
3. Туберкулез у детей: клинические рекомендации. ID: KP507/1. М.: МЗ РФ, 2020. [Tuberculosis in Children. Clinical guidelines. ID: KP507/1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020 (In Russ).]
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 28, 2019 No. 103n "On the approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific substantiation of information included in clinical guidelines" (In Russ).] URL: <https://base.garant.ru/72240714> (Accessed 24 December 2020).

УДК 616-002.5:616.988:578.834.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14

## Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19

А.А. Старшинова<sup>1</sup>, И.Ф. Довгалюк<sup>2</sup><sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;*<sup>2</sup> *Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия*

В 2020 г. мир столкнулся с новым инфекционным заболеванием, которое потребовало беспрецедентных эпидемических мероприятий. Пандемия COVID-19 может отразиться на распространенности и течении других болезней, в том числе туберкулезной инфекции. Проведен анализ публикаций в онлайн-базах данных Medline, PubMed и Scopus с описанием сопутствующей патологии у больных новой коронавирусной инфекцией с декабря 2019 по октябрь 2020 г. Были отобраны 32 статьи, в которых представлены сведения о 152 тысячах больных COVID-19, имевших сопутствующую патологию. Наиболее часто среди последней встречались артериальная гипертензия (21,2%), сахарный диабет (12,1%), хронические заболевания легких (4,2%) и онкологические заболевания (0,3%). Сочетание COVID-19 и туберкулеза регистрировалось разными авторами в 0,3–8,3% случаев, чаще в странах с высоким бременем туберкулеза (Китай и Индия).

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, сопутствующая патология, туберкулез

Поступила в редакцию 24.12.2020 г. Получена после доработки 30.12.2020 г.

**Для цитирования:** Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:10–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14

**Для корреспонденции:** Старшинова Анна Андреевна – д-р мед. наук, начальник управления научными исследованиями НМИЦ им. В.А. Алмазова (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 2); ORCID: 0000-0002-9023-6986; e-mail: starshinova\_aa@almazovcentre.ru

## Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities

A.A. Starshinova,<sup>1</sup> I.F. Dovgalyuk<sup>2</sup><sup>1</sup> *Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;*<sup>2</sup> *Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia*

**Summary:** In 2020 the world faced new infectious disease which required unprecedented epidemic measures. The pandemic of COVID-19 can affect the spread and courses of other diseases including tuberculosis infection. The analysis of the publications in online databases Medline, PubMed and Scopus was conducted following the description of the accompanying pathologies of the patients suffering from new coronavirus infection from December 2019 to October 2020. 32 articles presenting information about 152,000 COVID-19 patients having accompanying pathology were chosen. More often such pathologies as arterial hypertension (21.2%), diabetes (12.1%), chronic lung diseases (4.2%) and oncology diseases (0.3%) were found. The combination of COVID-19 and tuberculosis was registered by different authors in 0.3–8.3% cases, more often in countries with high level of tuberculosis (China and India).

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, accompanying pathology, tuberculosis

Received 24 December 2020; Revised 30 December 2020

**For citation:** Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:10–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14

**Corresponding author:** Anna A. Starshinova, MD, PhD, head of the research department of the Almazov National Medical Research Centre (2 Akkuratova St., Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9023-6986; e-mail: starshinova\_aa@almazovcentre.ru

Согласно представленным в международных базах данных публикациям, существует риск повышения смертности от туберкулезной инфекции на фоне пандемии COVID-19 [1, 2], что может быть связано со снижением мер по выявлению больных туберкулезом и высоким риском тяжелого течения коронавирусной инфекции у данной категории пациентов [1–3]. Предварительные расчеты показали, что смертность от туберкулеза может повыситься до 1,5 млн человек в год (что соответствует показателям 2015 г.), при этом низкая заболеваемость не будет отражать реальную эпидемическую ситуацию не только по туберкулезу, но и по ВИЧ-инфекции [4].

Так, в 2020 г. в Китае – в одной из стран с высоким бременем туберкулеза – частота регистрации новых случаев этого заболевания с января по май 2020 г. по

сравнению с 2019 г. снизилась до 13 с 24% [5]. При этом отмечено, что комплексные профилактические меры против COVID-19, включая изоляцию, социальное дистанцирование и применение средств массовой защиты (масок), могли уменьшить интенсивность передачи туберкулеза. Однако, с другой стороны, медицинские учреждения, которые раньше обеспечивали диагностику и лечение туберкулеза, были временно репрофилированы в больницы для пациентов с COVID-19. В данной ситуации необходимо учитывать, что лица с подозреваемым и подтвержденным туберкулезом могли отказываться от обращения к специалистам из-за опасений заразиться COVID-19 [6].

В Российской Федерации, согласно предварительным данным Центрального НИИ организации

Таблица 1

Публикации с описанием клинических проявлений и сопутствующей патологии у больных COVID-19

Публикация	Число пациентов				
	Всего, абс.	Женщины		Мужчины	
		абс.	%	абс.	%
Huang C, et al. [9]	41	11	26,8	30	73,2
Yan CH, et al. [10]	59	29	49,2	30	50,8
Mehra MR, et al. [11]	96032	44426	46,3	51606	53,7
Feng Z, et al. [12]	44672	21691	48,6	22981	51,4
Moein ST, et al. [13]	60	20	33,3	40	66,7
Lui K, et al. [14]	137	76	55,5	61	44,5
Chen Y, et al. [15]	36	18	50,0	18	50,0
Cao B, et al. [16]	199	79	39,7	120	60,3
Gautret P, et al. [17]	36	21	58,4	15	41,6
Grein J, et al. [18]	61	21	25,0	40	75,0
Wang Y, et al. [19]	236	96	59,3	140	40,7
Geleris J, et al. [20]	1446	595	41,4	851	58,6
Xu X, et al. [21]	21	3	14,3	18	85,7
Cavalli G, et al. [22]	52	9	17,3	43	82,7
Cantini F, et al. [23]	24	4	16,7	20	83,3
Boulware DR, et al [24]	821	424	51,6	397	48,4
Goldman JD, et al. [25]	397	144	36,3	253	63,7
Freedberg DE, et al. [26]	1620	711	56,1	909	43,9
Horby P, et al. [27]	4716	1782	37,7	2934	62,3
Mather JF, et al. [28]	878	398	45,3	480	54,7
Shao Z, et al. [29]	325	136	41,8	189	58,2
Khamis F, et al. [30]	31	3	9,6	28	90,4
Li L, et al [31]	103	43	41,7	60	58,3
Gharbharan A, et al. [32]	86	24	27,9	62	72,1
Agarwal A, et al. [33]	464	110	23,7	354	76,3
Liu STH, et al. [34]	39	14	36,0	25	64,0
Stone JH, et al. [35]	243	102	42,0	141	58,0
Tsai A, et al. [36]	274	106	38,7	168	61,3
Rojas-Marte G, et al. [37]	193	56	29,0	137	71,0
Colaneri M, et al. [38]	112	30	26,8	82	73,2
Salvarani C, et al. [39]	126	49	38,9	77	61,1
Horby P, et al. [40]	6425	2338	36,4	4087	63,6

и информатизации здравоохранения, представленным проф. О.Б. Нечаевой (URL: <https://mednet.ru>), в 2020 г. отмечено снижение на 14,8 % числа больных туберкулезом по сравнению с предыдущим годом: за январь–июнь 2019 г. – 25 393, за тот же период 2020 г. – 21 632 человека. Также на 8,9 % снизилось число смертей от этого заболевания: за январь–март 2019 г. – 1 901, за аналогичный период 2020 г. – 1 731 случай. Необходимо учесть, что с января по июнь 2020 г. на 12,5 % снизился охват населения профилактическими осмотрами: 2019 г. – 35,2 %, 2020 г. – 22,7 %. Это позволяет предположить отсутствие возможности адекватного

выявления туберкулеза даже в социально стабильных группах населения.

Схожая симптоматика при туберкулезе и новой коронавирусной инфекции (наличие кашля, гипертермии, одышки, боли в грудной клетке [7, 8]), может потребовать дополнительного обследования и обусловить трудности в диагностике одновременно двух инфекционных процессов [3]. Представленные в литературе данные должны стать основанием для более подробного анализа сопутствующей патологии у больных COVID-19, что и относится к одной из целей настоящего сообщения.

Проведен обзор публикаций, зарегистрированных в международных базах данных Medline, PubMed и Scopus с декабря 2019 по октябрь 2020 г. Поиск выполнен по ключевым словам «новая коронавирусная инфекция», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2», «comorbidities», «tuberculosis», «tuberculosis infection», «latent tuberculosis infection». Всего было найдено 4 756 работ, из которых были исключены обзоры, рекомендации, результаты клинических исследований, публикации, посвященные функциональным и иммунологическим нарушениям. В результате отобраны 32 статьи, содержащие данные о сопутствующей патологии (в том числе о туберкулезе) у 159 965 больных COVID-19: 45,9 % женщин и 54,1 % мужчин (табл. 1).

Мета-анализ проводился в соответствии с протоколом PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10 (Statsoft, США) с использованием коэффициента корреляции Спирмена (различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ ).

Чаще всего у больных COVID-19 встречалась артериальная гипертензия, в два раза реже – сахарный диабет и значительно реже – хронические болезни легких. В сравнении с перечисленными патологическими состояниями достоверно реже регистрировались онкологические заболевания, тяжелые болезни печени и бронхиальная астма. Туберкулез и ВИЧ-инфекция были представлены в сопоставимой частоте, причем в публикациях на материале регионов с высоким бременем туберкулеза – Китая и Индии (табл. 2).

Таким образом, в международных базах данных было найдено только десять исследований, где упоминается проблема туберкулеза, в том числе при описании клинических случаев сочетания туберкулеза и COVID-19, когда больные поступали в стационары общего профиля с острой симптоматикой, характерной для новой коронавирусной инфекции [1]. И только в единственной работе из Китая приведен анализ течения COVID-19 у лиц с латентной туберкулезной инфекцией и у пациентов с туберкулезом. Авторы указывают на тяжелое течение COVID-19 при латентной туберкулезной инфекции у 36 % больных, что выше, чем при сахарным диабетом (25 %), гипертонической

Таблица 2

## Коморбидная патология у больных COVID-19

Публикация	Коморбидная патология <sup>a</sup>																	
	АГ		ССЗ		СД		ХОБЛ		ЗНО		БА		ТВ		ВИЧ		ЗП	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Huang C, et al. [9]	15	36,6	6	14,6	8	19,5	1	2,4	1	2,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Yan CH, et al. [10]	8	13,6	3	5,1	5	8,5	3	5,1	2	3,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Mehra MR, et al. [11]	25810	26,9	-	-	13260	13,8	3177	3,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Feng Z, et al. [12]	2683	6,0	873	1,9	1102	2,4	511	1,1	107	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Moein ST, et al. [13]	6	10,0	6	10,0	8	13,3	-	-	2	3,3	3	5,0	-	-	-	-	-	-
Lui K, et al. [14]	13	9,5	10	7,3	14	10,2	2	1,5	2	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Chen Y, et al. [15]	8	22,2	3	8,3	9	25,0	2	5,6	-	-	-	-	3	8,3	-	-	-	-
Cao B, et al. [16]	-	-	13	6,5	23	11,6	-	-	6	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Gautret P, et al. [17]	13	36,1	6	16,7	9	25,0	8	22,2	5	13,9	-	-	-	-	-	-	-	-
Grein J, et al. [18]	13	21,3	-	-	9	14,7	6	9,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wang Y, et al. [19]	102	43,2	-	-	56	23,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Geleris J, et al. [20]	436	30,2	-	-	491	33,9	251	17,4	176	12,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Xu X, et al. [21]	9	42,9	-	-	5	23,8	1	4,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cavalli G, et al. [22]	26	50,0	-	-	11	21,1	5	9,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cantini E, et al. [23]	5	20,8	-	-	7	29,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Boulware DR, et al. [24]	99	12,1	-	-	28	3,4	28	3,4	-	-	31	3,7	-	-	-	-	-	-
Goldman JD, et al. [25]	100	25,2	-	-	40	10,1	47	11,8	-	-	27	6,8	-	-	-	-	-	-
Freedberg DE, et al. [26]	457	28,2	-	-	646	39,9	122	7,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Horby P, et al. [27]	1211	25,7	-	-	1283	27,2	1046	22,2	-	-	-	-	13	0,3	21	0,4	64	1,4
Mather JF, et al. [28]	306	34,8	49	5,6	192	21,8	57	6,5	49	5,6	43	4,9	-	-	-	-	-	-
Shao Z, et al. [29]	98	30,2	31	9,5	38	11,6	10	3,1	10	3,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Khamis F, et al. [30]	12	38,7	-	-	15	48,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	12,9
Li L, et al. [31]	56	54,3	26	25,2	21	20,3	-	-	3	2,9	-	-	-	-	-	-	10	9,7
Gharbharan A, et al. [32]	22	25,5	20	23,3	21	24,4	23	26,7	8	9,3	-	-	-	-	-	-	1	1,2
Agarwal A, et al. [33]	173	37,3	32	6,9	200	43,1	15	3,2	1	0,2	-	-	19	4,1	-	-	2	0,4
Liu STH, et al. [34]	-	-	-	-	8	20,5	1	2,6	2	5,1	3	7,7	-	-	-	-	-	-
Stone JH, et al. [35]	118	48,5	24	9,8	75	30,8	22	9,1	30	12,3	22	9,1	-	-	-	-	-	-
Tsai A, et al. [36]	144	52,5	32	11,6	84	30,7	33	12,0	-	-	-	-	-	-	1	0,4	4	1,5
Rojas-Martel G, et al. [37]	104	53,8	18	9,3	67	34,7	11	5,7	-	-	13	6,7	-	-	-	-	-	-
Colaneri M, et al. [38]	28	25,0	9	8,0	10	8,9	4	3,6	4	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Salvarani C, et al. [39]	56	44,4	-	-	19	15,1	4	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Horby P, et al. [40]	1757	27,3	-	-	1546	24,1	1346	20,9	-	-	-	-	25	0,4	32	0,5	119	1,9
Всего:	33888	21,2 <sup>b</sup>	1155	0,7	19310	12,1 <sup>b</sup>	6736	4,2 <sup>b</sup>	408	0,3	142	0,08	60	0,04	54	0,03	204	0,13

<sup>a</sup> АГ – артериальная гипертензия, БА – бронхиальная астма, ВИЧ – ВИЧ-инфекция, ЗНО – злокачественные новообразования, ЗП – заболевания печени, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТВ – туберкулез, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

<sup>b</sup> Достоверно больше, чем пациентов с ХОБЛ, ЗНО, БА, ТВ, ВИЧ и ЗП.

болезни (22%), ишемических болезнях сердца (8,3%) и хронической обструктивной болезни легких (5,6%). При наличии перечисленных заболеваний тяжелое течение COVID-19 у больных туберкулезом отмечалось в 78% случаев [15]. В цитируемой публикации не представлены данные о лечении до заболевания COVID-19, а также о тактике ведения больных туберкулезом после выписки из инфекционного стационара.

Среди публикаций не найдено работ с описанием сопутствующей патологии у детей, больных COVID-19, что может быть связано с более легким течением данной вирусной инфекции в детском возрасте. Известно, что дети в 90% случаев переносят коронавирусную инфекцию бессимптомно [8]. Однако, несмотря на отсутствие выраженной симптоматики COVID-19 в детском возрасте, она может осложняться миокардитами и пневмониями, а вирус может длительно определяться в биологических средах даже после купирования симптоматики, что создает угрозу осложнений и требует наблюдения [41]. Обращает на себя внимание появление публикаций с описанием случаев сочетания COVID-19 и туберкулеза у детей раннего возраста, например в Южной Африке – в стране с высоким уровнем распространения туберкулеза [42].

Ряд авторов обращает внимание на возможность ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях распространения вируса SARS-CoV-2 и высокого уровня заболеваемости COVID-19, особенно в странах с высоким бременем туберкулезной инфекции: число наблюдений с сочетанием бактериального и вирусного процессов может увеличиться (что было показано на основании моделирования) [43]. Значительное влияние вируса SARS-CoV-2 на органы иммуногенеза с формированием выраженной иммуносупрессии, помимо активации и прогрессирования имеющихся туберкулезных очагов, может приводить и к активации туберкулезной инфекции вследствие изменения характера и выраженности местного клеточного иммунного ответа [44], что требует повышенного внимания к лицам с остаточными посттуберкулезными изменениями и с латентной туберкулезной инфекцией.

#### Заключение

Новая коронавирусная инфекция обострила проблемы, существовавшие до пандемии. Туберкулез по-прежнему представляет угрозу жизням пациентов и проблему для здравоохранения многих стран. Существует вероятность ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу на фоне распространения COVID-19, что связано с нарушением процесса выявления туберкулеза, а также риском его реактивации у ранее переболевших и у лиц с латентной туберкулезной инфекцией. Обозначенные проблемы могут неблагоприятно отразиться на уровне заболеваемости туберкулезной инфекцией и в детском возрасте, так как увеличится число детей, контактирующих с больными туберкулезом. Данное положение может потребовать расширения сферы

применения иммунологических тестов нового поколения на детей в возрасте до семи лет, которые считаются наиболее уязвимой категорией лиц, подверженных туберкулезу. Применение накопленного опыта и получение новых результатов исследований должны помочь предотвратить ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях пандемии COVID-19 в России и других странах мира.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература/References

1. Singh A, Prasad R, Gupta A, Das K, Gupta N. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis: convergence can be fatal (Review). *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(3). doi: 10.4081/monaldi.2020.1368
2. Togun T, Kampmann B, Stoker N.G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:21. doi: 10.1186/s12941-020-00363-1
3. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J.* 2020;56:2001708. doi: 10.1183/13993003.01708-2020
4. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582
5. Chen H, Zhang K. Insight into impact of COVID-19 epidemic on tuberculosis burden in China. *Eur Respir J.* 2020. doi: 10.1183/13993003.02710-2020
6. Komiya K, Yamasue M, Takahashi O, Hiramatsu K, Kadota J, Kato S. The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan. *J Infect.* 2020;81(3):E24–5. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.004
7. *Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Yablonsky PK, ed. Phthisiology: National Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ).]*
8. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгало И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2020;19(2):123–31. [Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM, Dovgalyuk IF, Kudlay DA. New coronaviral infection: Features of clinical course, capabilities of diagnostics, treatment and prevention in adults and children. *Current Pediatrics.* 2020;19(2):123–31 (In Russ).]
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
10. Yan CH, Faraji F, Divya P, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):806–13.
11. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in COVID-19. *New Engl J Med.* 2020;382:e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
12. Feng Z, Li Q, Zhang Y, Wu Z, Dong X, Ma H, et al. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113–22. doi: 10.46234/ccdcw2020.032
13. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: A biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:944–50.

14. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J*. 2020;133(9):1025–31.
15. Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu Ch, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*. 2020.03.10.20033795; doi: 10.1101/2020.03.10.20033795
16. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;382:1787–99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
17. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
18. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;382:2327–36. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
19. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):P1569–78.
20. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;382:2411–8 doi: 10.1056/NEJMoa2012410
21. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(20):10970–5.
22. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):E325–31. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
23. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81(2):P318–56.
24. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;383:517–25. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
25. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;383:1827–37. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
26. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, Markowitz DD, Gupta A, O'Donnell MR, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterol*. 2020;159:1129–31. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.053
27. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
28. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1617–23.
29. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunol*. 2020;e1192. doi: 10.1002/cti2.1192
30. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020;99:214–8.
31. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):460–70.
32. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, den Hollander GJ, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent plasma for COVID-19: A randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.01.20139857.
33. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.09.03.20187252
34. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26:1708–13.
35. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;383:2333–4. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
36. Tsai A, Diawara O, Nahass RG, Brunetti L. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.30.20114959
37. Rojas-Martel G, Khalid M, Mukhtar O, Hashmi AT, Waheed MA, Ehrlich S, et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: A case-controlled study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020;113(8):546–50.
38. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: Preliminary results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020;8(5):695. doi: 10.3390/microorganisms8050695
39. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24–31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615 (Published online Oct. 20, 2020).
40. Horby P, Mafham M, Linsell L, Phil D, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;383:2030–40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
41. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):7–20. [Melekhina EV, Gorelov AV, Muzyka AD. Clinical features of the course of COVID-19 in children of various age groups: Literature review by early April 2020. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):7–20 (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-20202-7-20
42. Goussard P, Solomons RS, Andronikou S, Mfingwana L, Verhaagen LM, Rabie H. COVID-19 in a child with tuberculous airway compression. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:2201–3.
43. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: A modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1132–41. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30288-6
44. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. [Zabozlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovskiy NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (Covid-19): The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37 (In Russ).]

УДК 616-002.5:616.9-085.371

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-15-19

## Вакцинация пациентов с туберкулезом

В.А. Ковалев, М.Н. Локтионова

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

Туберкулез остается актуальной проблемой для России. В связи с этим очень важна своевременная вакцинация пациентов с туберкулезом с целью защиты их от сопутствующих инфекционных заболеваний. Приводятся данные по оценке клинической и иммунологической эффективности вакцин против пневмококка, гриппа, дифтерии, столбняка, гепатита В, кори, эпидемического паротита и других инфекций. Подчеркивается безопасность применения моно- и комбинированных вакцин, а также их сочетанного введения в разные места у больных, инфицированных микобактерией туберкулеза. Рассмотрены современные взгляды на использование конъюгированных и адъювантных вакцин, применение которых способствует длительному сохранению поствакцинального иммунитета. Несмотря на отсутствие данных по вакцинации больных туберкулезом против SARS-COV-2, авторы высказывают мнение, что теоретически нет оснований для отвода данного контингента от введения этих вакцин, а также вакцинации этих пациентов в рамках национального календаря прививок в период настоящей пандемии.

**Ключевые слова:** туберкулез, вакцины, вирусные и бактериальные инфекции

Поступила в редакцию 24.01.2021 г. Получена после доработки 16.02.2021 г.

**Для цитирования:** Ковалев В.А., Локтионова М.Н. Вакцинация пациентов с туберкулезом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:15–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-15-19

*Для корреспонденции:* Ковалев Владимир Анатольевич – ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2); ORCID 0000-0002-5023-8485; e-mail: kovalev.vladimir.1991@mail.ru

## Vaccination of tuberculosis patients

V.A. Kovalev, M.N. Loktionova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

**Summary:** Tuberculosis is still a pressing issue in Russia. Due to this fact timely vaccination of tuberculosis patients is highly important in order to protect them from accompanying infectious diseases. Evaluation data on clinical and immunological effectiveness of the vaccine against pneumococcus, flu, diphtheria, lockjaw, hepatitis B, measles, epidemical parotitis and other infections is presented. The safety of using mono-combined vaccines, and also their coimmunization in different body parts of the infected with tuberculosis mycobacteria is underlined. Modern views on conjugate and adjuvant vaccines which help to save vaccine-induced immunity for a long time are highlighted. Despite on the lack of data on tuberculosis patients' vaccination against SARS-COV-2, the authors' opinion is that theoretically there is no reason for exemption of this contingent from immunization with that vaccine and also immunization according to national immunization calendar in the period of current epidemics.

**Keywords:** tuberculosis, vaccines, virus and bacterial infections

Received 24 January 2021; Revised 16 February 2021

**For citation:** Kovalev VA, Loktionova MN. Vaccination of tuberculosis patients. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:15–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-15-19

*Corresponding author:* Vladimir A. Kovalev, MD, assistant, Department of Epidemiology and Modern Technologies Vaccination, I.M. Sechenov First MSMU (8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation); ORCID 0000-0002-5023-8485; e-mail: kovalev.vladimir.1991@mail.ru

Туберкулез остается актуальной проблемой для Российской Федерации. Учитывая, что заболеваемость этой инфекцией держится на достаточно высоком уровне, требуется совершенствование методов ее лечения и вторичной профилактики. Ежегодно в осенне-зимний период наблюдается увеличение смертности от легочного туберкулеза, ассоциированного с вирусом гриппа, которая составляет 164 на 10 тыс. больных в год [1, 2]. Поэтому, одно из перспективных направлений снижения смертности от туберкулеза в целом – это профилактика других инфекционных заболеваний, поражающих бронхолегочную систему, в частности гриппа и пневмококковой инфекции.

Грипп часто присоединяется к туберкулезу, так как последний формирует группу риска лиц с тяжелой

бронхолегочной патологией. Среди них высока вероятность осложнений специфического процесса после перенесенной вирусной инфекции с появлением симптомов интоксикации, кровохарканья, бактериовыделения, новых очагово-инfiltrативных и деструктивных изменений в легких. Высокий риск осложнений специфического процесса после гриппа свидетельствует об актуальности противогриппозной иммунизации пациентов, страдающих туберкулезом легких, и разработки для них оптимальных схем иммунопрофилактики [3–5].

Хотя и в литературе данные о влиянии пневмококковой инфекции на течение туберкулеза отсутствуют, однако и она может не только осложнить течение туберкулеза, но и затруднять дифференциальную

диагностику. Необходимость защиты фтизиатрических пациентов от вирусных и бактериальных инфекций давно признана специалистами и обусловлена рядом особенностей туберкулеза, к которым относятся хроническое течение, наличие латентных форм, склонность к внутриклеточному расположению возбудителя, изменение реактивности иммунной системы, многообразие клинических проявлений и вариантов течения [6, 7].

#### Вакцинация против пневмококковой инфекции

В научной литературе имеется ограниченный объем данных, касающихся вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа пациентов с туберкулезом. Некоторые работы из этой серии выполнены отечественными исследователями и касаются детского контингента [8]. По результатам иммунизации против пневмококковой инфекции и гриппа с использованием полисахаридной вакцины в сочетании со сплит-вакциной детей, инфицированных микобактерией туберкулеза, эффективность профилактики острых респираторных инфекций, включая бронхиты и пневмонию, доходила до 93,8 %, сокращая заболеваемость в 13,9 раза. При этом вакцинация вызывала минимум нежелательных явлений: примерно в 3 % случаев регистрировались незначительные местные и менее чем в 1 % – системные реакции. С 2002 г. НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова рекомендовал профилактику пневмококковой инфекции и гриппа для детей, инфицированных микобактерией туберкулеза, часто переносящих неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей [9].

В настоящее время для предотвращения пневмококковой инфекции у иммунокомпрометированных взрослых людей, страдающих туберкулезом (в т.ч. туберкулезом легких), рекомендуют применять инновационную пневмококковую конъюгированную вакцину, имеющую фармакоэкономические преимущества перед неконъюгированной полисахаридной вакциной [9–12]. Больные 19 лет и старше должны получить одну дозу пневмококковой конъюгированной вакцины. Тем, кто ранее получил 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23), конъюгированную вакцину следует вводить не ранее чем через год после последней инъекции ППВ23. Также через год после применения пневмококковой конъюгированной вакцины может быть введена ППВ23 (вторую дозу ППВ23 вводят через пять лет).

#### Вакцинация против вируса гриппа

Вакцинация против гриппа пациентов, больных туберкулезом, проводится в соответствии с инструкциями к конкретному препарату. Использовать живые вакцины не рекомендуется, разрешается применение всех зарегистрированных инактивированных противогриппозных вакцин [13, 14]. Возможно одновременное введение инактивированной противогриппозной

и пневмококковой вакцин или других вакцин, особенно при возникновении неблагоприятных эпидемиологических ситуаций (разными шприцами в разные участки тела) [15]. Вакцинация показана лицам, не имеющим острых заболеваний, а также находящимся в ремиссии (2–4 недели) по хроническим заболеваниям. Возможна вакцинация пациентов с инфильтративными и диссеминированными формами туберкулеза (очаговым, фиброзно-кавернозным и т.д.). В любом случае, принимая решение об иммунизации, врач должен сравнить риск и пользу как от введения вакцин, так и от наступающих из-за отказа от вакцинации последствий.

Вакцинацию проводят на фоне базисной терапии туберкулеза, а также применения иммунокорригирующих препаратов в комплексе лечения основного заболевания [16, 17]. Наилучший эффект достигается перед началом эпидемического сезона гриппа, хотя вакцинацию можно делать круглогодично. При возникновении неблагоприятной эпидемической ситуации по гриппу допускается вакцинация в стационаре на фоне базисной терапии туберкулеза. По данным литературы, переносимость трехвалентных инактивированных противогриппозных вакцин у фтизиатрических больных с поражением легких не отличается от таковой у здоровых лиц. Защитные антитела к вирусу гриппа А(Н1N1) вырабатываются в 95,1 %, к штамму А(Н3N2) – в 81,9 %, к вирусам группы В – в 94,4 % случаев [18, 19].

Анализ показателей эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у вакцинированных пациентов, клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса, биохимических и гематологических показателей служит обоснованием безопасности инактивированных гриппозных сплит- и полимерсубъединичных вакцин у фтизиатрических больных [19–21]. Выявлены новые механизмы действия современных вакцин против гриппа, которые проявляют себя как индукторы генов и факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека [22, 24].

#### Вакцинация против гепатита В

Данные литературы свидетельствуют о хорошей переносимости вакцины против гепатита В детьми, инфицированными микобактериями туберкулеза. Соответствующие исследования показывают, что при вакцинации против гепатита В детей и пациентов, длительно и часто болеющих острыми респираторными инфекциями, уровень антител класса иммуноглобулина G совпадал с таковым у больных, инфицированных микобактериями туберкулеза [7].

Отечественные авторы показали, что вакцинация против гепатита В детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, проведенная на фоне реабилитационных мероприятий (в ряде случаев – химио-профилактики) в условиях специализированного санатория не оказывала отрицательного влияния на течение туберкулезной инфекции и эффективность ее терапии [25].

#### Вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша

Известно, что введение анатоксинов детям с различными нарушениями здоровья не только безопасно, но и иммунологически эффективно. В большинстве случаев дети, находившиеся на лечении и реабилитации в туберкулезном санатории, имеют полный первичный курс иммунизации адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС). После введения анатоксина дифтерийно-столбнячного в малой дозировке (АДС-М) какие-либо необычные реакции не регистрировались. Легкие общие реакции в виде повышения температуры тела до 37,3 °С, сохранявшейся до двух суток, отмечались у 12,5 % детей. Местные реакции не отмечены. Каких-либо данных о влиянии вакцинации АДС-М на течение туберкулеза и эффективность его лечения не выявлено [7, 9].

У детей, имевших в анамнезе полный курс вакцинации АКДС, законченный менее чем за 5 лет до момента обследования, противодифтерийные антитела регистрировались в достаточно высоких титрах. Интенсивная продукция антител, полученная в процессе ревакцинации АДС-М у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, позволяет предположить длительное сохранение протективного уровня антител, по крайней мере, до 14 лет – возраста последующей декретированной бустеризации [7, 9]. В последние годы на практике, в том числе у больных туберкулезом легких, активно используется комбинированная адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка с уменьшенным содержанием антигенов и коклюша (бесклеточная) [26].

#### Вакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи

По мнению В.А. Аксеновой и др. [7, 9], ведение ассоциированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи детям, инфицированным микобактериями туберкулеза, после завершения курса лечения и реабилитации в туберкулезном санатории можно считать безопасным. При наблюдении за такими детьми выраженные клинические реакции в поствакцинальном периоде не обнаруживались. Общие (системные) реакции регистрировались в 11,1 % наблюдений на 7–9-е сутки после иммунизации и сохранялись в среднем 2,5 дня. В единичных случаях отмечено преходящее увеличение затылочных лимфатических узлов. Местные поствакцинальные реакции не зарегистрированы. Авторы также отмечали эффективность ревакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита серонегативных детей: спустя два месяца после ревакцинации ассоциированной вакциной серонегативные случаи не выявлялись. Дети преимущественно не были привиты против краснухи, поэтому к данному вирусу уровень сероконверсии оказался наибольшим (72,2 %). Средние и высокие титры антител, свидетельствующие об интенсивном иммунном ответе, выявлялись к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи не менее чем в 79 % случаев. Другими авторами показано, что вакцинация

против кори и эпидемического паротита была эффективна у всех детей (100 %), как инфицированных микобактериями, так и с локальными формами туберкулеза в стадии инволюции [26].

#### Вакцинация против менингококковой инфекции

Когда в детском туберкулезном санатории г. Яхрома Московской области возникла неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по распространению менингококковой инфекции, пациентам, находящимся в процессе иммунизации против гепатита В, была проведена сочетанная вакцинация против менингококковой инфекции и против гриппа (вспышка совпала с его сезоном). При наблюдении за детьми в течение 6 месяцев какие-либо нежелательные явления обнаружены не были, частота респираторных инфекций снижалась аналогично таковой в группе, вакцинированной только против гриппа. Не отмечено и отрицательного влияния комбинированной вакцинации на лечение туберкулеза [27].

Сегодня все чаще и шире для профилактики менингококковой инфекции, как у здоровых, так и у иммунокомпрометированных пациентов, используются конъюгированные вакцины, применимые и для лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза [28].

#### Вакцинация против других инфекций

Несмотря на отсутствие опыта вакцинации детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, против ветряной оспы, гепатита А, гемофильной инфекции типа b, вируса папилломы человека и др., можно предположить, что при индивидуальном подходе введение таких вакцин безопасно и эффективно [29, 32]. Особого внимания в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения требует вакцинация против всех респираторных инфекций. Ее эффект заключается не только в профилактике конкретных заболеваний, но и в неспецифическом иммуномодулирующем влиянии вакцинных препаратов, что важно для инициации раннего иммунного ответа при возможной встрече организма с новой инфекцией [33, 34]. Что касается вакцинации против SARS-COV-2 пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза, мы считаем, что она необходима, хотя окончательные данные по этому вопросу еще не получены.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд., Т. 2 / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2017. [Chuchalin AG, ed. *Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. 2<sup>nd</sup> iss, Vol 2. Moscow: Litterra; 2017 (In Russ).]
2. Walaza S, Tempia S, Dawood H, Variava E, Moyes J, Cohen AL, et al. Influenza virus infection is associated with increased risk of death amongst patients hospitalized with confirmed

- pulmonary tuberculosis in South Africa, 2010–2011. *BMC Infect Dis.* 2015;15:26. doi: 10.1186/s12879-015-0746-x
3. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине*. 2-е изд. / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ, 2018. [Kostinov MP, Chuchalin AG, eds. *Rukovostva po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine*. 2nd iss. Moscow: Gruppya MDV; 2018 (in Russ).]
  4. *Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями: руководство* / под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М.: МДВ, 2009. [Kostinov MP, Zverev VV, eds. *Vaktsinatsiya protiv gepatita B, grippa i krasnykh vzroslykh patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami*. *Rukovodstvo*. Moscow: MDV; 2009 (In Russ).]
  5. Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Рослая Н.А. Вакцинопрофилактика инфекций органов дыхания и других заболеваний у работающего населения. Национальный календарь профилактических прививок 2014. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014;10:1–7. [Bilichenko TN, Kostinov MP, Roslaya NA. Vaccine prophylaxis for respiratory tract infections and other diseases in workers. National calendar of prophylactic vaccinations in 2014. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2014;10:1–7 (In Russ).]
  6. *Туберкулез: руководство для врачей* / под ред. А.Г. Хоменко. М.: Медицина, 1996. [Khomchenko AG, ed. *Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: Meditsina; 1996 (In Russ).]
  7. *Туберкулез. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты*. Серия «Социально значимые заболевания» / под ред. М.П. Костинова, В.А. Аксеновой. М.: Компания Боргес, 2004. [Kostinov MP, Aksenova VA, eds. *Tuberkulez. Kliniko-diagnosticheskie i lechbno-profilakticheskie aspekty*. Moscow: Kompaniya Borges; 2004 (In Russ).]
  8. Костяная И.Е., Мейснер А.Ф., Аксенова В.А., Батурова А.П. Опыт применения вакцин Пневмо23 и Ваксигрипп у инфицированных микобактериями туберкулеза детей групп риска. *Вакцинация*. 2002;1:10–2. [Kostyanaya IE, Meysner AF, Aksenova VA, Baturova AP. Opyt primeneniya vaktsin Pnevmo23 i Vaksigripp u infitsirovannykh mikobakteriyami tuberkuleza detey grupp riska. *Vaktsinatsiya*. 2002;1:10–2 (In Russ).]
  9. Аксенова В.А., Батурова А.П., Мейснер А.Ф., Костяная И.Е., Медведев С.Ю. Профилактическое лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией в комплексе с вакцинопрофилактикой неспецифической инфекционной патологии верхних и нижних отделов респираторного тракта: пособие для врачей. М.: МЗ РФ, 2002. [Aksenova VA, Batur AP, Meysner AF, Kostyanaya IE, Medvedev SYu. *Profilakticheskoe lechenie detey s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey v komplekse s vaktsinoprofilaktikoy nespeitsificheskoy infektsionnoy patologii verkhnikh i nizhnikh otdelov respiratornogo trakta. Posobie dlya vrachey*. Moscow: MZ RF; 2002 (In Russ).]
  10. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004;6:24–7. [Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Primeneniye vaktsin protiv pnevmokokkovoy i gemofilnoy tipa b infektsii u lits s khronicheskoy patologiyey. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2004;6:24–7 (in Russ).]
  11. Костинов М.П. Новая конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар 13 – эффективная защита детей от пневмококковых заболеваний. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011;6:99–107. [Kostinov MP. The new conjugate pneumococcal vaccine Prevenar 13 – the effective protection of children against pneumococcal disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011;6:99–107 (In Russ).]
  12. Рудакова А.В., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):51–9. [Rudakova AV, Baranov AA, Lobzin YuV, Briko NI, Namazova-Baranova LS, Tatchenko VK, et al. Pharmacoeconomic assessment of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunization of children in Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):51–9 (In Russ).]
  13. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Коровкина Е.С. Инновационная вакцина против пневмококковой инфекции в профилактике обострений хронических заболеваний у взрослых. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015;59(5):49–53. [Kostinov MP, Chuchalin AG, Korovkina ES. The innovative vaccine against pneumococcus infection as prevention of exacerbations of chronic diseases in adults. *Health Care of the Russian Federation*. 2015;59(5):49–53 (In Russ).]
  14. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)* / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Вып. XVI. М.: Эхо, 2015. [Chuchalin AG, Yasnetsov VV, eds. *Federalnoe rukovodstvo po ispolzovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*. Iss XVI. Moscow: Yekho; 2015 (In Russ).]
  15. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ, 2020. [Kostinov MP, ed. *Vaktsinatsiya vzroslykh – ot strategii k taktike*. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow, Gruppya MDV; 2020 (In Russ).]
  16. Анохина Е.В., Костинов М.П., Аксенова В.А., Магаршак О.О. Применение иммунокорригирующего препарата Виферон в комплексной терапии детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):28. [Anokhina EV, Kostinov MP, Aksenova VA, Magarshak OO. Primeneniye immunokorrigiruyushego preparata Viferon v kompleksnoy terapii detey i podrostkov, bolnakh tuberkulezom organov dykhaniya. *Current Pediatrics*. 2006;5(1):28 (In Russ).]
  17. Кучко И.В., Семенов В.М. Клинико-иммунологические аспекты применения инактивированных гриппозных вакцин у больных туберкулезом легких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2007;1:66–72. [Kuchko IV, Semenov VM. Clinical and immunological aspects of application of inactivated influenza vaccines on patients with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2007;1:66–72 (In Russ).]
  18. Кучко И.В., Семенов В.М., Будрицкий А.М. Клинико-иммунологическое обоснование вакцинопрофилактики гриппа у больных туберкулезом легких. *Вестник ВГМУ*. 2010;9(1):117–26. [Kuchko IV, Semenov VM, Budaritskiy AM. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie vaktsinoprofilaktiki grippa u bolnykh tuberkulezom legkikh. *Vestnik VGMU*. 2010;9(1):117–26 (In Russ).]
  19. Кучко И.В., Семенов В.М. Клиническое течение туберкулеза органов дыхания после вакцинации против гриппа с применением инактивированных расщепленных и полимерсубъединичных вакцин. *Вестник ВГМУ*. 2009;8(4):139–43. [Kuchko IV, Semenov VM. Klinicheskoe techenie tuberkuleza organov dykhaniya posle vaktsinatsii protiv grippa s primeneniem inaktivirovannykh rasscheplennykh i polimer-subedinichnykh vaktsin. *Vestnik VGMU*. 2009;8(4):139–43 (In Russ).]
  20. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Костинов М.П. Эффективность и безопасность вакцины Гриппол-плюс у разных контингентов. *Педиатрия*. 2010;3:25–8. [Nekrasov AV, Puchkova NG, Kostinov MP. Effektivnost i bezopasnost vaktsiny Grippol plus u raznykh kontingentov. *Pediatriya*. 2010;3:25–8 (In Russ).]
  21. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрипп» и «Инфлювак» – индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;5:37–43. [Sokolova TM, Shuvalov AN, Poloskov VV, Shapoval IM, Kostinov MP. Grippol, Vaxigrip and Influvac vaccines – inductors of innate and adaptive immunity factor genes in human blood cells. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;5:37–43 (In Russ).]

22. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В.Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В. и др. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs. *Российский иммунологический журнал*. 2016;2(10):505–7. [Khromova EA, Semochkin IA, Akhmatova EA, Stolpnikova VN, Skhodova SA, Sorokina EV, et al. Influenza vaccines: Influence on TLRs expression. *Russian Journal of Immunology*. 2016;2(10):505–7. (In Russ.)]
23. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А., Семочкин И.А., Хоменков В.Г., Ахматова Н.К., Костинов М.П. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016;5:23–8. [Khromova EA, Akhmatova EA, Skhodova SA, Semochkin IA, Khomenkov VG, Akhmatova NK, Kostinov MP. Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;5:23–8 (In Russ).]
24. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В.Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В. и др. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016;6:61–5. [Khromova EA, Semochkin IA, Akhmatova EA, Stolpnikova VN, Skhodova SA, Sorokina EV, et al. Comparative activity of influenza vaccines: Effect on lymphocyte subpopulation structure. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;6:61–5 (In Russ).]
25. Черданцев А.П., Пруцкова Е.В., Костинов М.П. Новые возможности вакцинопрофилактики коклюша. *Детские инфекции*. 2020;19(2):58–63. [Cherdantsev AP, Prutskova EV, Kostinov MP. New features of pertussis vaccination. *Children's Infections*. 2020;19(2):58–63 (In Russ).]
26. Дрозденко Т.С., Харит С.М., Довгальук И.Ф. Эффективность и безопасность вакцинации управляемых инфекций у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;91(8):34. [Drozdhenko TS, Kharit SM, Dovgalyuk IF. Effektivnost i bezopasnost vaksinatсии upravlyаемыkh infektsiy u detey s tuberkulezom vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;91(8):34 (In Russ).]
27. *Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей* / под ред. М.П. Костинова. 4-е изд. М.: Медицина для всех, 2013. [Kostinov MP, ed. *Vaksinatсия detey s narushenym sostoyaniem zdorov'ya. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey*. 4th iss. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2013 (In Russ).]
28. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Современные конъюгированные вакцины, применяемые для профилактики менингококковой инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(1):60–8. [Korovkina ES, Kostinov MP. Prevention of meningococcal infection with conjugate vaccines. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):60–8 (In Russ).]
29. Костинов М.П., Малеев В.В. *Hib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики*. М.: Медицина для всех, 1998. [Kostinov MP, Maleev VV. *Hib-infektsiya: Voprosy vaksinoprofilaktiki*. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 1998 (in Russ).]
30. *Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: клинические рекомендации*. М.: ПедиатрЪ, 2017. [Vaksinoprofilaktika zabolevaniy, vyzvannykh virusom papilomy cheloveka. *Klinicheskie rekomendacii*. Moscow: Pediatr; 2017 (In Russ).]
31. Протасов А.Д., Липатов И.С., Костинов М.П., Тезиков Ю.В., Шмитко А.Д., Пахомов Д.В. и др. Остроконечные кондиломы аногенитальной области: новый путь решения распространенной проблемы урологии (результаты долгосрочного наблюдения). *Урология*. 2016;5:47–51. [Protasov AD, Lipatov IS, Kostinov MP, Tezikov YuV, Shmitko AD, Pakhomov DV, et al. Anogenital warts: A new way of solving the common problem of urology (results of long-term follow-up). *Urologiya*. 2016;5:47–51 (In Russ).]
32. Баранов А.А., Брико Н.И., Горелов А.В., Костинов М.П., Ковтун О.П., Лобзин Ю.В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.). *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(3):5–12. [Baranov AA, Briko NI, Gorelov AV, Kostinov MP, Kovtun OP, Lobzin YuV, et al. Strategies of control of varicella in Russia. Resume of international conference of expert council “Working Against Varicella in Europe” (W.A.V.E.). *Current Pediatrics*. 2010;9(3):5–12 (In Russ).]
33. *Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения: пособие для врачей* / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ, 2020. [Kostinov MP, Chuchalin AG, eds. *Prioritetnaya vaksinatсияarespiratornykh infektsiy v period pandemii SARS-COV-2 i posle ee zaversheniya. Posobie dlya vrachey*. Moscow: Gruppya MDV; 2020 (In Russ).]
34. Костинов М.П. *Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей*. М.: Группа МДВ, 2020. [Kostinov MP. *Osnovy immunoreabilitatsii pri novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Posobie dlya vrachey*. Moscow: Gruppya MDV; 2020 (In Russ).]

УДК 616.329-006.6-089.819.5-072.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-20-23

## Внутрипросветная хирургия стенозирующего рака пищевода

А.Н. Туманина<sup>1</sup>, В.И. Апанасевич<sup>2</sup>, А.А. Полежаев<sup>2</sup>, М.В. Волков<sup>1</sup>, Л.И. Гурина<sup>1</sup>,  
А.Ю. Тарасенко<sup>1</sup>, Б.Г. Номоконов<sup>1</sup><sup>1</sup> Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обсуждаются вопросы эффективности лечения стенозирующего рака пищевода и пути мультимодального подхода к терапии данной патологии. Рассматриваются возможности внутрипросветной хирургии (фотодинамической терапии и стентирования), как альтернативы оперативному лечению, позволяющей улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов со стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта.

**Ключевые слова:** рак пищевода, стентирование, фотодинамическая терапия

Поступила в редакцию 16.03.2020 г. Получена после доработки 20.11.2020 г.

**Для цитирования:** Туманина А.Н., Апанасевич В.И., Полежаев А.А., Волков М.В., Гурина Л.И., Тарасенко А.Ю., Номоконов Б.Г. Внутрипросветная хирургия стенозирующего рака пищевода. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:20–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-20-23

**Для корреспонденции:** Туманина Анна Николаевна – заведующая отделением эндоскопии ПКОД (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59); ORCID: 0000-0002-2265-4676; e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

## Intraluminal surgery of stenotic cancer of the esophagus

A.N. Tumanina,<sup>1</sup> V.I. Apanasevich,<sup>2</sup> A.A. Polezhaev,<sup>2</sup> M.V. Volkov,<sup>1</sup> L.I. Gurina,<sup>1</sup>  
A.Yu. Tarasenko,<sup>1</sup> B.G. Nomokonov<sup>1</sup><sup>1</sup> Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Vladivostok, Russia;<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** Issues on the effectiveness of stenotic esophagus cancer and the ways of multimodal approach to the therapy of such kind of pathology are being discussed. The possibility of the intraluminal surgery (photodynamic therapy and stenting) as an alternative to operative treatment is discussed. It allows to improve the quality and to prolong life of the patients having stenotic cancer of the upper part of the digestive tract.

**Keywords:** esophageal cancer, stenting, photodynamic therapy

Received 16 March 2020; Revised 20 November 2020

**For citation:** Tumanina AN, Apanasevich VI, Polezhaev AA, Volkov MV, Gurina LI, Tarasenko AYU, Nomokonov BG. Intraluminal surgery of stenotic cancer of the esophagus. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:20–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-20-23

**Corresponding author:** Anna N. Tumanina, MD, head of the Endoscopic Department, Primorsky Regional Oncological Dispensary (59 Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2265-4676; e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

Рак пищевода (РП) – одна из наименее исследованных и наиболее агрессивных по течению и прогнозу злокачественных эпителиальных опухолей человека. Это новообразование стоит на 8-м месте в структуре онкологической заболеваемости и на 6-м – среди причин онкологической смертности в мире [1, 2]. Несмотря на то, что в последние годы особое внимание специалистов было обращено на разработку новых методов диагностики и лечения раннего РП, доля пациентов, выявленных на III–IV ст. заболевания, по-прежнему остается высокой, доходя до 70% [3, 4]. Относительная 5-летняя выживаемость этой категории больных, как в России, так и в Европе, составляет 10–15% [3]. В половине случаев первым и основным клиническим симптомом РП становится дисфагия, возникающая при сужении просвета органа на 50–70% [5–7]. В подобной ситуации возможности хирургического, лучевого, комбинированного и комплексного лечения ограничены [1–3, 7]. Также необходимо отметить, что 5-летняя выживаемость при РП со стенозом значительно ниже, чем без стеноза,

и опухолевое сужение пищевода до лечения – один из самых неблагоприятных факторов, ограничивающих этот показатель [8]. Кроме того, в четверти подобных ситуаций радикальное хирургическое вмешательство не может быть осуществлено из-за тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений.

Хирургическая операция традиционно считается стандартом лечением РП [9]. Однако среднее время выживания пациентов при радикальном вмешательстве здесь редко превышает 18 месяцев [6]. Главной целью хирургического лечения стенозирующего РП считается продление жизни и создание комфортных условий питания путем одномоментного восстановления непрерывности пищеварительного тракта [5, 10]. Тем не менее результаты только хирургического лечения РП остаются неудовлетворительными. Об этом свидетельствует высокая частота рецидивов опухоли в зоне анастомоза и оставшейся части пищевода, которая, по данным литературы, колеблется в широких пределах – от 11 до 90%, и эти рецидивы

чаще диагностируются в течение 6–10 месяцев после операции [2, 4]. Большинство авторов указывает, что перспектива лечения РП напрямую зависит от стадии заболевания [10, 11]. При наличии лимфогенных метастазов категории N<sub>1</sub> 5-летняя выживаемость при РП не превышает 18–20%. При III клинической стадии неудаляемой местно-распространенной опухоли пищевода рекомендована самостоятельная химиолучевая терапия (режим аналогичный, применяемый при операбельных опухолях) [12]. Тактика лечения РП не зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. При наличии отдаленных метастазов оперативное лечение не улучшает прогноз заболевания, но увеличивает скорость его прогрессирования и сужает возможности паллиативной химио- или химиолучевой терапии в связи с длительным периодом реабилитации после хирургического вмешательства [13].

Сегодня мультимодальное лечение, включающее в себя лучевую терапию, брахитерапию, химиотерапию и эндоскопические методы, считается наиболее актуальным при паллиативной помощи, позволяя улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с III–IV стадией РП [2, 4, 5, 13]. Лучевое воздействие – метод выбора, после которого сохраняется высокая вероятность рецидива заболевания с развитием стеноза. Кроме того, после лучевого лечения в дозах, соответствующих радикальной программе, повторное облучение становится невозможным. Хотя брахитерапия считается эффективным методом лечения РП, следует отметить, что ее применение при стенозирующей опухоли возможно только при сохраненном просвете пищевода, достаточном для установки эндопротеза. В случае же выраженного стеноза требуется предварительная эндоскопическая реканализация этого отдела желудочно-кишечного тракта. Моно- или полихимиотерапия в качестве самостоятельного метода восстановления проходимости пищеварительной трубки при стенозирующем РП малоэффективна [4, 5]. К наиболее перспективным в этом направлении в настоящее время относят эндоскопические технологии: дилатацию, реканализацию (путем электролазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции, фотодинамической терапии) и эндопротезирование [5, 14]. Существует несколько методов интервенционной эндоскопии, призванных устранить дисфагию: 1) механические (дилатации и стентирование пищевода) и 2) абляционные, дополненные химическим или физическим воздействием [6]. Их использование позволяет успешно бороться с дисфагией, становящейся главной проблемой на пути к улучшению качества и продолжительности жизни пациентов со стенозирующим РП [5, 6, 14].

Первоочередной задачей лечения стенозирующего РП считается устранение дисфагии [4, 15]. Однако главной проблемой эндоскопических паллиативных вмешательств при опухолях пищевода считается кратковременность эффекта [6]. Опухолевая прогрессия быстро нивелирует достигнутые результаты и вынуждает проводить повторные манипуляции с повышенным риском осложнений. В этом аспекте к более перспективным

относят интубацию. Лечение опухолевой обструкции пищевода с помощью паллиативного эндопротезирования используется уже более 100 лет [6, 14]. Первый примитивный стент был использован для интубации стенозированного пищевода еще в 1885 г. В 70–80-х годах XX века применялись жесткие и полужесткие стенты, а с 1990-х годов стали доступны непокрытые, частично и полностью покрытые саморасширяющиеся устройства [6, 14]. В настоящее время пищеводные стенты изготавливаются из металлических сплавов и прочных полимеров [6]. Но несмотря на современные технологические разработки и простоту стентирования пищевода и сегодня не лишено опасных для жизни осложнений. Тем не менее оно служит альтернативой хирургической гастроеюностомии, обеспечивая возможность орального питания, улучшения метаболического статуса и комфорта жизни, а также дает возможность пациентам получить основное лечение в полном объеме [9, 14].

Использование современных саморасправляющихся металлических стентов для восстановления проходимости пищевода относится к безопасным и экономически эффективным процедурам. Разработка и внедрение в практику саморасправляющихся гибких стентов были направлены на уменьшение частоты осложнений, связанных как с процедурой установки, так и с самими стентами. Существует несколько вариантов саморасправляющихся стентов в зависимости от их покрытия: покрытые, частично покрытые и полностью покрытые устройства. Для каждого из вариантов разработаны показания и определен приоритет в использовании. Так, пациентам с обструктивным РП рекомендуется устанавливать только покрытые или частично покрытые стенты [9, 14]. Первые применяются для предотвращения врастания опухолевой ткани в просвет устройства и для прикрытия пищеводных свищей, однако эти стенты более, чем другие, склонны к миграции. Последнюю проблему решают частично покрытые стенты, которые имеют небольшую часть «голового» металла на концах, что препятствует их миграции [14].

К одним из наиболее частых осложнений стентирования пищевода при раке относится врастание опухоли или грануляционной ткани в просвет устройства или разрастание их на концах стента [5]. Доля таких осложнений составляет 4–47%, и она становится выше при использовании непокрытых стентов. При частично покрытых стентах врастание грануляций может происходить только на непокрытых концах и наблюдается в 3–18% случаев. Другим наиболее частым осложнением считается миграция стента, частота которой достигает 36% [6, 13, 14, 16].

Размещение пищеводных стентов может быть связано с несколькими проблемами в зависимости от местоположения стриктур в пищеводе [13]. При поражении шейного отдела возникает проблема, связанная с жалобами на боли в груди и с такими осложнениями, как перфорация, проксимальная миграция и аспирационная пневмония [6, 14]. E.M. Verschuur et al. [16] у 104 пациентов со злокачественными стриктурами

верхней трети пищевода добились успеха стентирования в 96 % наблюдений благодаря адекватному обезболиванию не только во время манипуляции, но и за сутки до ее проведения: в среднем улучшение проходимости было оценено по шкале от 3 до 1 балла, а частота закрытия свищей составила 79 %.

Многие авторы утверждают, что химиотерапия или химиолучевое лечение не способствуют миграции стентов [6]. В рандомизированном исследовании по стентированию при неоперабельном раке желудка Н. Lee et al. [17] наблюдали статистически значимые различия в миграции и обструкции для непокрытых и покрытых стентов. Имеются разные мнения в отношении зависимости частоты миграции стентов от их диаметра, однако полагаясь на собственные исследования [15] и данные других авторов [6] можно заключить, что подобная зависимость отсутствует. С другой стороны, использование стентирующих конструкций большего диаметра увеличивает вероятность перфорации и кровотечения [7, 10].

Стентирование пищевода при злокачественных опухолях может позволить провести химиотерапию или химиолучевое лечение, облегчающее дисфагию и восстанавливающее оральное питание – Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии рекомендует именно их применение. Однако единство мнений о времени химиотерапии – до стентирования или после него – у специалистов отсутствует. Кроме того, адьювантная терапия РП связана с риском жизнеугрожающих осложнений. К наиболее частым и тяжелым из них относятся кровотечения и перфорации, предоперационная смертность при которых составляет 0,5–7 %, и 30-дневная смертность – 7–18 % [6]. А. Мосану et al. [13] сообщали о случае смерти в результате формирования свища между пищеводом и левым предсердием после лучевой терапии. Авторы предлагали применение процедуры стентирования только у тех пациентов, которые не реагируют на химиотерапию или химиолучевое лечение. Тем не менее считается, что стентирование при РП – наиболее безопасная и эффективная процедура, которая уменьшает степень дисфагии в 96 % случаев [8, 13].

Возможности современной онкологии значительно расширились с появлением фотодинамической терапии (ФДТ), которая основана на использовании фотосенсибилизаторов, активируемых светом. ФДТ относится к альтернативным методам лечения распространенного и стенозирующего РП, а также показана пациентам с поверхностной формой рака, имеющим противопоказания к радикальному вмешательству. Недавние исследования показали положительную роль ФДТ в лечении рецидивирующего РП после окончательной химиорадиотерапии [4, 8].

ФДТ относится к двухкомпонентным методикам. Одним компонентом считается фотосенсибилизатор, накапливающийся в опухоли и задерживающийся в ней дольше, чем в нормальных тканях. Другим компонентом служит световое воздействие (лазер). При локальном облучении опухоли светом определенной

длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на опухолевые клетки [12, 13]. Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью. Кроме прямого токсического воздействия на злокачественные клетки важную роль в механизме деструкции играют следующие процессы: нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов, стимуляция апоптоза, гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками, цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции факторов некроза опухоли, активацией макрофагов и лимфоцитов. ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) [5, 12]. Ее особенность – избирательность, или локальность, фотодинамического воздействия, которое обеспечивается селективностью накопления фотосенсибилизатора, направленным локальным лазерным излучением, отсутствием рисков хирургического вмешательства и тяжелых местных и системных осложнений лечения. В отличие от лучевого метода сеансы ФДТ можно проводить неоднократно, при рецидивах заболевания не опасаясь местных осложнений. Метод также обеспечивает вируцидный эффект (в отношении вируса папилломы человека), обладает бактерицидным и иммуномодулирующим действием [3, 11].

К основным компонентам фотодинамической реакции относится фотосенсибилизатор – вещество, повышающее чувствительность тканей к свету. На протяжении многих лет в мировой практике использовались только фотосенсибилизаторы порфиринового ряда, которые обладали рядом недостатков: невысокой терапевтической активностью, а также длительным периодом выведения из организма. В настоящее время применяют фотосенсибилизаторы второго поколения – хлорины (фотодитазин, радохлорин и др.): композиция из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы с гидрированным кольцом D, основой из которых (80–90 %) хлорин Е6. Считается, что это вещество соответствует требованиям, предъявляемым к «идеальному фотосенсибилизатору» [3].

При распространенном РП ФДТ проводится с паллиативной целью для устранения дисфагии, используется как самостоятельный метод и как компонент мультимодального лечения в сочетании с химиорадиотерапией и другими воздействиями [5, 7, 13].

ФДТ была впервые применена для лечения РП в 1980-х годах. С тех пор показания для нее были расширены за счет рака желудка, рака толстой кишки и ряда других злокачественных новообразований, таких как рак кожи и рак легких. ФДТ оказалась эффективной у 90 % пациентов со стенозирующим РП в течение четырех недель после манипуляции и с интервалом без дисфагии 80 дней [16, 17]. В комплексе с лучевой терапией ФДТ требует меньшего количества процедур

и инициирует лучший эффект [4, 7, 12]. Положительные результаты ФДТ после химиолучевого лечения были получены у 59,5% больных с резидуальной опухолью пищевода (кроме того, 5-летняя выживаемость без прогрессирования здесь была на уровне 20,7%) [7]. При ретроспективном анализе 250 случаев неоперабельного РП с мультимодальным лечением, включавшим ФДТ, было показано, что если она использовалась в качестве начального этапа лечения, средняя выживаемость пациентов составила 50,9 месяца. Если же изначально применялись другие варианты воздействия (эндоскопическая дилатация, эндолуминая брахитерапия, лучевая и/или химиотерапия, стентирование или паллиативная резекция), этот показатель равнялся 17,3 месяца [12].

У пациентов с распространенным РП дисфагия считается симптомом с самым сильным воздействием на качество жизни [15]. ФДТ относится к эффективным и безопасным методам ее устранения у пациентов с местно-распространенным РП. Что касается лечения сложных поражений, то ФДТ имеет значительное преимущество по сравнению со стентированием при раке верхней трети пищевода и может быть методом выбора у пациентов этой категории [4].

#### Заключение

Паллиативная эзофагэктомия, редко проводится у пациентов с РП, так как это связано с распространенностью процесса, высокой смертностью и ухудшением качества жизни. Химиотерапия совместно с лучевой терапией уменьшает дисфагию эффективнее, чем только лучевая терапия, однако инициируют больше осложнений, при этом интервал до улучшения может превышать и так короткую ожидаемую продолжительность жизни пациентов. Таким образом, разработка и клиническое внедрение комплексной эндоскопической методики восстановления естественного питания с использованием эндоскопических методов лечения, таких как стентирование пищевода и ФДТ, позволяют улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АНТ, ВИА, ААП, АЮТ

Сбор и обработка материала – МВВ, ААП, БГН

Написание текста – ВИА, БГН

Редактирование – МВВ, ЛИГ, ААП

#### Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019:250. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNI OI P.A. Herzen; 2019:250 (in Russ).]
- Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;4:21–30. [Skvortsov MB. *Esophageal cancer: Surgical treatment*. *Siberian Medical Journal*. 2011;4:21–30 (in Russ).]
- Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014;1:58–9. [Sokolov VV, Filonenko EV, Karpova ES. *Photodynamic therapy of early cancer of the esophagus and stomach*. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*. 2014;1:58–9 (in Russ).]
- Yano T, Kasai H, Horimatsu T, Yoshimura K, Teramukai S, Morita S, Tada H, et al. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(13):22135–44.
- Mao A. Interventional therapy of esophageal cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016;3(2):59–68.
- Janusz R, Kuźdzał W, Kuźdzał J. Stenting in palliation of unresectable esophageal cancer. *World J Surg*. 2018;42(12):3988–96.
- Yano T, Hatogai K, Morimoto H, Yoda Y, Kaneko K. Photodynamic therapy for esophageal cancer. *Ann Transl Med*. 2014;2(3):29.
- Deng HY, Alai G, Luo J, Li G, Zhuo ZG, Lin YD. Cancerous esophageal stenosis before treatment was significantly correlated to poor prognosis of patients with esophageal cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4212–9.
- Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: Part 2. *Esophagus*. 2019;16(1):25–43.
- Чернусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П., Осминин С.В., Чесарев А.А. Хирургическое лечение больных местно-распространенным и генерализованным раком пищевода. *Онкология (журнал им. П.А. Герцена)*. 2018;7(4):15–9. [Chernousov AF, Khorobrykh TV, Vetshev FP, Osminin SV, Chesarev AA. *Surgical treatment of patients with locally advanced and generalized cancer of the esophagus*. *Oncology (Magazine them PA Herzen)*. 2018;7(4):15–9. (in Russ).]
- Странадко Е.Ф., Мазурин В.С., Шаров В.Л., Майоров Г.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия пищевода. *Фотодинамическая терапия и фотодинамика*. 2013;3:46. [Stranadko EF, Mazurin VS, Sharov VL, Mayorov GA. *Endoscopic photodynamic therapy of the esophagus*. *Photodynamic therapy and photodynamics*. 2013;3:46 (in Russ).]
- Lindenmann J, Matzi V, Neuboeck N, Anegg U, Baumgartner E, Maier A, et al. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: Clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. *Lasers Surg Med*. 2012;44(3):189–98.
- Mocanu A, Bârla R, Hoara P, Constantinoiu S. Endoscopic palliation of advanced esophageal cancer. *J Med Life*. 2015;8(2):193–201.
- Persson J, Smedh U, Johnsson A, Ohlin B, Sundbom M, Nilsson M, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: Results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2017;31(10):4025–33.
- Туманина А.Н., Полежаев А.А. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении местно-распространенного рака пищевода. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2005;4:75–7. [Tumanina AN, Polezhaev AA. *Experience in the use of photodynamic therapy in the treatment of locally advanced cancer of the esophagus*. *Pacific Medical Journal*. 2005;4:75–7 (in Russ).]
- Verschuur EM, Homs MY, Steyerberg EW, Haringsma J, Wahab PJ, Kuipers EJ, Siersema PD. A new esophageal stent design (Niti-S stent) for the prevention of migration: A prospective study in 42 patients. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(1):134–40.
- Lee H, Min BH, Lee JH, Shin CM, Kim Y, Chung H, Lee SH. Covered metallic stents with an anti-migration design vs uncovered stents for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: A multicenter, randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(10):1440–9.

УДК 616.71/72-002.5-053.2-02:615.371  
DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-24-27

## Костно-суставной туберкулез у детей: что изменилось в концепции и стратегии частной проблемы современной фтизиатрии?

А.Ю. Мушкин<sup>1,2</sup>, В.В. Петухова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Лекция, посвященная современным подходам к диагностике и лечению костно-суставного туберкулеза у детей. Рассмотрены вопросы этиологической доказательности диагноза «туберкулез костей и суставов» и особенности костных осложнений противотуберкулезной вакцинации. Подчеркивается, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагноз туберкулеза может рассматриваться как установленный, но недоказанный, и как установленный и верифицированный. При этом верифицированным считается диагноз, имеющий бактериологическое подтверждение. Специфический характер костного поражения может быть установлен только на материале из очага поражения. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза у детей должно быть максимально приближено к моменту установления диагноза, а послеоперационная химиотерапия – проводиться с учетом верификации патогенного штамма и его лекарственной чувствительности. Таким образом, костно-суставной туберкулез у детей требует двухуровневого доказательства диагноза, его этапной верификации и синдромно-нозологического терапевтического сопровождения.

**Ключевые слова:** костно-суставной туберкулез, дети, хронический остеомиелит, диагностика, лечение

Поступила в редакцию 28.12.2020 г. Получена после доработки 10.02.2021 г.

**Для цитирования:** Мушкин А.Ю., Петухова В.В. Костно-суставной туберкулез у детей: что изменилось в концепции и стратегии частной проблемы современной фтизиатрии? *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:24–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-24-27

**Для корреспонденции:** Мушкин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2-4), профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8); ORCID: 0000-0002-1342-3278; e-mail: aymushkin@mail.ru

## Tuberculosis of bones and joints among children: What has changed in the concept and strategy of a particular modern phthisiatry issue?

A.Yu. Mushkin<sup>1,2</sup>, V.V. Petukhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Summary:** The lecture is devoted to the current approaches to diagnosing and treating tuberculosis of bones and joints among children. Issues of the evidentiary standards of the diagnosis “tuberculosis of bones and joints” and peculiarities of the skeletal-related event of anti-tuberculosis immunization are discussed. It is highlighted that according to WHO’s recommendations tuberculosis can be considered as diagnosed, but not proved and also as diagnosed and verified. Diagnosis is considered verified when it has bacteriological proof. The specific character of the bone disorder can be diagnosed only by testing material from lesion. The surgical treatment of the tuberculosis of joints and bones among children should be as close as possible to the moment of diagnosing. After surgery chemotherapy is conducted taking into account verification of the pathogenic strains and its drug sensitivity. Thus tuberculosis of joints and bones among children requires two-level proof of the diagnosis, its stage-by-stage verification and syndrome-nosologic support.

**Keywords:** tuberculosis of bones and joints, children, chronic osteitis, diagnostics, treatment

Received 28 December 2020; Revised 10 February 2021

**For citation:** Mushkin AYu, Petukhova VV. Tuberculosis of bones and joints among children: What has changed in the concept and strategy of a particular modern phthisiatry issue? *Pacific Medical Journal*. 2021;1:24–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-24-27

**Corresponding author:** Aleksandr Yu. Mushkin, MD, PhD, chief researcher of the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology (2-4 Ligovsky Ave., Saint Petersburg, 191036, Russian Federation), professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (6-8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1342-3278; e-mail: aymushkin@mail.ru

Настоящая лекция основана на ретроспективном анализе данных Клиники детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии за 2000–2020 гг.: более 6000 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, обследованных в рамках дифференциальной

диагностики костно-суставного туберкулеза, в т.ч. около 1000 случаев – с бактериологическим или молекулярно-генетическим подтверждением диагноза.

Прежде всего, следует отметить те вопросы, которые в последнее десятилетие приобрели, наверное, для

всех фтизиопедиатров Российской Федерации новое звучание:

1. Что такое «туберкулез костей и суставов» с позиции его этиологической доказательности? Что есть «костные осложнения противотуберкулезной вакцинации», и чем их лечение отличается от лечения заболеваний, вызванных невакцинными штаммами микобактерий? Какова роль нарушений иммунной защиты в развитии костных осложнений вакцинации?
2. Какой объем диагностических манипуляций и исследований необходим для того, чтобы установить, подтвердить или опровергнуть диагноз туберкулеза костей и суставов?
3. Всегда ли возможна однозначная трактовка результатов того, что мы называем «методами верификации костно-суставного туберкулеза»?
4. Что изменилось (или меняется) в концепции лечения костно-суставного туберкулеза у детей, в т.ч. с точки зрения специфической химиотерапии, терапии сопровождения и хирургических пособий?

Костно-суставной туберкулез – специфическое инфекционное заболевание костей и суставов, этиологически связанное с локальным поражением скелета бактериями, относящимися к общему понятию «Микобактерии туберкулезного комплекса» (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [1].

С одной стороны, инфекционные поражения скелета относятся к компетенции нескольких медицинских специальностей. В хирургии и травматологии/ортопедии они обозначаются конкретными терминами: остеомиелит, артрит или остеоартрит, а значит, костно-суставной туберкулез – это остеомиелит (артрит, остеоартрит), вызванный определенным возбудителем [2]. Следовательно, принципы ведения этой патологии лежат на грани хирургии (травматологии/ортопедии) и фтизиатрии, баланс между которыми и служит залогом успешного лечения. По течению и морфологическим особенностям (преимущественно некротический процесс, склонный к секвестрированию) костный туберкулез следует отнести к специфическим первично-хроническим остеомиелитам.

С другой стороны, *Mycobacterium tuberculosis complex* включает в себя группу микроорганизмов, среди которых для педиатрии особое значение имеет вакцинный штамм, полное обозначение которого с упоминанием биологической иерархии звучит как *Mycobacterium tuberculosis bovis* VCG, а следовательно, костные осложнения противотуберкулезной вакцинации – частный вариант туберкулеза, вызванный конкретным штаммом возбудителя, а не отдельное заболевание [3]. Кстати, это следует и из правил кодирования в рамках Международной классификации болезней 10-го пересмотра: код Y58 для осложнений противотуберкулезной вакцинации должен использоваться как *дополнительный (уточняющий)* к основному коду заболевания.

Почему следует обращать внимание на эти уточнения? Во-первых, первичные хронические остеомиелиты в силу локальных особенностей микроциркуляции плохо поддаются системной антибактериальной терапии, и радикальная механическая элиминация патологического субстрата рассматривается как один из основных компонентов их успешного лечения. Во-вторых, никаких различий в морфологии костных поражений, вызванных вакцинным и «естественными» штаммами микобактерий туберкулеза, найдено не было, как и не подтвердилась информативность иммуногистохимических методов верификации возбудителя.

Говоря о костных осложнениях вакцинации бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) нельзя обойти вниманием еще три аспекта проблемы:

1. Известна природная устойчивость вакцинного штамма микобактерий к пиразинамиду – следовательно, назначение этого препарата при вакцинальных остеомиелитах необосновано.
2. В последние пять лет количество таких осложнений вакцинации значительно уменьшилось, что, несомненно, связано с ужесточением требований к стандартизации числа бактериальных тел в используемой в Российской Федерации вакцине БЦЖ-М.
3. Благодаря открытию в 2002 г. селективного первичного иммунодефицита, тропного к микобактериозам [4], более понятными стали механизмы генерализованных осложнений вакцинации, а также течения туберкулеза на фоне иммунодефицитных состояний. Однако объяснение возникновения монофокальных (особенно удаленных от места введения вакцины) костных поражений иммунодефицитными состояниями, хотя и представляется логичным, не выглядит абсолютно убедительным.

Документы ВОЗ, а также подготовленные на их основе национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей существенно упростили формулировку диагноза и доказательство специфической этиологии поражения костей и суставов. Указано на возможность двух уровней формулирования такого заключения: 1) *диагноз установленный, но недоказанный*, и 2) *диагноз установленный и верифицированный*. При этом верифицированным, или доказанным, считается только диагноз, имеющий бактериологическое (молекулярно-генетическое или культуральное) подтверждение. Морфологическое заключение «туберкулез» не относит диагноз к верифицированным, как и отсутствие казеозного некроза не исключает туберкулез: гранулематозно-некротические процессы характерны для большой группы как инфекционных (прежде всего, микотических), так и ауто-воспалительных небактериальных остеомиелитов [5, 6]. Последним заболеваниям, имеющим сходные с костным туберкулезом лучевые проявления, особое внимание стало уделяться в последние пять лет. Кроме того, в условиях иммунодефицитных состояний (как первичных,

характерных для детей, так и вторичных, индуцированных циторедуктивной и иммуносупрессивной терапией) специфический процесс ввиду незаконченного фагоцитоза может протекать без формирования типичных туберкулезных гранулем.

В свою очередь, стандарты № 3 и № 4 документа ВОЗ «Tuberculosis: International standards for diagnosis, treatment and patients care (2014)» [7] однозначно указывают на следующее:

- специфический характер костного (в документе – внелегочного) поражения может быть доказан только на основании исследования материала, непосредственно полученного из очага поражения;
- иммунологические тесты *не должны* применяться как метод доказательства специфичности внелегочного процесса, т.к. невалидны для этой задачи.

С учетом этих стандартов следует еще раз уточнить, что диагноз костного туберкулеза, в том числе поствакцинального, не может быть ни подтвержден, ни опровергнут на основании кожных и IGRA-тестов. В случае отсутствия бактериологического подтверждения локального костного процесса результаты этих тестов могут использоваться только как дополнительные показатели в рамках диагностических правил для установления *недоказанных* туберкулезных поражений.

Вопрос постановки диагноза «костный туберкулез» при отсутствии бактериологического подтверждения приобретает особый интерес в плане дифференцировки заболеваний, сопровождающихся гранулематозно-некротическим воспалением, но не имеющих инфекционного генеза. Как отмечалось выше, небактериальные остеомиелиты имеют абсолютно схожую с туберкулезом лучевую и морфологическую картину. Вместе с тем данные остеомиелиты, по сути, относятся к «диагнозам исключения», устанавливаемым после «снятия» других этиологических диагнозов [8]. Важность четкого соблюдения означенных правил связана еще и с тем, что к наиболее эффективным для лечения небактериальных остеомиелитов относятся препараты группы селективных ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа [9], *абсолютно противопоказанные* при туберкулезной инфекции. Поэтому перед назначением такой терапии ревматологами (именно они обладают наибольшим опытом лечения небактериальных остеомиелитов) исключение скрытого или латентного туберкулеза становится новой, но обязательной функцией фтизиопедиатров.

Следует констатировать, что сегодня диагноз «костно-суставной туберкулез», установленный на основании клинических, лучевых и иммунологических данных – это лишь *вероятностное заключение*, требующее обязательного забора материала из патологического очага для бактериологического и, желательного, морфологического исследования. Оптимально, если данная процедура проводится малоинвазивно – путем закрытой трепанбиопсии, но, если это невозможно, должно осуществляться

открытое вмешательство, в том числе в объеме лечебно-диагностического [10]. Принципиальный вопрос: «В каком учреждении следует осуществлять такую манипуляцию, если желательнее, чтобы она проводилась максимально рано?» – имеет четкий ответ: «В учреждениях, во-первых, имеющих соответствующий опыт, и во-вторых – возможность быстрого контакта с компетентными (и достаточно оснащенными) бактериологическими и морфологическими лабораториями». При этом круг дифференциации туберкулезных поражений скелета у детей, помимо уже упомянутых небактериальных остеомиелитов, включает неспецифические бактериальные остеомиелиты, опухоли, дистрофические и метаболические процессы, болезни накопления и другую нозологию, с которой фтизиопедиатры ранее либо не сталкивались, либо не замечали, ограничивая свою задачу подтверждением или исключением туберкулеза. Сегодня число обследуемых в нашей клинике больных превышает число детей, у которых диагноз костно-суставного туберкулеза находит подтверждение, и увеличение этой диспропорции мы рассматриваем как положительный факт, отражающий сокращение диагностической паузы, обусловленной необоснованно длительным наблюдением за пациентами с костной патологией на местах.

В заключение необходимо остановиться на некоторых вопросах лечения детей, больных костно-суставным туберкулезом. Как уже отмечалось, при БЦЖ-поражениях пиразинамид неэффективен, а само требование ранней верификации костного туберкулеза заставляет рассматривать диагностику *ex juvantibus* (по динамике клинико-лучевых проявлений на фоне пробной терапии) как ошибочную. С другой стороны, механизмы костной деструкции позволяют обратить внимание на так называемую «терапию сопровождения». Мы не имеем опыта применения при костном туберкулезе препаратов, селективно тормозящих процессы разрушения (рассасывания) костей, которые широко используются в детской ревматологии [11] и которые, возможно, будут полезны в нашей практике.

Можно ли добиться излечения костного туберкулеза у детей без инвазивного вмешательства? С позиции инфекционной составляющей патологии ответ может быть положительным. Но тогда, какова же роль хирургического лечения? С точки зрения трактовки туберкулеза костей как первичного хронического остеомиелита следует считать, что радикальное удаление патологического очага способствует быстрейшему купированию процесса, вплоть до его полного прерывания, создает условия для остеорепарации и, соответственно, обеспечивает лучшие исходы лечения, снижая риск отдаленных ортопедических последствий.

Нельзя не упомянуть и устные мнения коллег, занимающихся сейчас лечением костно-суставного туберкулеза у детей в таких странах, как Бразилия, ЮАР и Китай: хирургическое вмешательство должно

осуществляться через 2–3 недели от начала системной терапии инфекции, за исключением случаев тяжелой сопутствующей специфической патологии – туберкулезного менингита или осложненного внутрилегочного процесса, когда вопрос об операции должен быть отложен до стабилизации очага наиболее тяжелого поражения. Это полностью согласуется с точкой зрения, которая более 30 лет назад была сформулирована и в стенах нашей клиники: хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза у детей должно быть максимально приближено к моменту установления диагноза, а послеоперационная химиотерапия – проводиться с учетом верификации патогенного штамма и его лекарственной чувствительности. Современные возможности реконструктивно-пластической хирургии костно-суставного аппарата, рутинно применяемые в Клинике детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, позволяют обеспечить и излечение патологического процесса, и коррекцию уже развившихся деформаций, и нормализовать рост костей с целью снижения риска отдаленных последствий перенесенного заболевания.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

- Hogan JI, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):369–82.
- Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2019;1:8–43. [Aksenova VA, Sterlikov SA, Belilovsky EM, Kazykina TN, Rusakova LI. Epidemiology of tuberculosis in children. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2019;1:8–43 (In Russ).]
- Huang C-Y, Chiu N-C, Chi H, Huang F-Y, Chang, P-H. Clinical manifestations, management, and outcomes of osteitis/osteomyelitis caused by *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin in children: Comparison by site(s) of affected bones. *J Pediatr.* 2018;207:97–102.
- Mortaz E. Role of pattern recognition receptors in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Int J Mycobacteriol.* 2015;4(1):66. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.11.046
- Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, Brause BD. Fungal musculoskeletal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(2):353–68.
- Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic non-bacterial osteomyelitis: A review. *Calcif Tissue Int.* 2018;104(5):544–53.
- TB CARE I. *International Standards for Tuberculosis Care.* 3<sup>rd</sup> ed. Hague: World Health Organization; 2014.
- Костик М.М., Копчак О.Л., Зорин В.И., Мушкин А.Ю. *Способ диагностики остеомиелита у детей.* Патент на изобретение РФ, 2019: № 2707400 С1. [Kostik MM, Kopchak OL, Zorin VI, Mushkin AYU. *Sposob diagnostiki osiomelita u detey.* Patent na izobretenie RF; 2019: No. 2707400 C1 (In Russ).]
- Костик М.М., Махова М.А., Малетин А.С., Козлова Д.И., Васильев Д.С., Хижа В.В. и др. Особенности цитокинового профиля у пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом: предварительные результаты пилотного контролируемого исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):49–59. [Kostok MM, Makhova MA, Maletin AS, Kozlova DI, Vasiliev DS, Khizha VV, et al. Features of the cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis: preliminary results of a pilot controlled study. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(3):49–59 (In Russ).]
- McNamara AL, Dickerson EC, Gomez-Hassan DM, Cinti SK, Srinivasan A. Yield of image-guided needle biopsy for infectious discitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(10):2021–7.
- Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Sifarakas A, et al. APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:223–33.

УДК 616-002.5-053.2:575.224.234:612.017.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

## Полиморфный вариант гена *IFNG* и уровень антиген-специфической продукции интерферона- $\gamma$ у детей

М.А. Плеханова<sup>1</sup>, А.П. Ткачук<sup>2</sup>, Ю.И. Пацула<sup>3</sup>, С.В. Смердин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия

**Цель:** оценка уровня продукции интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) после стимуляции специфическими антигенами при полиморфном варианте (Т-1488С) гена *IFNG* у детей. **Материал и методы.** С 2014 по 2018 гг. проведено проспективное поперечное исследование 169 детей до 18 лет, из них 81 – с туберкулезом, 72 – с латентной туберкулезной инфекцией и 16 – неинфицированных. **Результаты.** Установлено, что полиморфный вариант гена *IFNG* (Т-1488С) связан с туберкулезом, и его гетерозиготный генотип может рассматриваться в качестве маркера высокого риска заболевания. **Заключение.** Полиморфный вариант гена *IFNG* (Т-1488С) ассоциирован с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных специфических антигенов – по оценке уровня индуцированного ИФН- $\gamma$ , который снижался при гетерозиготном и гомозиготном генотипах по аллелю С. Наличие гомозиготного генотипа по аллелю Т ассоциировалось с высоким уровнем продукции ИФН- $\gamma$  после специфической стимуляции у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

**Ключевые слова:** туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, ген интерферона- $\gamma$ , специфический иммунный ответ, антигены микобактерии туберкулеза

Поступила в редакцию 29.12.2020 г. Получена после доработки 11.01.2021 г.

**Для цитирования:** Плеханова М.А., Ткачук А.П., Пацула Ю.И., Смердин С.В. Полиморфный вариант гена *IFNG* и уровень антиген-специфической продукции интерферона- $\gamma$  у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:28–33. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

**Для корреспонденции:** Плеханова Мария Александровна – д-р мед. наук, доцент, заместитель главного врача по научно-клинической работе Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера (127055, г. Москва, пл. Борьбы, 11/1); ORCID: 0000-0003-1687-7598; e-mail: dina-plus@mail.ru

## Polymorphic variant of the *IFNG*-gene and the level of antigen-specific production of interferon- $\gamma$ among children

М.А. Plekhanova,<sup>1</sup> А.П. Tkachuk,<sup>2</sup> U.I. Patsula,<sup>3</sup> S.V. Smerdin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia; <sup>2</sup> Federal Research Center of N.F. Gamalei

of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia

**Objective:** The assessment of the level of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) production after stimulation by specific antigens in case of a polymorphic variation of (T-1488C) *IFNG* gene among children. **Methods:** From 2014 to 2018 prospective cross-sectional study of 160 children under 18 years old was conducted. 81 of them had tuberculosis, 72 – latent tuberculosis infection and 16 – non-infected. **Results:** It was determined that polymorphic variation of (T-1488C) *IFNG* gene is connected with tuberculosis and its heterozygous genotype can be considered as a marker of a high risk of a disease. **Conclusions:** Polymorphic variation of (T-1488C) *IFNG* gene is associated with the different level of immune response against separate specific antigens – according to the assessment of the level of induced IFN- $\gamma$  which decreased in case of heterozygous and homozygous genotype for an allele C. The existence of homozygous genotype for an allele T was associated with the high level of IFN- $\gamma$  production after specific stimulation among the children having latent tuberculosis infection.

**Keywords:** tuberculosis, latent tuberculosis infection, interferon- $\gamma$  gene, specific immune response, antigens of tuberculosis mycobacterium

Received 29 December 2020; Revised 11 January 2021

**For citation:** Plekhanova MA, Tkachuk AP, Patsula UI, Smerdin SV. Polymorphic variant of the *IFNG*-gene and the level of antigen-specific production of interferon- $\gamma$  among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:28–33. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-28-33

Corresponding author: Maria A. Plekhanova, MD, PhD, associate professor, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (11/1 Borby Sq., Moscow, 127055, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1687-7598; e-mail: dina-plus@mail.ru

В защите организма человека от туберкулеза немаловажная роль может принадлежать генетическим факторам, в том числе регулируемыми иммунные механизмы [1–4]. В последние годы шел поиск генов, вызывающих нарушения при туберкулезе на уровне

врожденного и адаптивного иммунитета [5–10]. В формировании адекватного иммунного ответа против патогенов чрезвычайно важны межгенные и внутригенные взаимодействия, дестабилизация которых может приводить к неблагоприятным исходам заболеваний.

Прежде всего, это касается генов регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы воспалительной реакции: распознавание патогена, проведение внутриклеточного активационного сигнала и синтез медиаторов воспалительной реакции, в состав которых входят и цитокины [11]. Мутации генов некоторых цитокинов, играющих важную роль в механизмах иммунологической защиты против микобактерий, а также мутации генов, кодирующих рецепторы к этим цитокинам, могут иметь значение в формировании предрасположенности к туберкулезу. Большое внимание здесь уделяется изучению роли полиморфизмов гена *IFNG*, кодирующего выработку интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) [11, 12]. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о важности клеточного иммунитета и ИФН- $\gamma$  в базовой устойчивости организма к микобактериям, но полностью не раскрывают механизмы развития туберкулезной инфекции [8]. В этом контексте важна идентификация генетических факторов риска, например, полиморфных вариантов гена *IFNG* [7, 9], которая позволит приблизиться к расшифровке основ патогенеза данного инфекционного заболевания. Перспективным для оценки риска развития туберкулеза считается полиморфный вариант T-1488C гена *IFNG*, так как наличие данной мутации может сказываться на продукции регуляторного белка [5].

Цель настоящей работы: оценка уровня продукции ИФН- $\gamma$  после стимуляции специфическими антигенами при полиморфном варианте (T-1488C) гена *IFNG* у детей.

---

#### Материал и методы

---

Проспективное поперечное исследование выполнено с 2014 по 2018 гг. на базах Специализированной детской туберкулезной клинической больницы, Клинического противотуберкулезного диспансера и Городской детской клинической больницы № 2 им. В.П. Бисяриной г. Омска. Иммунологические и молекулярно-генетические исследования проведены в Омском научно-исследовательском институте природно-очаговых инфекций. Дизайн работы одобрен этическим комитетом ОмГМА (протокол № 51 от 10.10.2012 г.). От родителей или законных представителей детей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В нем приняли участие 169 детей в возрасте до 18 лет, из них 81 – с туберкулезом (1-я группа), 72 – с латентной туберкулезной инфекцией (2-я группа), и 16 – неинфицированных микобактериями (3-я группа, контроль). Во всех случаях проводилась комплексная оценка состояния здоровья. Обследование включало стандартные общеклинические, клиничко-рентгенологические и лабораторные методы согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. и клиническим рекомендациям по латентной туберкулезной инфекции [13]. Оценку чувствительности к туберкулину (ППД-Л) по

пробе Манту с двумя туберкулиновыми единицами и к препарату «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный, CFP10-ESAT6, 0,2 мкг) проводили в динамике и на момент включения в исследование. Вакцинацию БЦЖ или БЦЖ-М оценивали, как результативную при наличии рубца размером 4 мм и более и поствакцинальной аллергии.

Определение уровня ИФН- $\gamma$ , спонтанного и стимулированного специфическими антигенами, в цельной крови [14] проводили во всех случаях. Для количественной оценки использовали тест-системы для иммуноферментного анализа, предназначенные для детекции ИФН- $\gamma$  в супернатантах (производитель «Вектор-Бест», Россия). Результат оценивали в абсолютных величинах (пг/мл) и по индексу стимуляции. Всем детям провели молекулярно-генетические исследования: выделение ДНК и генотипирование полиморфных маркеров T-1488C гена *IFNG* (rs2069705). ДНК выделяли из периферической крови согласно инструкции набора «ДНК-кровь» с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Использовали наборы для полимеразной цепной реакции в модификации FLASH (производитель «ТестГен», Россия) и амплификатор iQ5 (производитель BioRad, США). Во всех случаях частота встречаемости генотипа T-1488C полиморфного варианта гена *IFNG* среди детей Омской области при оценке равновесия по закону Харди-Вайнберга соответствовала ожидаемой.

Для статистической обработки полученных данных применялись методы статистического анализа посредством пакета программ OpenEpi 3, Statistica 6 и StatPlusPro 5.9.8. При нормальном распределении переменных определяли средние, их стандартные ошибки и 95 %-ный доверительный интервал (95 % ДИ), при распределении, отличном от нормального – медиану (Me), верхний и нижний квартили ( $Q_{25}$  и  $Q_{75}$ ). Достоверность различий при нормальном распределении оценивали по критерию Стьюдента и по критериям для множественных сравнений. Использовали однофакторный дисперсионный анализ и непараметрические критерии Манна-Уитни (U), Краскела-Уоллиса (H), Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью подсчета коэффициента корреляции Спирмена. Для классификации информации при формировании групп по качественному и количественному сходству применяли кластерный анализ. Оценивали чувствительность и специфичность диагностических тестов с 95 % ДИ, а также риски (коэффициент риска) и отношение шансов (ОШ).

---

#### Результаты исследования

---

В ходе анализа распределения генотипов полиморфного гена *IFNG* среди детей, больных туберкулезом (1-я группа), и здоровых (2-я и 3-я группы) была установлена связь с этой инфекцией гетерозиготного

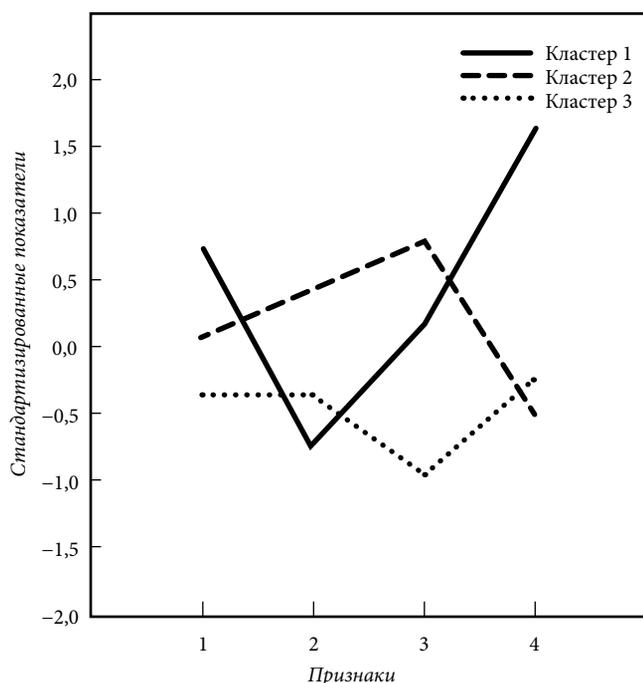


Рис. 1. Кластерный анализ результативности вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *IFNG* у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции.

Признаки: 1 – результативность вакцинации (0 – мало- или неэффективная, 1 – эффективная); 2 – возраст от 2 до 11 лет; 3 – генотип (1 – ТС, 2 – ТТ, 3 – СС); 4 – уровень ИФН- $\gamma$ , индуцированный СFP32В.

генотипа: ОШ=1,885 (95 % ДИ: 1,019–3,487,  $p=0,022$ ). Для оценки значимости гетерозиготности в развитии инфекции был рассчитан показатель относительного риска у носителей данного генотипа – 1,688 (95 % ДИ: 1,218–2,339), ОШ=4,667 (95 % ДИ: 1,236–17,62,  $p=0,008$ ). Уточняя взаимосвязь генотипов с заболеванием, провели сравнение результатов у детей, не инфицированных микобактериями туберкулеза (3-я группа), и при этом обнаружили достоверные различия как по гетерозиготному, так и по гомозиготному генотипу по аллелю Т полиморфного участка гена:  $\chi^2=5,887$  ( $p=0,008$ ) и  $\chi^2=4,689$  ( $p=0,015$ ), соответственно.

Считается, что среди детей с латентной туберкулезной инфекцией в течение первого года инфицирования в 5 % случаев возникает туберкулез [15]. На нашем материале риск заболеть составил 51,33 % (ОШ=1,574, 95 % ДИ: 0,687–3,607). При этом предотвратить развитие туберкулеза среди детей с высоким риском заболевания (гетерозиготный генотип) возможно в 18,9 % случаев (а с учетом верхнего уровня 95 % ДИ – до 43,7 % случаев).

Учитывая полученные результаты, указывающие на то, что полиморфный вариант гена *IFNG* оказывает влияние на адаптивный иммунитет к туберкулезной инфекции, были проведены исследования для оценки взаимосвязи результативности вакцинации против туберкулеза у детей с различными генотипами: определили частоту встречаемости генотипов полиморфного варианта Т-1488С гена *IFNG* у детей,

вакцинированных БЦЖ или БЦЖ-М, в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. Установлено, что наиболее значимым для риска низкой результативности вакцинации был гетерозиготный генотип: риск мало- или неэффективной вакцинации составил 59,4 % (95 % ДИ: 42,2–74,6 %). Среди детей, инфицированных микобактериями туберкулеза в раннем возрасте, был выделен еще один генотип полиморфного гена *IFNG*, обуславливающий низкую результативность вакцинации – гомозиготность по аллелю С с ОШ=2 (95 % ДИ: 0,500–7,996). Для уточнения связи вакцинации против туберкулеза и генетических показателей риска провели кластерный анализ, было сформировано три кластера. Первый характеризовался высокой результативностью вакцинации и был ассоциирован с гомозиготным генотипом по аллелю Т, высоким уровнем продукции ИФН- $\gamma$ , индуцированного специфическим антигеном СFP32В. Второй и третий кластеры отличались низкой результативностью вакцинации, которая была связана со снижением продукции индуцированного ИФН- $\gamma$  и генотипами ТС и СС полиморфного варианта гена *IFNG* (рис. 1). Дисперсионный анализ показал, что все признаки вносили значимый вклад в формирование поствакцинального иммунитета: ТТ генотип –  $F=24,368$  ( $p=0,000001$ ), высокий уровень продукции ИФН- $\gamma$ , индуцированный СFP32В –  $F=21,128$  ( $p=0,000004$ ), ранний возраст детей –  $F=3,87$  ( $p=0,034$ ).

Для проверки связи полиморфного варианта гена *IFNG* (Т-1488С) с интенсивностью продукции его цитокина проведена оценка спонтанного уровня ИФН- $\gamma$  независимо от стадии туберкулезной инфекции. Установлено, что уровень спонтанной продукции этого интерферона не зависел от типа полиморфного гена *IFNG* ( $H=0,039$ ,  $p=0,983$ ).

С целью выявления связи генотипов полиморфного варианта Т-1488С гена *IFNG* с уровнем продукции ИФН- $\gamma$  после стимуляции специфическими антигенами (СFP32В, Rv2660с, ESAT6, Ag85a, ESAT6-CFP10) и туберкулиновой реактивностью при развитии туберкулеза провели оценку уровня индуцированного ИФН- $\gamma$  в 1-й и 2-й группах детей в зависимости от генотипов (таб.).

Оценивая взаимосвязь генотипов с интенсивностью иммунологических реакций при развитии туберкулезной инфекции, мы отметили значимые различия в формировании ответа между детьми с латентной туберкулезной инфекцией и с клинически манифестным заболеванием:  $H_{\text{ПНД-Л}}=16,548$  ( $p=0,005$ ),  $H_{\text{СFP32В}}=14,698$  ( $p=0,012$ ),  $H_{\text{Rv2660с}}=16,923$  ( $p=0,005$ ),  $H_{\text{ESAT6}}=13,24$  ( $p=0,021$ ),  $H_{\text{Ag85a}}=12,682$  ( $p=0,027$ ),  $H_{\text{ESAT6-CFP10}}=67,165$  ( $p=0,000$ ). Так, при развитии туберкулеза продукция цитокина у лиц с гомозиготным по аллелю С генотипом и с гетерозиготным генотипом снижалась. При латентной инфекции, несмотря на тенденцию к снижению уровня индуцированного ИФН- $\gamma$  при гомозиготном по аллелю С генотипе, значимых различий установлено не было. Связи генотипов с туберкулиновой

Таблица

Уровень продукции индуцированного ИФН-γ в цельной крови в зависимости от генотипов полиморфного варианта T-1488C гена IFNG у детей с туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией

Антиген	Уровень ИФН-γ (пг/мл) в 1-й группе, генотипы						H*	Уровень ИФН-γ (пг/мл) во 2-й группе, генотипы						H*
	ТТ (n=23)		ТС (n=42)		СС (n=16)			ТТ (n=24)		ТС (n=29)		СС (n=19)		
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>		Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
ППД-Л	1478,7	799-1297	1001,6	698-1200	1239,9	537,5-1250,5	5,874 (p=0,053)	915,4	206,5-1155	857,8	234-1151	694,5	256-387	0,106 (p=0,948)
CFP32B	121,2	22-147	69,8	10,2-68	59,2	17,4-70,5	7,030 (p=0,030)	172,5	53-236	172,0	13,8-277	89,3	11,7-77	5,075 (p=0,079)
Rv2660c	150,9	45-222	102,6	12,2-83	147,7	25-117	8,878 (p=0,012)	229,3	52-330	262,2	37,7-326,5	122,0	67-132	2,715 (p=0,257)
ESAT6	132,1	25-216	101,5	10,9-57,4	85,1	22,5-126	8,462 (p=0,015)	163,2	37,7-245,5	193,6	15-190	159,6	17,5-76	3,392 (p=0,183)
Ag85a	123,9	14,3-132	65,0	0,2-40	42,1	1,1-46	8,125 (p=0,017)	165,2	17,5-216	179,4	10,5-154	83,4	11,5-220	0,858 (p=0,651)
ESAT6-CFP10	667,9	213-1265	440,4	139-761	379,4	123,5-305	3,102 (p=0,212)	119,5	9,6-127	105,1	9,3-146	30,4	7,9-15	3,340 (p=0,188)

\* Критерий Краскала-Уоллиса.

реактивностью (чувствительностью) у детей ни в тестах *in vivo*, ни в тестах *in vitro* установлено не было, как на стадии латентной инфекции ( $H_{in vivo}=1,590, p=0,452$ ;  $H_{in vitro}=0,106, p=0,948$ ), так и на стадии заболевания ( $H_{in vivo}=1,062, p=0,588$ ;  $H_{in vitro}=5,874, p=0,053$ ).

Кластерный анализ показателей у представителей 1-й и 2-й групп позволил в зависимости от генотипов полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* и уровня продукции ИФН-γ выделить три кластера наблюдений.

Первый и третий кластеры формировали признаки, которые характеризовали ситуацию при развитии туберкулеза. Первый вариант был связан с гомозиготным по аллелю С генотипом полиморфного варианта гена и со снижением уровня продукции ИФН-γ при стимуляции белками ранней стадии туберкулезной инфекции (CFP32B, Rv2660c, ESAT6, Ag85a) при сохранении более выраженного ответа на гибридный белок ESAT6-CFP10, чем в третьем кластере. Третий вариант был связан с гетерозиготным генотипом и снижением ответа на белки ранней стадии туберкулезной инфекции при сохранении менее выраженной реакции на ESAT6-CFP10. Второй кластер формировали признаки, которые характеризовали ситуацию при латентной туберкулезной инфекции: для нее было характерно наличие гомозиготного по аллелю Т генотипа и высокий уровень продукции ИФН-γ на стимуляцию белками ранней стадии туберкулезной инфекции при низком ответе на гибридный белок (рис. 2).

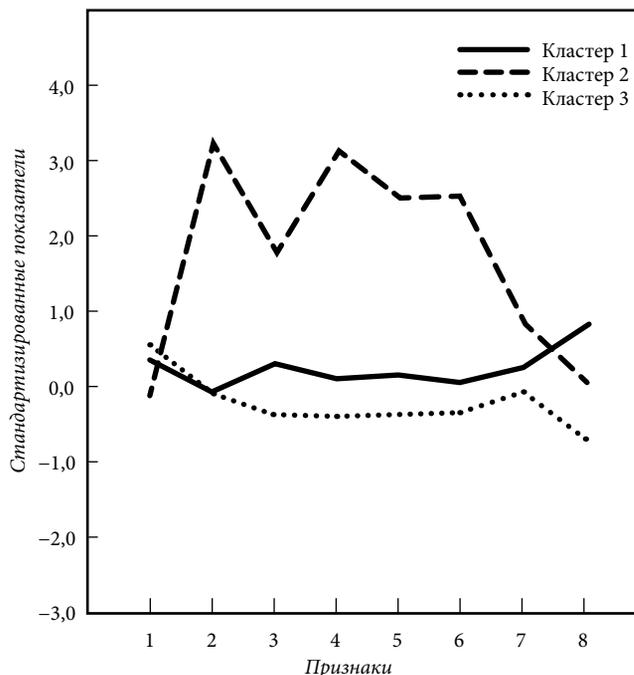


Рис. 2. Кластерный анализ уровня ИФН-γ, индуцированного специфическими антигенами (индекс стимуляции – и.с.), в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *IFNG* у детей с туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией. Признаки: 1 – группы (туберкулез – 3, латентная туберкулезная инфекция – 2); 2 – уровень ИФН-γ, индуцированный ППД-Л, и.с.; 3 – уровень ИФН-γ, индуцированный CFP32B, и.с.; 4 – уровень ИФН-γ, индуцированный Rv2660c, и.с.; 5 – уровень ИФН-γ, индуцированный ESAT6, и.с.; 6 – уровень ИФН-γ, индуцированный Ag85a, и.с.; 7 – уровень ИФН-γ, индуцированный ESAT6-CFP10, и.с.; 8 – генотип: 1 – ТС, 2 – ТТ, 3 – СС.

Дисперсионный анализ показал значимый вклад следующих признаков в развитие туберкулезной инфекции: генотипов полиморфного гена *IFNG* (T-1488C) –  $F=77,874$  ( $p=0,000$ ), туберкулина –  $F=73,445$  ( $p=0,000$ ) и белков ранней стадии туберкулезной инфекции: Rv2660c –  $F=102,137$  ( $p=0,000$ ), Ag85a –  $F=69,722$  ( $p=0,000$ ), ESAT6 –  $F=46,857$  ( $p=0,000$ ), CFP32B –  $F=24,065$  ( $p=0,000$ ). Менее значимый вклад вносил гибридный белок ESAT6-CFP10 –  $F=3,676$  ( $p=0,028$ ).

#### Обсуждение полученных данных

Известно, что до развития манифестного заболевания туберкулезная инфекция длительное время протекает бессимптомно, и ее можно выявить только с помощью иммунологического тестирования [9]. При этом не исключена роль в формировании определенных фенотипов иммунного ответа на туберкулезную инфекцию и генетических факторов [7]. Учитывая, что ИФН- $\gamma$  – один из ключевых цитокинов иммунного ответа, связанных с туберкулезной инфекцией, мы посчитали необходимым обратить внимание на ген, регулирующий его продукцию [5]. Необходимо подчеркнуть, что публикаций по исследованию данного полиморфизма у детей с туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией на момент планирования настоящего исследования найдено не было. При оценке функциональной значимости полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) в механизмах иммунологической защиты против микобактерий было установлено, что маркером высокого риска возникновения туберкулеза служит гетерозиготный генотип. По нашим данным, гомозиготный по аллелю Т генотип связан с протективным противотуберкулезным иммунитетом, а гетерозиготный и гомозиготный по аллелю С генотипы полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) можно рассматривать в качестве дополнительного фактора снижения защитного уровня специфического иммунитета.

Полученные нами результаты по оценке значимости полиморфизма гена *IFNG* для туберкулезной инфекции позволили установить, что гетерозиготный генотип полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* определялся и у части детей с латентной туберкулезной инфекцией (40,3 %). Возможно отсутствие факторов риска заболевания, влияющих на эпигенетические процессы, могли бы объяснить факт отсутствия туберкулеза у данных пациентов. Рассчитанный предотвращенный риск развития заболевания у детей с латентной туберкулезной инфекцией может быть реализован в 43,7 % случаев. Этот факт может служить важным аргументом для обоснования профилактических мероприятий среди детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, в том числе для профилактической противотуберкулезной терапии.

Оценивая результативность вакцинации (важной составляющей противотуберкулезного иммунитета у детей раннего возраста) и ее связь с мутацией изучаемого

гена, мы подтвердили протективное действие генотипа ТТ, а гетерозиготный генотип полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска низкой результативности вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М (рис. 1).

Проведенное исследование позволило установить связь генотипов полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG* с уровнем продукции ИФН- $\gamma$  после стимуляции специфическими антигенами (CFP32B, Rv2660c, ESAT6, Ag85a, ESAT6-CFP10). Впервые было определено, что полиморфизм этого гена ассоциирован с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных антигенов микобактерий (табл.). Так, при формировании заболевания у детей гетерозиготный генотип был связан с низким уровнем индуцированного ИФН- $\gamma$ , что обуславливало развитие туберкулеза. Наличие гомозиготного генотипа по аллелю Т ассоциировалось с высоким уровнем продукции ИФН- $\gamma$  после специфической стимуляции, что также подтверждало протективную роль генотипа ТТ, а связанные с ним выраженные реакции на специфические антигены могли свидетельствовать о формировании адекватного противои инфекционного иммунитета.

Таким образом, можно утверждать, что выделен еще один генетический маркер развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Определена связь гетерозиготного и гомозиготного по аллелю С генотипов при полиморфном варианте гена *IFNG* (T-1488C) со снижением продукции ИФН- $\gamma$  и развитием манифестной инфекции, а гомозиготного генотипа по аллелю Т – с высоким уровнем продукции ИФН- $\gamma$  на стимуляцию белками ранней стадии туберкулеза и с развитием латентной инфекции.

#### Заключение

Оценивая функциональную значимость полиморфного варианта гена *IFNG* (T-1488C) в механизмах иммунологической защиты против микобактерий и определении предрасположенности к туберкулезу, мы установили, что маркером высокого риска развития туберкулеза у детей можно считать гетерозиготный генотип полиморфного варианта T-1488C гена *IFNG*. Определено, что данный полиморфный вариант гена ассоциирован с различной выраженностью иммунного ответа против отдельных специфических антигенов при оценке уровня индуцированного ИФН- $\gamma$ , который снижался при гетерозиготном генотипе у детей, больных туберкулезом. А наличие гомозиготного по аллелю Т генотипа ассоциировалось с высоким уровнем продукции ИФН- $\gamma$  после специфической стимуляции у детей с латентной туберкулезной инфекцией, что могло свидетельствовать о его протективной роли.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

## Литература/References

1. Majorov KB, Eruslanov EB, Rubakova EI, Kondratieva TK, Apt AS. Analysis of cellular phenotypes that mediate genetic resistance to tuberculosis using a radiation bone marrow chimera approach. *Infect Immunity*. 2005;73(9):6174–8.
2. Delbridge LM, O’Riordan MX. Innate recognition of intracellular bacteria. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(1):10–6.
3. Greenberg S, Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 2002;14(1):136–45.
4. Van den Bergl TK, Yoder JA, Litman GW. On the origins of adaptive immunity: innate immune receptors join the tale. *Trends Immunol*. 2004;25(1):11–6.
5. Ожегова Д.С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. [Ozhegova DS. *Funkcionalnaya variabelnost genov podverzhennosti infekcionnym zabolevaniyam*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk; 2009 (In Russ).]
6. Hasan Z, Jamil B, Ashraf M, Islam M, Dojki M, Irfan M, et al. Differential live Mycobacterium tuberculosis, M. bovis BCG-, recombinant ESAT6-, and culture filtrate protein 10-induced immunity in tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2009; 16(7):991–8.
7. Baghdadi JEI, Grant AV, Sabri A, Azbaoui SEI, Zaidi H, Cobat A, et al. Génétique humaine de la tuberculose. *Pathologie-biologie (Paris)*. 2013;61(1):11–6.
8. Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA, Casanova JL, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road [Electronic resource]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2014;369(1645). doi: 10.1098/rstb.2013.0428
9. Cliff JM, Kaufmann SH, McShane H, van Helden P, O’Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol Rev*. 2015;264(1):88–102.
10. Alcaïs A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL. Tuberculosis in children and adults: Two distinct genetic diseases. *J Exp Med*. 2005;202(12):1617–21.
11. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2005;4(1):3–10. [Simbircev AS, Gromova AYU. *Funkcionalnyj polimorfizm genov reguljatornyh molekul vospaleniya*. *Citokiny i vospaleniya*. 2005;4(1):3–10 (In Russ).]
12. Pereira CB, Palaci M, Leite OH, Duarte AJ, Benard G. Monocyte cytokine secretion in patients with pulmonary tuberculosis differs from that of healthy infected subjects and correlates with clinical manifestations. *Microb Infect*. 2004;6:25–33.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: Здоровье человека, 2015. [Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu latentnoj tuberkuleznoj infekcii u detej. Moscow: Zdorovye cheloveka; 2015 (In Russ).]
14. Патент РФ на изобретение № 2586279 от 10.06.2016 г. Бюл. № 16. Плеханова М.А., Пацула Ю.И., Аксенова В.А., Кривцова Л.А., Лунин В.Г., Ткачук А.П., Гинцбург А.Л. Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков. [Patent RF na izobretenie No. 2586279, 10.06.2016. Byul. No. 16. Plekhanova MA, Pacula YUI, Aksenova VA, Krivcova LA, Lunin VG, Tkachuk AP, Gincburg AL. Sposob ocenki aktivnosti tuberkuleznoj infekcii u detej i podrostkov (In Russ).] URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2586279> (Accessed 31 October 2019).
15. *Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management* [Electronic resource]. World Health Organization. 2018. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf?jsessionid=6D1BB246312B378ACFEBF9BFFAFEB0ED?sequence=1> (Accessed 18 May 2018).

УДК 616-002.77-053.2-06:616-002.5-085.28-084

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-34-36

## Эффективность превентивной противотуберкулезной терапии у детей с аутоиммунными системными заболеваниями

А.В. Казаков<sup>1-3</sup>, Е.К. Дементьева<sup>1</sup>, Н.И. Клевно<sup>1,2</sup>, А.Д. Пахлавонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия; <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

**Цель:** оценить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, получающих иммуносупрессивные препараты. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с участием 59 детей в возрасте до 17 лет, получавших лечение по поводу ревматических заболеваний в профильном медучреждении и направленных на консультацию к фтизиатру в связи с высоким риском развития туберкулеза. С помощью алгоритма действий врача по результатам скрининга определялись показания к назначению превентивной противотуберкулезной терапии. В дальнейшем, у этих детей оценивалась частота развития активного туберкулеза. **Результаты.** У детей, получавших иммуносупрессивные препараты показана высокая эффективность профилактических противотуберкулезных мероприятий: у всех пациентов за два года наблюдения активного туберкулеза не выявлено. **Заключение.** Профилактические противотуберкулезные мероприятия, разработанные для детей, получающих иммуносупрессивные препараты, позволяют значительно снизить риск активного туберкулезного процесса.

**Ключевые слова:** туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, аутоиммунные системные заболевания, генно-инженерные биологические препараты

Поступила в редакцию 15.12.2020 г. Получена после доработки 30.12.2020 г.

**Для цитирования:** Казаков А.В., Дементьева Е.К., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д. Эффективность превентивной противотуберкулезной терапии у детей с аутоиммунными системными заболеваниями. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:34–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-34-36

**Для корреспонденции:** Казаков Алексей Владимирович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4/2); ORCID: 0000-0003-2367-545X; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

## The effectiveness of preventive anti-tuberculosis therapy for children with autoimmune systemic diseases

A.V. Kazakov,<sup>1-3</sup> E.K. Dementieva,<sup>1</sup> N.I. Klevno,<sup>1,2</sup> A.D. Pakhlavonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

**Objective:** To estimate the effectiveness of the preventive tuberculosis treatment among children having autoimmune systemic diseases who get immunosuppressive therapy. **Methods:** A cohort study of 59 participants under 17 years old was conducted. They got treatment for their rheumatic diseases in specialized medical institutions and were sent for phthisiatrician consultation because of the high risk of tuberculosis progression. Thanks to the doctor's scheme of actions and according to the screening results the preventive anti tuberculosis therapy was prescribed. Then the frequency of active tuberculosis progression was estimated. **Results:** There is a high level of effectiveness of the preventive anti-tuberculosis measures among children who get immunosuppressive therapy: there were no cases of active tuberculosis. **Conclusions:** Preventive anti-tuberculosis measures developed for children getting immunosuppressive drugs allow reducing the risk of active tuberculosis progression significantly.

**Keywords:** tuberculosis, latent tuberculosis infection, autoimmune systemic diseases, genetically engineered biologic drugs

Received 15 December 2020; Revised 30 December 2020

**For citation:** Kazakov AV, Dementieva EK, Klevno NI, Pakhlavonova AD. The effectiveness of preventive anti-tuberculosis therapy for children with autoimmune systemic diseases. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:34–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-34-36

**Corresponding author:** Alexey V. Kazakov, MD, PhD, senior researcher, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4/2 Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2367-545X; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Туберкулез (ТБ) по-прежнему остается заболеванием, которое входит в Топ-10 рейтинга причин смерти во всем мире и считается лидером среди причин смерти от инфекционных заболеваний, что определяет его как одну из глобальных проблем здравоохранения [1]. Высокий уровень инфицированности населения способствует тому, что вероятность заболевания ТБ

остается на достаточно высоком уровне [1, 2]. В разных странах от 3 до 25 % новых случаев ТБ регистрируется до 15-летнего возраста [1]. У детей с ревматическими болезнями, которые получают иммуносупрессивную терапию, в том числе генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), риск возникновения активного ТБ повышается [3–8]. Для здоровых детей используются

общепринятые методы выявления ТБ: туберкулинодиагностика в возрасте до 7 лет и проба с туберкулезным рекомбинантным аллергеном с 8-летнего возраста [9, 10]. В группах высокого риска, к которым относятся пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, эффект превентивного противотуберкулезного лечения часто оказывается недостаточным [8], что диктует необходимость индивидуального подхода с применением комплексного алгоритма обследования.

Цель исследования: оценить эффективность превентивного противотуберкулезного лечения у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, получающих иммуносупрессивные препараты.

#### Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование 59 детей в возрасте до 17 лет, получавших лечение по поводу ревматических заболеваний и направленных на консультацию в НМИЦ здоровья детей с января по сентябрь 2018 г. Факт развития/неразвития туберкулезного процесса у этих пациентов отслеживался на протяжении двух лет (по сентябрь 2020 г.). Объектом исследования служила медицинская карта стационарного больного. Родители (законные представители) детей давали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях.

В зависимости от результата пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном или интерферонового теста часть детей получала превентивное лечение: два противотуберкулезных препарата в течение 3–6 месяцев. Повторное комплексное обследование проводилось два раза в год и включало компьютерную томографию органов грудной клетки. При наличии положительных результатов реакции Манту, отрицательных результатов пробы с «Диаскинтестом» и при отсутствии изменений в легких выставлялся диагноз: «Инфицирован микобактериями туберкулеза». При положительной пробе с «Диаскинтестом» и отсутствии изменений в легких при лучевых методах исследования верифицировалась латентная туберкулезная инфекция. Диагноз активного ТБ определялся результатами иммунологических проб и соответствующей рентгенологической картиной.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Выполнялись обработка вариационных рядов, вычисление выборочной средней. Пороговый уровень статистической значимости принимался за 0,05. Достоверность различий оценивали по критерию Пирсона ( $\chi^2$ ).

#### Результаты исследования

На момент назначения иммуносупрессивной терапии большинство детей были инфицированы *Mycobacteria tuberculosis*. Проба Манту оказалась положительной у 36 пациентов (61%), сомнительной – у 3 (5%),

отрицательной – у 10 (17%). Еще в 10 случаях получить данные о пробе не представлялось возможным из-за медицинского отвода. Проба с туберкулезным рекомбинантным аллергеном у 44 детей (75%) была отрицательной, у 2 (3%) – сомнительной, и у 6 (10%) – положительной. В 7 случаях (12%) актуальных данных не было. При сомнительной и положительной пробах с туберкулезным рекомбинантным аллергеном устанавливался диагноз латентная туберкулезная инфекция, что определяло 6-месячный курс превентивного лечения. Последнее не назначалось, если пациент уже получал 3- или 6-месячный курс противотуберкулезной терапии в течение ближайших двух лет. Для определения показаний к превентивной терапии использовался разработанный нами алгоритм (рис.).

Большинство детей, как среди получавших превентивную противотуберкулезную терапию, так и среди тех, кому она не была назначена, страдали ювенильным ревматоидным артритом. Кроме того, превентивную терапию получали два пациента с нефротическим синдромом и по одному – с болезнью Крона, болезнью Пертеса, периодической болезнью и геморрагическим васкулитом. В группе не получавших превентивную терапию были два ребенка с псориазом, по одному – с системной склеродермией, болезнью Шейермана и хронической болезнью почек (атипичный гемолитико-уремический синдром). По полу, возрасту и основной нозологической структуре представители обеих групп были сопоставимы (табл.).

Треть детей по поводу основной патологии принимали ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб) – семь человек, моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (абатацепт) – два человека, моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) – четыре человека, моноклональные антитела к интерлейкину-6 (тоцилизумаб) – шесть человек, моноклональные антитела к интерлейкину-1

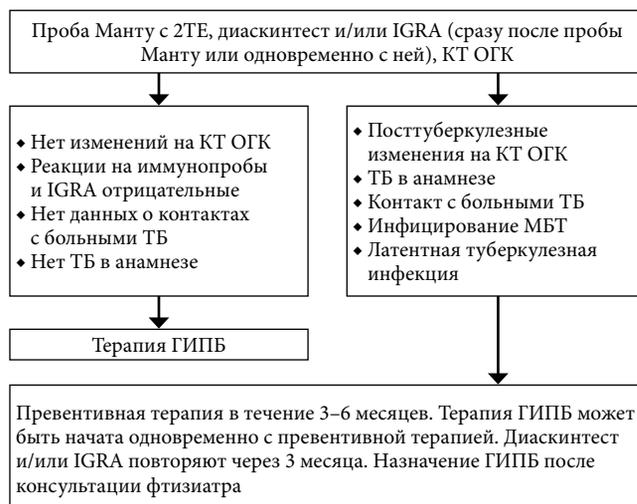


Рис. Алгоритм действий врача по результатам скрининга на латентный туберкулез перед началом терапии ГИБП [8]: КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, МБТ – микобактерии туберкулеза, ТЕ – туберкулиновая единица, IGRA – interferon-gamma release assay (интерфероновый тест на туберкулез).

Таблица

Характеристика пациентов, получавших и не получавших превентивную противотуберкулезную терапию (ПТТ+/-)

Показатель*	ПТТ+		ПТТ-		p	
	абс.	%	абс.	%		
Мужской пол	16	43,0	10	45,5	0,859	
Возраст до 7 лет	6	16,2	4	18,2	0,186 (df=3)	
Возраст 7–11 лет	14	73,0	8	36,4		
Возраст 12–14 лет	2	5,4	5	22,7		
Возраст 14–17 лет	15	40,5	5	22,7		
Основное заболевание	ЮРА	27	73,0	13	59,1	0,250 (df=6)
	НС	2	5,4	–	–	
	НЯК	3	8,1	2	9,1	
	Псориаз	–	–	2	9,1	
	ССД	–	–	1	4,5	
	БК	1	2,7	–	–	
	Редкие нозологии	4	10,8	4	18,2	
Всего:	37	100,0	22	100,0	–	

\* БК – болезнь Крона, НС – нефротический синдром, НЯК – неспецифический язвенный колит, ССД – системная склеродермия, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит.

(канакимумаб) – один человек. Остальные дети получали иммуносупрессивные препараты (метотрексат, пентасу, сульфасалазин, циклофосфан и др.) и глюкокортикостероиды.

После обследования, учитывая дополнительные факторы риска ТБ, 37 пациентам была назначена профилактическая терапия: изониазид 10 мг/кг в сутки и пиразинамид 20 мг/кг в сутки. 6-месячный курс прошли четыре, 3-месячный – 33 человека. Остальным детям противотуберкулезная терапия не проводилась: 19 человек на момент консультации не нуждались в профилактике и три получали профилактическое лечение ранее. В обеих группах пациентов, получавших и не получавших превентивную терапию, в течение последующего года случаев ТБ не зарегистрировано.

#### Обсуждение полученных данных

Большинство детей, принимавших иммуносупрессивные препараты по поводу основного заболевания (61%), были инфицированы микобактериями ТБ. Следует напомнить, что в 17% случаев проба Манту из-за противопоказаний не выполнялась. Полученные данные позволяют сделать вывод, что инфицированность возбудителями ТБ в популяции может быть значительно выше, чем представляется по данным литературы [1], что определяет актуальность дальнейших исследований данной проблемы. Латентная туберкулезная инфекция на нашем материале была диагностирована у восьми пациентов (13%), из которых четыре ранее проходили превентивное лечение. Это подчеркивает необходимость фтизиатрической настороженности у врачей, которые лечат детей и подростков с аутоиммунными системными заболеваниями.

Отсутствие случаев активного ТБ среди контингента обследованных детей, указывает на то, что

разработанный нами алгоритм может быть рекомендован в качестве инструмента снижения риска активации туберкулезной инфекции на фоне терапии иммуносупрессивными препаратами.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. *Global tuberculosis report 2020*. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (Accessed 20 December 2020).
2. *Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции*, 2020. [Updated consolidated guidelines for the programmatic management of latent tuberculosis infection; 2020 (In Russ).] URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> (Accessed 20 December 2020).
3. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):19–27.
4. Singh JA, Cameron C, Noorbalooshi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
5. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87.
6. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(2):50–5. [Santalova GV, Borodulina EA, Kudlay DA, Badaeva DS, Borodulin BE, Gasilina ES. Rheumatic diseases and tuberculosis infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):50–5 (In Russ).]
7. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогоцкая Л. В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;6:42–50 [Borisov SE, Lukina GV, Slogotskaya LV. Screening and monitoring of tuberculosis infection in rheumatological patients receiving genetically engineered biological drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;6:42–50 (In Russ).]
8. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Севостьянова Т.А., Дементьева Е.К. Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(5):346–51 [Aksenova VA, Klevno NI, Kazakov AV, Kudlay DA, Sevostyanova TA, Dementieva EK. Preventive TB treatment reduces the risk of developing local forms of tuberculosis in children receiving immunosuppressive therapy: a retrospective cohort study. *Questions of Modern Pediatrics*. 2020;19(5):346–51 (In Russ).]
9. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Медников Б.Л. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;2:11–6. [Kiselev VI, Baranovsky PM, Rudykh IV, Shuster AM, Martyanov VA, Mednikov BL, et al. Clinical studies of a new skin test “Diaskintest” for the diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;2:11–6 (In Russ).]
10. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Respir J*. 2012;40(S56):416.

УДК 616-002.5-053.2/6-036.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-37-41

## Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях

Г.Г. Попкова, С.В. Смердин, М.А. Плеханова

Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия

**Цель:** оценка эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях. **Материал и методы.** Проанализированы эпидемиологические показатели по туберкулезу в Московской области за 2014–2019 гг. по основным формам федерального статистического наблюдения. **Результаты.** Среди детей и подростков Московской области отмечено снижение показателей заболеваемости туберкулезом. Увеличение охвата населения профилактическими осмотрами в 1,6 раза при выявлении туберкулеза позволило своевременно провести профилактические мероприятия и снизить заболеваемость детей и подростков, проживающих в бациллярных очагах в 11,8 раза. Повышение эффективности профилактических мероприятий обусловлено также внедрением пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном, что увеличило приверженность родителей к профилактическому лечению детей и подростков до 92,9%. **Заключение.** В условиях снижения заболеваемости туберкулезом сохранили значимость раннее и своевременное выявление этого заболевания и работа в очагах туберкулезной инфекции. Высокие риски развития туберкулеза у детей и подростков определяли контакты с бактериовыделителями и множественная лекарственная устойчивость микобактерий, а также наличие очага сформированного пациентами с ко-инфекцией ВИЧ+туберкулез.

**Ключевые слова:** дети, подростки, очаг туберкулезной инфекции, профилактика, диагностика, Московская область

Поступила в редакцию 29.12.2020 г. Получена после доработки 11.01.2021 г.

**Для цитирования:** Попкова Г.Г., Смердин С.В., Плеханова М.А. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:37–41. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-37-41

**Для корреспонденции:** Плеханова Мария Александровна – д-р мед. наук, доцент, заместитель главного врача по научно-клинической работе Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера (127055, г. Москва, пл. Борьбы, 11/1); ORCID: 0000-0003-1687-7598; e-mail: dina-plus@mail.ru

## The significance of epidemiological risk factors for tuberculosis progression among children and teenagers under current conditions

G.G. Popkova, S.V. Smerdin, M.A. Plekhanova

Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia

**Objective:** To estimate epidemiological factors of the tuberculosis progression among children and teenagers under current conditions. **Methods:** Epidemiological indicators on tuberculosis in Moscow region for the period from 2014 to 2019 have been analyzed according to the forms of Federal Statistic Survey. **Results:** There is a decrease of tuberculosis disease rate in Moscow region among children and teenagers. The increase of preventive examination coverage by 1.6 times when tuberculosis was identified allowed to take timely preventive measures and to reduce the morbidity among children and adults living in the outbreaks of the infection by 11.8 times. The enhance of the effectiveness of preventive measures is due to the introduction of the sample of tuberculosis recombinant allergen. It increased the commitment of the parents to the preventive treatment of the children and teenagers up to 92.9%. **Conclusions:** Early and timely detection of tuberculosis and working in the outbreaks of tuberculosis infection preserve relevance under the conditions of tuberculosis disease. High risks of tuberculosis progression among children and adults defined contacts with a person discharging bacteria, also multiple drug resistance of the mycobacteria and the availability of the outbreak formed by patients having co-infection HIV+tuberculosis.

**Keywords:** children, teenagers, outbreak of tuberculosis infection, prevention, diagnostics, Moscow region

Received 29 December 2020; Revised 11 January 2021

**For citation:** Popkova GG, Smerdin SV, Plekhanova MA. The significance of epidemiological risk factors for tuberculosis progression among children and teenagers under current conditions. *Pacific Medical Journal*. 2020;1:37–41. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-37-41

**Corresponding author:** Maria A. Plekhanova, MD, PhD, associate professor, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (11/1 Borby Sq., Moscow, 127055, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-1687-7598; e-mail: dina-plus@mail.ru

Туберкулез по-прежнему входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней [1–4]. Анализ эпидемической ситуации по этому заболеванию в Российской Федерации свидетельствует о ее стабилизации, которая, тем не менее, не имеет

устойчивого характера в связи с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, что может привести к увеличению заболеваемости и распространенности туберкулеза с ростом множественной лекарственной устойчивости микобактерий. К группе высокого риска по туберкулезу

из-за низкого качества противоэпидемических мероприятий и падения напряженности поствакцинального иммунитета можно отнести детей и подростков, находящихся в условиях семейного и периодического контакта с больными туберкулезом [5, 6].

Туберкулезную инфекцию у детей до сих пор рассматривают как социально обусловленное заболевание – дети с первыми выявленным туберкулезом в 52 % случаев происходят из социально-дезадаптированных семей [6–8]. Обоснование факторов риска позволяет здесь дополнительно выявить до 25 % детей с подозрением на туберкулезную инфекцию [8]. По мнению Л.В. Поддубной [5], наибольший риск развития туберкулеза формируется при сочетании медико-биологических и социально-эпидемиологических факторов (в т.ч. поздней диагностики и несвоевременного обращения за медицинской помощью), которое в 17 раз увеличивает риск прогрессирования инфекции и требует совершенствования лечебно-профилактических мер.

Важным профилактическим мероприятием могла бы стать вакцинация против туберкулеза, но единственная существующая противотуберкулезная вакцина – БЦЖ (BCG – *Bacillus Calmette–Guérin*, бацилла Кальметта–Герена), созданная еще в 1921 г., имеет неустойчивую защитную эффективность. Считается, что БЦЖ-иммунизация обеспечивает 80 %-ную защиту детей от таких тяжелых и прогрессирующих форм инфекции, как милиарный туберкулез и туберкулезный менингит [9]. Вакцинация эффективна в условиях эпидемиологического неблагополучия только при комплексных профилактических мероприятиях, подразумевающих полную изоляцию ребенка от источника инфекции и лечение взрослых больных, так как супер- и реинфекция в семейных очагах снижают протективный эффект вакцины [5]. Но сохранили ли свою значимость в условиях спада заболеваемости туберкулезом вакцинация БЦЖ, ранняя диагностика и профилактическое лечение туберкулезной инфекции у детей? На этот вопрос мы постарались ответить в своем исследовании, целью которого стала оценка эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях.

#### Материал и методы

Проведено простое ретроспективное исследование: анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Московской области с 2014 по 2019 гг. Были изучены данные форм федерального статистического наблюдения: основная форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», основная форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», форма № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленном диагнозе туберкулеза-1, с рецидивом туберкулеза-2» и форма № 30 «Сведения

о медицинской организации» (раздел 2512 «Целевые осмотры на туберкулез»).

Использованы наблюдательные описательно-оценочные и аналитические методы эпидемиологического исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ OpenEpi 3 и Statistica 10, включала методы описательной статистики и кластерного (дисперсионного) анализа. Оценка различий в сравниваемых группах проведена с помощью критериев Стьюдента (t) и Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p \leq 0,05$ . Анализ связи нескольких признаков осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

#### Результаты исследования

До 2013 г. среди детей Московской области регистрировали высокую заболеваемость туберкулезом, превышавшую таковую по России. В 2013 г. было отмечено резкое снижение этого показателя (в 2,6 раза), что вряд ли можно связать с введением новых методов ранней диагностики, так как уже в 2014 г. заболеваемость детей (до 14 лет) увеличилась в 1,3 раза. В 2015 г. снова произошло снижение показателя (в 1,7 раза). При этом среди подростков 15–17 лет заболеваемость оставалась стабильной с тенденцией к снижению (табл. 1).

Учитывая, что с 2017 г. ситуация с заболеваемостью туберкулезом детей и подростков в Московской области стабилизировалась, для выделения факторов, определяющих неблагополучие эпидемической ситуации, мы решили проанализировать две группы сравнения – два периода наблюдения: 2014–2016 и 2017–2019 гг. Различия в возрастной структуре заболевших в группах сравнения оказались несущественными (табл. 2).

Основным методом выявления туберкулеза у детей в указанные периоды оставалась иммунодиагностика. В подростковом возрасте (15–17 лет) кроме нее в качестве метода скрининга применяли

Таблица 1

Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в РФ и Московской области (МО) в 2012–2019 гг.

Год	Заболеваемость, на 100 тыс. соответствующего населения			
	дети		подростки	
	РФ	МО	РФ	МО
2012	16,4	19,5	32,9	21,0
2013	14,3	7,5	31,8	17,0
2014	13,2	9,7	27,8	14,0
2015	12,4	5,7	26,8	12,2
2016	11,3	7,7	23,9	12,4
2017	9,6	4,9	21,2	7,8
2018	8,3	4,6	18,1	8,3
2019	7,7	4,5	16,5	7,6

Таблица 2

Возрастная структура пациентов в возрасте до 17 лет, заболевших туберкулезом, в группах сравнения

Возраст	2014–2016 гг.		2017–2019 гг.		$\chi^2$	p
	абс.	%	абс.	%		
До года	10	3,0	3	1,4	1,570	0,105
1–2 года	20	6,1	21	9,5	1,881	0,085
3–6 лет	115	35,3	75	34,1	0,039	0,421
7–14 лет	114	35,0	76	34,5	0,005	0,472
15–17 лет	67	20,6	45	20,5	0,0005	0,491
Всего:	326	100,0	220	100,0	–	–

Таблица 3

Методы выявления туберкулеза в группах сравнения

Метод <sup>a</sup>	2014–2016 гг.		2017–2019 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Иммунодиагностика	296	90,8	194	88,2
в т.ч. проба Манту с 2ТЕ ППД-Л	170	57,4	104	53,6
в т.ч. проба с АТР	126	42,6	90	46,4
ФГ ОГК	25	7,7	26	11,8
При обращении за медпомощью	5	1,5	–	–
Всего:	326	100,0	220	100,0

<sup>a</sup> ТЕ – туберкулиновая единица, ППД-Л (PPD – purified protein derivative) – туберкулин, АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный, ФГ ОГК – флюорография органов грудной клетки.

флюорографию органов грудной клетки. Среди больных первой группы (2014–2016 гг.) было больше заболевших, выявленных путем туберкулинодиагностики ( $\chi^2=4,371$ ,  $p=0,018$ ), во второй группе доля диагнозов, установленных после пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном возросла, но незначимо –  $\chi^2=0,268$ ,  $p=0,302$  (табл. 3). В целом увеличилась доля заболевших детей и подростков, выявленных при профилактических осмотрах, и снизилась доля пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью –  $\chi^2=3,405$ ,  $p=0,032$ . Также за последние шесть лет в целом охват населения Московской области профилактическими осмотрами увеличился в 1,6 раза: с 44,4 % в 2013 г. до 71,7 % в 2019 г.

На фоне спада заболеваемости отмечена положительная тенденция к уменьшению числа детей и подростков со спонтанно излеченным туберкулезом (клиническое излечение с исходом в кальциноз). Так, по сравнению с 2016 г. в 2019 г. число таких наблюдений снизилось в 2,6 раза (195 и 75 случаев, соответственно), в том числе детей до 14 лет – в 2,4 раза (с 159 до 66 случаев) и подростков – в 4 раза (с 36 до 9 случаев).

Среди эпидемиологических факторов, влияющих на заболеваемость туберкулезом, основным считается контакт с больным. За анализируемые периоды отмечено достоверное увеличение количества заболевших после контакта с бактерионосителями в 2017–2019 гг., при этом усиление профилактических мероприятий

Таблица 4

Заболеваемость детей и подростков, контактных по туберкулезу, в группах сравнения

Показатель	Кол-во наблюдений (M±s) <sup>a</sup>		t	p
	2014–2016 гг.	2017–2019 гг.		
Контакты, абс.	2190,5±250,6	4847,8±1678,8	3,815	0,012
Заболеваемость <sup>b</sup> при МБТ+ <sup>b</sup>	809,5±184,6	93,2,0±19,3	5,459	0,032
Заболеваемость <sup>b</sup> при МБТ- <sup>b</sup>	207,9±43,9	20,3±17,8	7,030	0,006

<sup>a</sup> Средняя арифметическая (M) и ее стандартное отклонение (s).

<sup>b</sup> На 100 тыс. контактных детей и подростков.

<sup>b</sup> МБТ+/- – очаги с выделителями микобактерий туберкулеза/без выделителей микобактерий туберкулеза.

среди детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции привело к значимому снижению заболеваемости, как в бациллярных очагах, так и в очагах без бактериовыделения (табл. 4).

Внедрение в 2018 г. в скрининговое обследование пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном позволило на 19,7 % снизить количество детей, состоящих на учете с латентной туберкулезной инфекцией: доля положительных ответов на внутрикожную пробу с указанным аллергеном составила только 0,6 %. Значимо снизилось количество детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции («вираж»): так в 2014–2016 гг. средние показатели здесь составили 769,2±38,5, а в 2017–2019 гг. – 598,2±104,2 на 100 тыс. детского населения ( $t=2,666$ ,  $p=0,05$ ). Как следствие, отмечено снижение количества детей, подлежащих профилактическому лечению – на 15,9 % с высоким уровнем комплаенса (до 92,9 %).

Использование БЦЖ-М – вакцины для щадящей первичной иммунизации новорожденных и детей раннего возраста – в Московской области остается одним из важных инструментов профилактики туберкулеза. Ежегодно охват новорожденных вакцинацией БЦЖ-М в роддомах сохранялся на уровне 80 % и к 2019 г. достигал 95 %. Среди причин отсутствия вакцинации основную часть составляли медицинские отводы, доля отказов родителей в 2019 г. в стационаре равнялась 20,9 %, в поликлинике – 28,4 %.

Для оценки значимости эпидемиологических факторов туберкулеза были проанализированы основные эпидемиологические показатели по Московской области за 6-летний период (2014–2019 гг.), проведен кластерный анализ с вычислением F-критерия для каждой кластерной переменной. Было установлено, что такие параметры как смертность от туберкулеза и доля пациентов с впервые выявленным туберкулезом в фазе распада в условиях снижения заболеваемости стали менее значимыми:  $F=2,327$  ( $p=0,201$ ) и  $F=1,004$  ( $p=0,373$ ), соответственно. Значительный вклад в сохранение эпидемической опасности изучаемой инфекции вносили следующие показатели: доля впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания

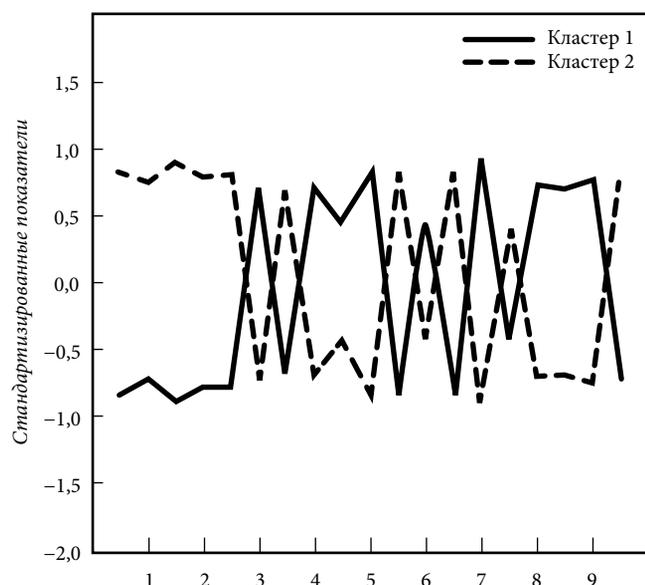


Рис. Кластерный анализ по стандартизованным основным эпидемиологическим показателям по туберкулезу в Московской области за 2014–2019 гг.:

1 – заболеваемость туберкулезом детей, 2 – распространенность туберкулеза, 3 – распространенность туберкулеза с МБТ+ (%), 4 – распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (%), 5 – впервые выявленный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (%), 6 – распространенность ко-инфекции ВИЧ+туберкулез (%), 7 – впервые выявленный туберкулез МБТ+ (%), 8 – охват населения профосмотрами (%), 9 – абациллированный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (%).

и с бактериовыделением ( $F=441,402$ ,  $p=0,00003$ ), распространенность ко-инфекции ВИЧ+туберкулез ( $F=24,287$ ,  $p=0,008$ ), процент впервые выявленного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя ( $F=18,552$ ,  $p=0,012$ ), процент впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза ( $F=13,235$ ,  $p=0,022$ ), распространенность туберкулеза на 100 тыс. населения ( $F=11,231$ ,  $p=0,028$ ) и распространенность туберкулеза с выделением микобактерий – МБТ+ ( $F=10,921$ ,  $p=0,030$ ).

Программно было определено два кластера: первый соответствовал 2017–2019 гг., второй – 2014–2016 гг. Первый кластер сформировали признаки, которые были связаны со снижением заболеваемости и распространенности туберкулеза, в том числе с МБТ+. При этом увеличилось количество впервые выявленных больных и доли пациентов с МБТ+ и с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Регистрировался рост распространенности лекарственной устойчивости, в том числе среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом. Увеличилась доля пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+туберкулез на фоне снижения ее распространенности, уменьшилась частота диагностики фиброзно-кавернозного туберкулеза и туберкулеза в фазе распада. Также для данного кластера было характерно увеличение охвата населения профилактическими осмотрами, снижение показателя «виража», высокий уровень абациллирования, в том числе среди пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (рис.).

Второй кластер сформировали признаки, характерные для периода высокой заболеваемости и распространенности туберкулеза, в том числе с МБТ+, а также низкие показатели выявления множественной лекарственной устойчивости. Отмечены высокие уровни распространенности ко-инфекции ВИЧ+туберкулез, впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза и туберкулеза в фазе распада при низком охвате населения профилактическими осмотрами и высоком уровне «виража» среди детей. Также были низкими показатели абациллирования на фоне противотуберкулезной терапии и абациллирования при множественной лекарственной устойчивости микобактерий (рис.).

#### Обсуждение полученных данных

Считается, что дети в первую очередь реагируют на изменяющуюся эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. В России отмечалась четкая тенденция к снижению заболеваемости этой инфекцией, в том числе среди детского населения, начиная с 2009 г. с некоторым ростом в 2010–2012 гг. – период внедрения новых методов диагностики туберкулеза (пробы с диаскинтестом и мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки) [11]. Среди детей и подростков Московской области к 2019 г. также отмечено снижение заболеваемости туберкулезом.

Современные стратегии борьбы против туберкулезной инфекции в большинстве развивающихся стран по-прежнему в значительной степени зависят от частично эффективной вакцины БЦЖ, а также от ранней диагностики и лечения активной формы болезни [10]. В условиях снижения заболеваемости, как показало наше исследование, важной составляющей профилактических мероприятий остается раннее и своевременное выявление туберкулеза. Увеличение охвата населения Московской области профилактическими осмотрами с 2014 по 2019 гг. в 1,6 раза позволило своевременно провести профилактические мероприятия и снизить заболеваемость детей и подростков, проживающих только в бациллярных очагах, в 11,8 раза. Своевременная диагностика способствовала повышению эффективности противотуберкулезной терапии, и к 2019 г. уровень абациллирования в Московской области достиг 93,4%, в том числе при множественной лекарственной устойчивости – 67%. Повышение эффективности профилактических мероприятий обусловлено также внедрением пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном, что увеличило приверженность родителей к профилактическому противотуберкулезному лечению детей и подростков до 92,9% к 2019 г.

Как показали наши исследования, несмотря на снижение заболеваемости в Московской области, сохранились риски туберкулеза, так как для данного периода характерно: увеличение абсолютного и относительного количества впервые выявленных пациентов с МБТ+ и с множественной лекарственной устойчивостью,

рост распространенности множественной лекарственной устойчивости микобактерий, увеличение доли лиц с ко-инфекцией ВИЧ+туберкулез. В условиях снижения заболеваемости туберкулезом, увеличение доли пациентов с МБТ+, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью, может свидетельствовать о повышении качества лабораторной диагностики. Рост относительного числа пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+туберкулез отмечается на фоне снижения показателя распространенности ко-инфекции, что может свидетельствовать об изменении качества лечебных и профилактических мероприятий.

На основании проведенного исследования можно заключить, что необходимо контролировать показатели, определяющие высокие риски по туберкулезу: долю пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, множественную лекарственную устойчивость, долю впервые выявленных фиброзно-кавернозных форм инфекции, распространенность туберкулеза в том числе с МБТ+ и распространенность ко-инфекции ВИЧ+туберкулез.

#### Заключение

Оценивая эпидемиологические факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков в условиях снижения заболеваемости туберкулезом, мы установили, что свою значимость сегодня сохраняют раннее и своевременное выявление этого заболевания и работа в очагах туберкулезной инфекции. Высокие риски развития туберкулеза определяют контакты с больными, выделяющими микобактерии, и больными, страдающими туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Следует также отметить, что очаги туберкулезной инфекции в настоящее время формируются и за счет пациентов с ко-инфекцией ВИЧ+туберкулез.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. *Global Tuberculosis Report 2016* [Electronic resource]. World Health Organization. Geneva: WHO Press; 2016. URL: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789241565394-eng.pdf> (Accessed 24 December 2020).
2. *Global tuberculosis Report 2017* [Electronic resource]. World Health Organization. Geneva: WHO Press; 2017. URL: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf> (Accessed 24 December 2020).
3. Gupta N, Kumar R, Agrawal B. New payers in immunity to tuberculosis: The host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells. *Front Immunol*. 2018;9:709.
4. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):299–314.
5. Поддубная Л.В. Туберкулез у детей, его значение в оценке эпидемической ситуации по туберкулезу. *Журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2005;156–65. [Poddubnaya LV. Tuberkulez u detej, ego znachenie v otsenke epidemiologicheskoy situatsii po tuberkulezu. *Zhurnal klinicheskoy i yeksperimental'noy meditsiny*. 2005;156–65 (In Russ).]
6. Мотанова Л.Н., Русских Н.Ю. Особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(1):16–21. [Motanova LN, Russkih NYu. The clinical features of tuberculosis in children and adolescents from socially disadapted families. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(1):16–21 (In Russ).]
7. *Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»*. [Postanovlenie Pravitelstva RF ot 01.12.2004 g. No. 715 "Ob utverzhdenii perechnya social'no znachimyh zaboлевanij i perechnya zaboлевanij, predstavlyayushchih opasnost' dlya okružhayushchih" (In Russ).] URL: <http://www.referent.ru/1/68092> (Accessed 24 December 2020).
8. Орел В.И., Кривохиж В.Н., Ким А.Г., Сокуров В.П. Медико-социальная оценка здоровья детей с туберкулезной инфекцией. *Вестник Педиатрической академии*. 2005;3:101–5. [Orel VI, Krivokhizh VN, Kim AG, Sokurov VP. Mediko-sotsialnaya otsenka zdorov'ya detej s tuberkuleznoj infekciey. *Vestnik Pediatricheskoy Akademii*. 2005;3:101–5 (In Russ).]
9. Walker V, Selby G, Wacogne I. Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis? *Arch Dis Child*. 2006;91(9):789–91.
10. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: What the host "sees"? *Immunol Res*. 2011;50(2–3):202–12.
11. Шилова М.В. *Туберкулез в России в 2012–2013 году*. М., 2014. [Shilova MV. *Tuberculosis in Russia in 2012–2013*. Moscow; 2014 (In Russ).]

УДК 611.43:616.411-053.2-073.756.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-42-45

## Линейные морфометрические параметры селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации

С.В. Чемезов, А.С. Лозинский, А.К. Урбанский

*Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, России*

**Цель:** анализ возрастных и половых закономерностей линейных параметров селезенки у детей и подростков на основе прижизненной визуализации. **Материал и методы.** На компьютерных томограммах брюшной полости 75 детей и подростков, разделенных на четыре группы (раннее детство, первое детство, второе детство, подростковый период), определены размеры селезенки на уровне середины тел позвонков Th<sub>XI</sub>–L<sub>III</sub>. **Результаты.** Установлен прирост показателя длинника селезенки на уровне Th<sub>XII</sub> среди мальчиков во 2-й и 4-й возрастных группах, а среди девочек только в 4-й группе. Достоверное различие этого показателя на уровне L<sub>I</sub> отмечено только у мальчиков 2-й группы. Длинник селезенки у мальчиков оказался больше, чем у девочек на уровне Th<sub>XII</sub> в 1-й и 2-й группах. С возрастом среди девочек определено значимое увеличение поперечника органа в 4-й группе на уровне Th<sub>XII</sub> и L<sub>I</sub>. У мальчиков достоверное увеличение этого параметра отмечено во 2-й группе на уровне Th<sub>XII</sub> и в 4-й группе на уровнях Th<sub>XII</sub> и L<sub>I</sub>. Различия средних показателей поперечника органа между девочками и мальчиками определены во 2-й группе на уровне Th<sub>XII</sub>. Для мальчиков 2-й и 4-й групп также установлено значимое увеличение поперечника селезенки по сравнению с предыдущими возрастными периодами. **Заключение.** Среди мальчиков размеры селезенки статистически значимо увеличивались в группе первого детского возраста и среди подростков. У девочек достоверное увеличение длинника и поперечника селезенки отмечено у подростков, а достоверного увеличения высоты органа не определено ни в одной группе (в сравнении с предыдущими возрастными периодами). Длинник селезенки был значимо больше у мальчиков, чем у девочек, в раннем и первом детском возрасте, а поперечника – в первом детском возрасте. Достоверных отличий в показателях высоты селезенки между мальчиками и девочками в пределах возрастных групп не установлено.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, морфометрия, селезенка, дети, подростки

Поступила в редакцию 14.12.2020 г. Получена после доработки 13.01.2021 г.

**Для цитирования:** Чемезов С.В., Лозинский А.С., Урбанский А.К. Линейные морфометрические параметры селезенки детей и подростков по данным прижизненной визуализации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:42–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-42-45

*Для корреспонденции:* Лозинский Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии имени С.С. Михайлова ОрГМУ (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6); ORCID: 0000-0002-7279-9195; e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

## Linear morphometric parameters of the spleen of children and adolescents according to the data of intravital imaging

S.V. Chemezov, A.S. Lozinskiy, A.K. Urbanskiy

*Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia*

**Objective:** The analysis of the age and gender patterns of the linear parameters of the spleen of children and adolescents on the basis of intravital imaging. **Methods:** Sizes of spleens on the level of the middle of bodies' vertebrae Th<sub>XI</sub>–L<sub>III</sub> were defined on computer tomograms of abdomens of 75 children and adolescents divided into 4 groups (early childhood, first childhood, second childhood, and adolescence). **Results:** There was a growth of the long axis of the spleen on the level of Th<sub>XII</sub> among boys from 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> age groups, among girls – only in the 4<sup>th</sup> group. The reliable difference of this parameter on the level of L<sub>I</sub> was observed only among boys from the 2<sup>nd</sup> group. The long axis of the boys turned out to be bigger than girls' on the level of Th<sub>XII</sub> in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups. With age a significant growth of the diameter of the organ was defined among girls from the 4<sup>th</sup> group on levels of Th<sub>XII</sub> and L<sub>I</sub>. The reliable increase of this parameter was noticed among boys from the 2<sup>nd</sup> group on the level of Th<sub>XII</sub> and from the 4<sup>th</sup> group on levels of Th<sub>XII</sub> and L<sub>I</sub>. The differences in the average indexes of the diameter of the organ between girls and boys were defined in the 2<sup>nd</sup> group on the level of Th<sub>XII</sub>. Significant increase of the diameter of spleen was defined among boys from 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> groups in comparison with previous age periods. **Conclusions:** Among boys the size of the spleen significantly increased statistically in groups of 1<sup>st</sup> childhood and among adolescents. Among girls the reliable increase of the long axis and diameter of spleen was registered among adolescents. There was no reliable increase in height in any group (in comparison with previous ages). The long axis of spleen was significantly bigger boys, than among girls in early and 1<sup>st</sup> childhood age, spleen diameter – in 1<sup>st</sup> childhood age. The reliable differences in the indexes of the height of spleen between girls and boys within age groups weren't identified.

**Keywords:** computer tomogram, morphometry, spleen, children, adolescents

Received 14 December 2020; Revised 13 January 2021

**For citation:** Chemezov SV, Lozinskiy AS, Urbanskiy AK. Linear morphometric parameters of the spleen of children and adolescents according to the data of intravital imaging. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:42–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-42-45

Corresponding author: Andrey S. Lozinskiy, MD, PhD, associate professor, Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Orenburg State Medical University (6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-7279-9195; e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Ввиду большого количества функций селезенки может считаться индикатором различных патологических состояний, включая заболевания печени и системы крови, инфекционные и аутоимунные заболевания и заболевания соединительной ткани. Точная морфометрическая оценка этого органа в современной клинике относится к сложным и актуальным задачам, особенно среди детей и подростков. В специальной литературе имеется большое количество работ по секционным морфометрическим исследованиям селезенки, ее сосудов и связок в различные возрастные периоды [1, 2]. Вместе с тем совершенствование и внедрение в клиническую практику различных методов визуализации дает возможность детального прижизненного изучения этого органа. Имеются работы, посвященные прижизненной анатомии селезенки среди взрослой популяции [3, 4]. Встречаются публикации и по прижизненному морфометрическому анализу селезенки у детей. В них содержатся сведения о взаимосвязи различных параметров органа с антропометрическими показателями: ростом, массой тела, индексом массы тела, площадью поверхности тела и т.д. [5–7]. Ряд исследований посвящен морфометрии селезенки у детей при заболеваниях системы крови (миелофиброз и серповидно-клеточная анемия) [8, 9], травмах [10] и техногенных химических воздействиях [11].

Целью настоящей работы стал анализ возрастных и половых закономерностей линейных морфометрических параметров селезенки у детей и подростков на основе прижизненной визуализации.

#### Материал и методы

Проведен анализ компьютерных томограмм брюшной полости 75 детей и подростков. В исследование не были включены пациенты с патологией органов брюшной полости, а также после оперативных вмешательств. Обследованные были разделены на четыре группы: 1-я – период раннего детства (8 девочек, 11 мальчиков), 2-я – период первого детства (8 девочек, 10 мальчиков), 3-я – период второго детства (10 девочек, 8 мальчиков), 4-я – подростковый период (10 девочек, 10 мальчиков). Использованы обезличенные томограммы из архива рентгенологического отделения Областной детской клинической больницы, полученные на 16-срезовых компьютерных томографах General Electric BrightSpeed (США) и Toshiba Aquilion (Япония). Срезы толщиной 1–1,25 мм снимались в нативную, раннюю артериальную, портальную венозную и отсроченную венозную фазы. Контрастное усиление выполняли с использованием неионизированного низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата «Ультравист 370».

Продольный и поперечный размеры, а также высота селезенки на уровне середины тел позвонков  $Th_{XII}$ – $L_{III}$  определялись с помощью программы RadiAnt DICOM Viewer (версия 2020.2). Полученные данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке

с помощью программного пакета Statistica 10. Нормальность распределения признаков была подтверждена на основе критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для статистической обработки материала использованы критерии параметрической статистики с определением среднего значения ( $M$ ), стандартной ошибки ( $s$ ) и достоверности различий полученных данных с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при уровне  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

Длинник селезенки на нашем материале оказался максимальным на уровне  $Th_{XII}$ . Минимальные значения этого параметра определились среди всех обследованных в первой и второй группах и среди девочек третьей группы на уровне  $L_{III}$ , а среди мальчиков третьей группы и всех обследованных четвертой группы – на уровне  $L_{II}$ . С возрастом отмечена тенденция к увеличению длинника селезенки, при этом на уровне  $Th_{XII}$  среди мальчиков отмечен достоверный прирост показателя во второй группе по сравнению с первой ( $p=0,004$ ) и в четвертой группе по сравнению с третьей ( $p=0,037$ ), а среди девочек – только в четвертой группе по сравнению с третьей ( $p=0,028$ ). На уровне  $L_I$  отмечено достоверное различие только среди мальчиков второй и первой групп ( $p=0,011$ ). По другим срезам статистически значимой разницы между показателями с последующими возрастными категориями не установлено. Внутри каждой группы длинник селезенки был больше у мальчиков, при этом достоверные различия с этим показателем у девочек установлены только на уровне  $Th_{XII}$  в первой ( $p=0,005$ ) и второй ( $p=0,034$ ) группах (табл. 1).

Поперечник селезенки в первой группе был наибольшим на уровне  $Th_{XI}$ . Среди детей второй и третьей групп максимальное значение у девочек определено на уровне  $Th_{XI}$ , а у мальчиков – на уровне  $Th_{XII}$ . Среди подростков наибольшие значения оказались у мальчиков и девочек на уровне  $Th_{XII}$ . Минимальный поперечник селезенки в первой и второй группах и среди девочек третьей группы зарегистрирован на уровне  $L_{III}$ , а среди мальчиков третьей группы и всех обследованных четвертой группы – на уровне  $L_{II}$  (табл. 2).

Среди девочек с возрастом произошло достоверное увеличение этого показателя в четвертой группе по сравнению с третьей на уровне  $Th_{XII}$  ( $p=0,001$ ) и  $L_I$  ( $p=0,040$ ). У мальчиков достоверное увеличение поперечника селезенки определено во второй группе по сравнению с первой на уровне  $Th_{XII}$  ( $p=0,006$ ) и в четвертой группе по сравнению с третьей – на уровнях  $Th_{XII}$  ( $p=0,045$ ) и  $L_I$  ( $p=0,001$ ). Также достоверные различия по половому признаку обнаружены во второй группе на уровне  $Th_{XII}$  –  $p=0,046$  (табл. 2).

Высота селезенки колебалась от  $7,1 \pm 0,3$  см в первой до  $10,2 \pm 0,3$  см в четвертой группе. Среди девочек этот показатель в первой группе составил  $6,4 \pm 0,7$  см,

Таблица 1

Показатели длинника селезенки у детей и подростков

Группа и подгруппы			Длинник селезенки на различных уровнях (M±s), см*				
			Th <sub>ХI</sub>	Th <sub>ХII</sub>	L <sub>I</sub>	L <sub>II</sub>	L <sub>III</sub>
1-я	всего	1	6,5±0,2	6,6±0,4 <sup>4,7,10</sup>	5,7±0,4 <sup>4,7,10</sup>	5,1±1,0	3,5±0,3
	девочки	2	6,1±0,4	6,2±0,4 <sup>3,8,11</sup>	5,6±0,5	4,5±0,6	3,5±0,4
	мальчики	3	6,6±0,3	6,9±0,2 <sup>2,6,9,12</sup>	5,9±0,1 <sup>6,9,12</sup>	5,5±1,7	3,5±0,6
2-я	всего	4	6,9±0,3	7,5±0,3 <sup>1,10</sup>	7,3±0,4 <sup>1,10</sup>	6,6±0,7	5,6±1,1
	девочки	5	6,8±0,4	7,0±0,6 <sup>6,11</sup>	6,6±0,8	5,6±1,5	3,9±2,0
	мальчики	6	7,0±0,5	8,0±0,3 <sup>3,5,12</sup>	7,8±0,5 <sup>3,12</sup>	7,1±0,7	6,8±1,3
3-я	всего	7	7,2±0,6	7,8±0,3 <sup>1,10</sup>	7,6±0,4 <sup>1</sup>	6,4±0,6	4,3±1,8
	девочки	8	7,1±0,8	7,5±0,5 <sup>2,11</sup>	7,4±0,5	5,9±0,7	4,3±1,8
	мальчики	9	7,3±0,9	8,2±0,4 <sup>3,12</sup>	7,9±0,6 <sup>3</sup>	7,2±1,3	–
4-я	всего	10	7,6±0,5	9,7±0,4 <sup>4,7,10</sup>	8,7±0,3 <sup>1,4</sup>	5,7±0,6	–
	девочки	11	7,2±0,6	9,2±0,4 <sup>2,5,8</sup>	8,0±0,5	5,7±0,7	–
	мальчики	12	7,8±0,9	1,3±0,7 <sup>3,6,9</sup>	9,4±0,5 <sup>3,6</sup>	5,7±1,1	–

\* Надстрочными знаками указаны номера подгрупп, с которыми имеются статистически значимые различия при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2

Показатели поперечника селезенки у детей и подростков

Группа и подгруппы			Поперечник селезенки на различных уровнях (M±s), см*				
			Th <sub>ХI</sub>	Th <sub>ХII</sub>	L <sub>I</sub>	L <sub>II</sub>	L <sub>III</sub>
1-я	всего	1	2,6±0,1	2,3±0,1 <sup>4,7,10</sup>	2,0±0,2 <sup>10</sup>	1,8±0,4	1,5±0,2
	девочки	2	2,5±0,3	2,0±0,5 <sup>11</sup>	2,0±0,1 <sup>11</sup>	1,5±0,3	1,4±0,3
	мальчики	3	2,7±0,1	2,4±0,1 <sup>6,9,12</sup>	2,1±0,3 <sup>12</sup>	2,0±0,8	1,6±0,3
2-я	всего	4	2,9±0,1	2,9±0,1 <sup>1,10</sup>	2,5±0,2 <sup>10</sup>	2,2±0,2	2,0±0,3
	девочки	5	2,6±0,1 <sup>11</sup>	2,5±0,2 <sup>6,11</sup>	2,0±0,2 <sup>11</sup>	1,6±0,2 <sup>6</sup>	1,5±0,6
	мальчики	6	3,1±0,2	3,3±0,2 <sup>3,5</sup>	2,8±0,3 <sup>12</sup>	2,6±0,2 <sup>5</sup>	2,4±0,5
3-я	всего	7	2,9±0,2	3,1±0,1 <sup>1,10</sup>	2,6±0,1 <sup>10</sup>	2,1±0,2	1,6±0,3
	девочки	8	2,9±0,2	2,8±0,2 <sup>11</sup>	2,5±0,2 <sup>11</sup>	1,8±0,2	1,6±0,3
	мальчики	9	3,0±0,3	3,5±0,1 <sup>3,12</sup>	2,7±0,1 <sup>12</sup>	2,5±0,4	–
4-я	всего	10	2,9±0,2	4,0±0,1 <sup>1,4,7</sup>	3,4±0,1 <sup>1,4,7</sup>	2,1±0,2	–
	девочки	11	3,0±0,2 <sup>5</sup>	3,8±0,2 <sup>2,5,8</sup>	3,1±0,2 <sup>2,5,8</sup>	2,1±0,3	–
	мальчики	12	3,1±0,2	4,1±0,3 <sup>3,9</sup>	3,6±0,1 <sup>3,6,9</sup>	2,1±0,3	–

\* Надстрочными знаками указаны номера подгрупп, с которыми имеются статистически значимые различия при  $p \leq 0,05$ .

во второй –  $7,3 \pm 0,5$  см, в третьей –  $8,8 \pm 0,6$  см и в четвертой –  $10,1 \pm 0,4$  см. У мальчиков высота селезенки была определена в первой группе на уровне  $7,3 \pm 0,4$  см, во второй –  $9,2 \pm 0,7$  см, в третьей –  $9,0 \pm 0,3$  см и в четвертой –  $10,4 \pm 0,3$  см. Среди девочек достоверного увеличения этого показателя в каждой последующей возрастной группе по сравнению с предыдущей не зафиксировано. Среди мальчиков второй группы определен достоверный рост высоты селезенки в сравнении с первой группой ( $p=0,032$ ) и в четвертой группе – в сравнении с третьей ( $p=0,018$ ). Статистически значимых различий по высоте селезенки внутри возрастных групп не установлено.

длинне и толщине селезенки у мальчиков и девочек 14 и 15 лет. Однако данные, полученные на собственном материале, указывают на отсутствие статистически значимых различий между линейными параметрами этого органа у подростков разного пола.

В литературе нет сведений о том, в каком возрасте происходят достоверные изменения размеров селезенки. В нашей работе показан значимый прирост в подростковом возрасте по сравнению с предыдущим возрастным периодом показателей длинника и поперечника органа на уровне Th<sub>ХII</sub> среди мальчиков и девочек (табл. 1, 2) и высоты селезенки ( $9,0 \pm 0,3$  до  $10,4 \pm 0,3$  см) среди мальчиков.

## Обсуждение полученных данных

Полученные на собственном материале средние величины линейных показателей размеров селезенки в целом согласуются с данными, полученными отечественными и зарубежными исследователями [5, 12–14]. Так, О.В. Возгомент и др. [12] указывали, что длина селезенки у детей трехлетнего возраста составляет в среднем  $70,6 \pm 2,0$  мм, а у пятнадцатилетних подростков –  $104,9 \pm 2,8$  мм, а толщина –  $28,9 \pm 1,2$  и  $41,2 \pm 1,7$  мм, соответственно. По данным И.В. Дворяковского и др. [13], длина селезенки среди детей до года равняется в среднем  $61,0 \pm 6,5$  мм, а среди детей 16 лет –  $106,8 \pm 9,0$  мм, ширина –  $29,1 \pm 5,5$  и  $51,9 \pm 6,2$  мм, а толщина –  $25,8 \pm 2,9$  и  $46,3 \pm 5,3$  мм, соответственно. Также в работах И.В. Дворяковского и др. [13], Л.А. Rousan et al. [14] и С.У. Eze et al. [5] показано отсутствие достоверных различий морфометрических параметров этого органа среди детского населения между девочками и мальчиками.

В настоящем исследовании обнаружены статистически значимые различия длинника и поперечника селезенки между мальчиками и девочками у представителей первого детского возраста на уровне Th<sub>ХII</sub> и длинника органа – у представителей раннего детского возраста на том же уровне. Полученные данные в целом согласуются с результатами, представленными О.В. Возгомент и др. [12]: статистически значимая разница между длиной ( $80,0 \pm 1,3$  и  $77,4 \pm 1,4$  мм) и толщиной ( $31,4 \pm 0,9$  и  $30,1 \pm 0,7$  мм) селезенки среди пятилетних мальчиков и девочек. Вместе с тем, в цитируемой работе отмечены достоверные различия по

## Заключение

У мальчиков размеры селезенки значимо увеличивались в первом детском возрасте в сравнении с периодом раннего детства и среди подростков в сравнении с периодом второго детского возраста. Среди девочек значимое увеличение длинника и поперечника селезенки отмечено у подростков в сравнении с периодом второго детства, а достоверного увеличения высоты органа не зарегистрировано ни в одной группе (по сравнению с предыдущей). Показатель длинника селезенки был выше среди мальчиков в группах раннего и первого детского возраста, а поперечника – в группе первого детского возраста. Значимых различий в высоте селезенки между мальчиками и девочками в пределах возрастных групп не установлено.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

## Литература / References

1. Гайворонский И.В., Лазаренко В.А., Котив Б.Н., Алексеев В.С., Ничипорук Г.И., Горячева И.А. Морфометрические характеристики связок селезенки и их топографо-анатомические отношения с ветвями селезеночной артерии и хвостом поджелудочной железы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015;2:66–73. [Gajvoronskij IV, Lazarenko VA, Kotiv BN, Alekseev VS, Nichiporuk GI, Gorjacheva IA. Morphometric characteristics of the spleen ligaments and their topographic and anatomical relationships with the branches of the splenic artery and the tail of the pancreas. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his health"*. 2015;2:66–73 (In Russ).]
2. Железнов Л.М., Галеева Э.Н., Попов Г.А., Титов В.Г., Веprinцева О.Т. Топографо-анатомические закономерности становления тимуса и селезенки в промежуточном плодном периоде. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;2(6):94–6. [Zheleznov LM, Galeeva JeN, Popov GA, Titov VG, Veprinцева OT. Topographic and anatomical patterns of the formation of the thymus and spleen in the intermediate fetal period. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;2(6):94–6 (In Russ).]
3. Badran DH, Kalbouneh NM, Al-Hadidi MT, Shatarat AT, Tarawneh ES, et al. Ultrasonographic assessment of splenic volume and its correlation with body parameters in a Jordanian population. *Saudi Med J*. 2015;36(8):967–72.
4. Khan SA, Yasmeen S, Adel H, Adil SO, Huda F, Khan S. Sonographic evaluation of normal liver, spleen, and renal parameters in adult population: A Multicenter Study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(11):834–9.
5. Eze CU, Agwu KK, Ezeasor DN, Agwuna KK, Aronu AE. Sonographic determination of spleen to left kidney ratio among Igbo school age children of south east Nigeria. *Afr Health Sci*. 2014;14(1):246–54.
6. Nemati M, Hajalioghli P, Jahed S, Behzadmehr R, Rafeey M, Fouladi DF. Normal values of spleen length and volume: an ultrasonographic study in children. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(8):1771–8.
7. Warnakulasuriya DTD, Peries PPUC, Rathnasekara YAC, Jayawardena KTM, Upasena A, Wickremasinghe AR. Ultrasonographic parameters of the liver, spleen and kidneys among a cohort of school children in Sri Lanka. *BMC Pediatr*. 2017;17:192. doi: 10.1186/s12887-017-0943-4
8. Abdullahi SU, Hassan-Hanga F, Ibrahim M. Ultrasonographic spleen size and haematological parameters in children with sickle cell anaemia in Kano, Nigeria. *Niger Postgrad Med J*. 2014;21(2):165–70.
9. Song MK, Park BB, Uhm JE. Understanding splenomegaly in myelofibrosis: association with molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):898. doi: 10.3390/ijms19030898
10. Cruz-Romero C, Agarwal S, Abujudeh HH, Thrall J, Hahn PF. Spleen volume on CT and the effect of abdominal trauma. *Emerg Radiol*. 2016;23(4):15–23.
11. Боев В.М., Карпенко И.Л., Бархатова Л.А., Суменко В.В., Верещагин А.И., Кряжев Д.А. Сравнительный анализ эхографических показателей селезенки здоровых детей, проживающих на территориях с различной антропогенной нагрузкой. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015;1:19–21. [Boev VM, Karpenko IL, Barhatova LA, Sumenko VV, Vereshhagin AI, Krjazhev DA. Comparative analysis of the echographic parameters of the spleen of healthy children living in areas with different anthropogenic load. *Public Health and Habitat*. 2015;1:19–21 (In Russ).]
12. Возгомент О.В., Пыков М.И., Зайцева Н.В., Акатова А.А., Аминова А.И., Ивашова Ю.А. Нормативные критерии и способ оценки размеров селезенки у детей. *Доктор.Ру*. 2014;11:9–13. [Vozgoment OV, Pykov MI, Zajceva NV, Akatova AA, Aminova AI, Ivashova JuA. Normative criteria and method for assessing the size of the spleen in children. *Doctor.Ru*. 2014;11:9–13 (In Russ).]
13. Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Дворяковская Г.М., Скутина Л.Е., Горбунова М.О., Ларина К.А. Размеры и структура селезенки у здоровых детей по данным ультразвукового исследования. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;1:20–9. [Dvorjakovskij IV, Sugak AB, Dvorjakovskaja GM, Skutina LE, Gorbunova MO, Larina KA. The size and structure of the spleen in healthy children according to ultrasound data. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2007;1:20–9 (In Russ).]
14. Rousan LA, Fataftah J, Al-Omari M, Hayajneh W, Miqdady M, Khader Y. Sonographic assessment of liver and spleen size based on age, height, and weight: Evaluation of Jordanian children. *Minerva Pediatr*. 2019;71(1):28–33.

УДК 616-002.5-06: 616.98:578.828.6-072.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-46-50

## Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой мотивацией к лечению

П.А. Фадеев<sup>1</sup>, Д.В. Краснов<sup>2</sup>, В.А. Краснов<sup>2</sup>, Я.К. Петрова<sup>3</sup>, С.В. Склюев<sup>2,3</sup>, Н.Г. Грищенко<sup>3</sup><sup>1</sup>Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр, Чита, Россия;<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;<sup>3</sup>Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Новосибирск, Россия

**Цель:** оценить факторы, влияющие на заживление полостей распада в легких при клапанной бронхоблокации (КББ) у пациентов, страдающих туберкулезом, с низкой мотивацией к приему противотуберкулезных препаратов. **Материал и методы.** У 135 больных деструктивным туберкулезом с низкой мотивацией к лечению проведено исследование факторов, влияющих на эффективность КББ. В зависимости от ее результата выделено две группы пациентов: с заживлением (n=78) и с сохранением полостей распада (n=56). **Результаты.** Метод оказался наиболее эффективным у лиц с продолжительностью заболевания менее двух лет, верхнедолевой локализацией туберкулезного процесса, с размером полостей распада до 2 см, со скудным бактериовыделением, у ВИЧ-коинфицированных – с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови более 250 кл./мкл и приверженных к антиретровирусной терапии, а также у пациентов с периодическим отрывом от противотуберкулезной химиотерапии с ее возобновлением. **Заключение.** Факторами, влияющими на сохранение деструктивных изменений на фоне КББ, стали: туберкулезный анамнез более 2 лет, полости размером 4–7 см, сохраняющееся умеренное и обильное бактериовыделение, наличие широкой лекарственной устойчивости возбудителя, уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови менее 250 кл./мкл у ВИЧ-коинфицированных, а также полный отказ от противотуберкулезных препаратов.

**Ключевые слова:** туберкулез, каверна, ВИЧ-инфекция, клапанная бронхоблокация

Поступила в редакцию 05.02.2021 г. Получена после доработки 15.02.2021 г.

**Для цитирования:** Фадеев П.А., Краснов Д.В., Краснов В.А., Петрова Я.К., Склюев С.В., Грищенко Н.Г. Прогностические факторы эффективности клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой мотивацией к лечению. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;1:46–50. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-46-50

**Для корреспонденции:** Фадеев Павел Александрович – главный внештатный специалист-фтизиатр Дальневосточного федерального округа, главный врач Забайкальского краевого клинического фтизиопульмонологического центра (672038, г. Чита, ул. Таежная, 3); ORCID: 0000-0002-8171-7497; e-mail: fadeipavel@mail.ru

## Prognostic factors of the efficiency of valve bronchial block in patients having destructive tuberculosis and low motivation for treatment

P.A. Fadeev,<sup>1</sup> D.V. Krasnov,<sup>2</sup> V.A. Krasnov,<sup>2</sup> Ya.K. Petrova,<sup>3</sup> S.V. Skluev,<sup>2,3</sup> N.G. Grishenko<sup>3</sup><sup>1</sup>Zabaykalskiy Regional Clinical Phthisiopulmonary Center, Chita, Russia;<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;<sup>3</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

**Objective:** To estimate factors influencing healing of the pulmonary tumor cavitation in case of valve bronchial block (VBB) among patients having tuberculosis and low motivation to take anti-tuberculosis medicines. **Methods:** 135 patients having destructive tuberculosis and low motivation for treatment were studied according to factors influencing the effectiveness of VBB. Depending on the results two groups of patients were defined: patients with healing (n=78) and patients whose pulmonary tumor cavitation stayed at the same level (n=56). **Results:** The method turned out to be the most effective for patients having the duration of the disease for less than 2 years, upper-lobe localization of tuberculosis process with the pulmonary tumor cavitation up to 2 cm, bacteriologically proven, having HIV co-infection with the concentration of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes in blood in the amount of more than 250 cells per microliter and committed to antiretroviral therapy and also among patients with the periodic anti-tuberculosis chemotherapy take offs after treatment restarting. **Conclusions:** Such factors as tuberculosis anamnesis for longer than 2 years, 4–7 cm cavitation, remaining mild or abundant bacterioexcretion, wide drug resistance of the pathogen, the level of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes in blood less than 250 cells per microliter for HIV co-infected, and total rejection of anti-tuberculosis drugs influence the maintaining of the destructive changes on the basis of VBB.

**Keywords:** tuberculosis, cavity, HIV-infection, valve bronchial block

Received 5 February 2020; Revised 15 February 2021

**For citation:** Fadeev PA, Krasnov DV, Krasnov VA, Petrova YaK, Skluev SV, Grishenko NG. Prognostic factors of the efficiency of valve bronchial block in patients having destructive tuberculosis and low motivation for treatment. *Pacific Medical Journal.* 2021;1:46–50. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-46-50

**Corresponding author:** Pavel A. Fadeev, MD, chief freelance TB specialist of the Far Eastern Federal District, chief physician of Zabaykalskiy Regional Clinical Phthisiopulmonary Center (3 Taezhnaya St., Chita, 672038, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8171-7497; e-mail: fadeipavel@mail.ru

В Российской Федерации наблюдается значительное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу и тенденция к ее стабилизации по ВИЧ-инфекции [1, 2]. Однако согласно оценке ВОЗ Россия относится к странам с высоким бременем туберкулеза, что сильнее всего заметно на территориях Сибири и Дальнего Востока – превышение среднероссийских показателей более, чем в два раза [3]. Особое значение имеет проблема низкой приверженности пациентов к приему противотуберкулезных препаратов. По разным причинам отказываются от необходимых лекарственных средств до 10–15 % лиц, страдающих туберкулезом [4, 5]. Патологический процесс в такой ситуации прогрессирует, значительная часть пациентов становится массивными выделителями бактерий, устойчивых к противотуберкулезным препаратам, что еще более усугубляет эпидемиологическую ситуацию.

Наличие сочетанной с туберкулезом ВИЧ-инфекции требует приема еще большего количества лекарственных средств, которые, вступая во взаимодействие, могут инициировать токсические осложнения. Среди таких пациентов в 70 % случаев формируется отрицательное отношение к приему противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов [6–8]. Так, в Забайкальском крае в 2019 г. 36 зарегистрированных в предыдущем году пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (7,7 %) по разным причинам прервали курс химиотерапии (форма № 8-ТБ), в 2018 г. таких пациентов было 29 (5,6 %). Подобная же тенденция прослеживается и на других территориях Сибири и Дальнего Востока [2].

Эффективность клапанной бронхоблокации (КББ), успешно применяемой при деструктивном туберкулезе легких [9–11], послужила основой для разработки нового подхода к комплексному лечению больных (в том числе туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией) с низкой мотивацией к приему противотуберкулезных препаратов. КББ уже двадцать лет известна фтизиатрам и успешно зарекомендовала себя в лечении пациентов с различными формами деструктивного туберкулеза легких [12, 13]. Наиболее широко установка эндобронхиального клапана (ЭК) используется в клинической практике Новосибирского НИИ туберкулеза, где ежегодно выполняется более 150 подобных манипуляций, и в Забайкальском краевом клиническом фтизиопульмонологическом центре (г. Чита) – более 85 таких эндоскопических установок ЭК в год.

Цель исследования: оценить факторы, влияющие на заживление полостей распада в легких при КББ у пациентов, страдающих туберкулезом, с низкой мотивацией к приему противотуберкулезных препаратов.

---

#### Материал и методы

---

Эффективность КББ изучена у 134 больных деструктивным туберкулезом легких с низкой мотивацией к приему противотуберкулезных препаратов. Всем пациентам с 2013 по 2018 г. выполнялась установка ЭК в Новосибирском НИИ туберкулеза (68 человек)

и Забайкальском краевом клиническом фтизиопульмонологическом центре (66 человек). Сочетанная ВИЧ-инфекция диагностирована в 84 случаях: у всех больных, леченных в Новосибирске, и у 16 больных, леченных в Чите. У 130 человек (97 % наблюдений) на момент установки ЭК сохранялось бактериовыделение, множественная лекарственная устойчивость микобактерий была выявлена в 103 случаях (76,9 %).

При постановке диагноза назначалась противотуберкулезная химиотерапия с учетом спектра лекарственной устойчивости возбудителя. Во всех случаях в различные сроки были зарегистрированы отказы от лечения в основном из-за низкой мотивации, связанной с асоциальным поведением (злоупотребление алкоголем, наркомания). Прерывали лечение и затем возобновляли его с периодической цикличностью 70 человек, прекратили прием лекарств через несколько месяцев 43 человека и полностью отказался от лечения 21 пациент. Антиретровирусная терапия была показана 53 из 84 ВИЧ-инфицированных, но в связи с низкой приверженностью к лечению, ее получали только 32 человека.

Для КББ использовались ЭК производства ООО «Медланг» (г. Барнаул). Установка клапана в бронх в 60 случаях выполнена под общим обезболиванием, в 74 – под местной анестезией. Выбор местной анестезии был обусловлен отказом пациентов от дальнейшего пребывания в стационаре. В данной ситуации благодаря сохраненному сознанию после установки ЭК появлялась возможность фиброоптического контроля его фиксации. Удаляли ЭК в среднем через 12 месяцев после полного клинико-рентгенологического обследования в стационаре.

Для выделения факторов, влияющих на эффективность КББ, пациенты были разделены на две группы: 1-я – 78 человек, у которых наблюдалось закрытие полостей в легких, 2-я – 56 человек, у которых каверны ликвидировать не удалось. Для оценки эффективности процедуры были проанализированы следующие критерии: продолжительность туберкулезного анамнеза, размеры, количество и локализация полостей распада, частота бактериовыделения и лекарственной устойчивости, уровень блокируемого бронха и степень отрыва от лечения. У больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией исследован уровень Т-клеточного иммунитета и приверженность к антиретровирусной терапии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0. Определяли среднюю арифметическую, ее стандартное отклонение и стандартную ошибку. Статистическую значимость различий (р) оценивали с помощью критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) и U-критерия Манна-Уитни. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний точный тест Фишера. Вычисляли отношения шансов (ОШ), их 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского НИИ туберкулеза (протокол № 38 от 07.06.2018 г.).

## Результаты исследования

КББ на фоне нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов и сочетанной патологии (ВИЧ-инфекция, наркомания, алкоголизм) продемонстрировала высокую эффективность: заживление полостей распада достигнуто в 78 (58,2%), прекращение бактериовыделения - в 93 (71,5%) случаях. У представителей 1-й группы на фоне закрытия полостей распада было достигнуто прекращение бактериовыделения. Во 2-й группе положительная динамика (прекращение бактериовыделения и уменьшение полостей) зарегистрирована в 15 случаях, у 19 человек динамика отсутствовала, и у 22 наблюдалось прогрессирование туберкулезного процесса, закончившееся в 5 случаях летальным исходом. При анализе влияния продолжительности туберкулезного процесса на ликвидацию деструктивных изменений в легких после КББ были выявлены статистически значимые различия (табл. 1). Шансы на ликвидацию полостей распада повышались у лиц, страдавших туберкулезом не более двух лет: ОШ=2,27 (95% ДИ: 2,53–13,79). При туберкулезном анамнезе более двух лет шансы на сохранение каверн были выше: ОШ=2,6 (95% ДИ: 2,53–13,74).

Верхнедолевая локализация каверн оказалась благоприятным фактором, влиявшим на их ликвидацию (табл. 2) – шансы на заживление полостей распада при верхнедолевой локализации были значимо выше: ОШ=1,77 (95% ДИ: 1,08–5,03). В 1-й группе у половины больных зажившие полости распада были небольших размеров, во 2-й группе более чем в четверти случаев на фоне КББ не редуцировались даже мелкие каверны (табл. 3). Вероятность ликвидации деструктивных изменений до 2 см в поперечнике, таким образом, оказалась выше почти в три раза (ОШ=2,73; 95% ДИ: 1,45–6,35), а шансы же на заживление полостей распада размером 4–7 см – ниже (ОШ=1,58; 95% ДИ: 1,24–6,46).

Почти у половины больных 1-й группы КББ на фоне химиотерапии позволила добиться прекращения бактериовыделения в условиях олигобациллярности, во 2-й группе подобный результат зафиксирован только в одном случае (табл. 4): шансы на редукцию бактериовыделения при использовании ЭК, таким образом, можно расценить как очень высокие: ОШ=33 (95% ДИ: 5,8–331,1). Сохранявшееся перед установкой ЭК умеренное (++) или обильное (+++) бактериовыделение оказалось фактором, отрицательно влиявшим на эффективность комплексного лечения. Так, на фоне умеренного бактериовыделения КББ была выполнена 16 пациентам из 1-й и 22 - из 2-й группы: 21,6 и 39,3%, соответственно ( $p=0,03$  по критерию Пирсона), а на фоне обильного бактериовыделения – 25 (33,9%) и 33 (58,9%), соответственно ( $p=0,005$  по точному тесту Фишера). Шансы на сохранение деструктивных изменений на фоне КББ при умеренном (ОШ=1,37; 95% ДИ: 1,09–5,07) и обильном (ОШ=1,32; 95% ДИ 1,37–5,77) бактериовыделении были высокими.

Отрицательным прогностическим фактором, отражающимся на состоянии полостей распада при

Таблица 1

Туберкулезный анамнез у пациентов с ЭК

Длительность заболевания	Количество наблюдений				p
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
6–12 месяцев	43	55,1	21	37,5	0,04 <sup>a</sup>
1–2 года	25	32,1	9	16,1	0,04 <sup>b</sup>
2–3 года	7	9,0	18	32,1	0,001 <sup>b</sup>
Более 3 лет	3	3,8	8	14,3	0,03 <sup>b</sup>
<i>Всего:</i>	78	100,0	56	100,0	–

<sup>a</sup> По критерию Пирсона.<sup>b</sup> По точному тесту Фишера.

Таблица 2

Расположение туберкулезных каверн в легких у пациентов с ЭК

Локализация каверн	Количество наблюдений				p
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Верхняя доля	62	79,5	35	62,5	0,03 <sup>b</sup>
Верхняя доля и S6 <sup>a</sup>	7	8,9	9	16,1	0,28 <sup>b</sup>
Нижняя доля	9	11,6	12	21,4	0,15 <sup>b</sup>
<i>Всего:</i>	78	100,0	56	100,0	–

<sup>a</sup> Верхушечный (6-й) сегмент.<sup>b</sup> По критерию Пирсона.<sup>c</sup> По точному тесту Фишера.

Таблица 3

Размеры туберкулезных каверн в легких у пациентов с ЭК

Размер каверн	Количество наблюдений				p <sup>a</sup>
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
До 2 см	41	52,5	15	26,8	0,003
2–4 см	25	32,1	22	39,3	0,39
4–6 см	12	15,4	19	33,9	0,01
<i>Всего:</i>	78	100,0	56	100,0	–

<sup>a</sup> По критерию Пирсона.

Таблица 4

Характеристика массивности бактериовыделения (посев на плотные среды) у пациентов с ЭК

Колониеобразующие единицы (КОЕ)	Количество наблюдений				p
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
1–20 КОЕ (+)	33	44,5	1	1,8	<0,001 <sup>a</sup>
21–100 КОЕ (++)	16	21,6	22	39,3	0,03 <sup>b</sup>
>100 КОЕ (+++)	25	33,9	33	58,9	0,005 <sup>b</sup>
<i>Всего:</i>	74	100,0	56	100,0	–

<sup>a</sup> По точному тесту Фишера.<sup>b</sup> По критерию Пирсона.

туберкулезе, считается бактериовыделение с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (включая широкую лекарственную устойчивость). В 1-й группе больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий было 71,6%, во 2-й – 89,3% ( $p=0,016$  по точному тесту Фишера). Наличие широкой лекарственной устойчивости также оказалось неблагоприятным фактором, влиявшим на эффективность КББ (табл. 5). У пациентов

Таблица 5

Частота лекарственной устойчивости возбудителя при туберкулезе легких с бактериовыделением у пациентов с ЭК

Вид лекарственной устойчивости <sup>а</sup>	Количество наблюдений				р
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Чувствительность	4	5,4	2	3,6	0,70 <sup>б</sup>
Монорезистентность	7	9,5	1	1,8	0,07 <sup>б</sup>
Полирезистентность	10	13,5	3	5,4	0,15 <sup>б</sup>
МЛУ без ШЛУ	44	59,4	33	58,8	0,95 <sup>в</sup>
ШЛУ	9	12,2	17	30,4	0,014 <sup>б</sup>
<i>Всего:</i>	<i>74</i>	<i>100,0</i>	<i>56</i>	<i>100,0</i>	<i>–</i>

<sup>а</sup> МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

<sup>б</sup> По точному тесту Фишера.

<sup>в</sup> По критерию Пирсона.

Таблица 6

Локализация ЭК при туберкулезе легких у пациентов с ЭК

Локализация ЭК <sup>а</sup>	Количество наблюдений				р
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Правый ВДБ	22	28,2	12	21,5	0,37 <sup>б</sup>
Левый ВДБ	25	32,1	14	25,0	0,38 <sup>б</sup>
Правый НДБ	3	3,8	5	8,9	0,28 <sup>в</sup>
Левый НДБ	4	5,1	3	5,4	0,99 <sup>в</sup>
Левый ВЗБ	6	7,7	5	8,9	0,99 <sup>в</sup>
Левые ВЗБ и В6	7	9,0	9	16,1	0,28 <sup>в</sup>
Правый В6	2	2,6	4	7,1	0,24 <sup>в</sup>
Правый ВДБ и левый ВЗБ	9	11,5	4	7,1	0,56 <sup>в</sup>
<i>Всего:</i>	<i>78</i>	<i>100,0</i>	<i>56</i>	<i>100,0</i>	<i>–</i>

<sup>а</sup> ВДБ – верхнедолевой бронх, НДБ – нижнедолевой бронх, ВЗБ – верхнезональный бронх, В6 – верхушечный бронх (6-го сегмента).

<sup>б</sup> По критерию Пирсона.

<sup>в</sup> По точному тесту Фишера.

Таблица 7

Уровень иммуносупрессии при коинфекции ВИЧ/туберкулез у пациентов с ЭК

Уровень лимфоцитов CD4 <sup>+</sup> , кл./мкл	Количество наблюдений				р <sup>а</sup>
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
<100	2	4,3	11	29,7	<0,01
100–249	14	29,7	21	56,8	
250–350	21	44,7	5	13,5	
>350	10	21,3	0	0,0	
<i>Всего:</i>	<i>47</i>	<i>100,0</i>	<i>37</i>	<i>100,0</i>	<i>–</i>

<sup>а</sup> По двухстороннему тесту Фишера для таблиц сопряженности (расчет по методу Монте-Карло, число итераций – 1 млн).

с такой устойчивостью микобактерий вероятность сохранения фокусов деструкции оказалась достаточно высокой: ОШ=3,15 (95 % ДИ: 1,28–7,75). Место же установки ЭК на эволюцию туберкулезных каверн влияния практически не оказывало (табл. 6).

Статистически значимым, влиявшим на состояние полостей распада в легких при коинфекции ВИЧ/туберкулез, оказался уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 250 до 350 кл./мкл (р<0,01 по точному тесту Фишера). Вероят-

Таблица 8

Приверженность к антиретровирусной терапии (АРВТ) при коинфекции ВИЧ/туберкулез у пациентов с ЭК

Отношение к АРТВ	Количество наблюдений				р <sup>а</sup>
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Получали	25	89,3	5	20,0	<0,001
Отказались	3	10,7	20	80,0	
<i>Всего:</i>	<i>28</i>	<i>100,0</i>	<i>25</i>	<i>100,0</i>	<i>–</i>

<sup>а</sup> По критерию Пирсона.

Таблица 9

Отрывы от курсов приема противотуберкулезных препаратов у пациентов с ЭК

Отрывы	Количество наблюдений				р
	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Периодические	51	65,4	19	33,9	0,001 <sup>б</sup>
После приема <sup>а</sup>	25	32,1	18	32,2	0,99 <sup>б</sup>
Полные	2	2,5	19	33,9	0,0001 <sup>в</sup>
<i>Всего:</i>	<i>78</i>	<i>100,0</i>	<i>56</i>	<i>100,0</i>	<i>–</i>

<sup>а</sup> В течение нескольких месяцев с последующим отрывом.

<sup>б</sup> По критерию Пирсона.

<sup>в</sup> По точному тесту Фишера.

ность закрытия туберкулезных каверн при такой характеристике Т-клеточного иммунитета была самой высокой: ОШ=4,2 (95 % ДИ: 1,71–15,59). При более низком количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов определена обратная тенденция (табл. 7). ОШ на сохранение полостей распада на фоне КББ при уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 100–249 кл./мкл равнялось 1,5 (95 % ДИ: 1,26–7,63), а при уровне менее 100 кл./мкл – 5,5 (95 % ДИ: 1,96–46,31). Как сказано выше, антиретровирусная терапия при коинфекции была показана 53 больным (табл. 8), и вероятность заживления полостей распада на ее фоне оказалась высокой: ОШ=5 (95 % ДИ: 7,09–156,65).

Прием противотуберкулезных препаратов и отрывы от лечения значимо влияли на эффективность КББ. Среди больных, периодически принимавших химиопрепараты с последующими отказом от лечения, закрытие полостей распада тем не менее происходило чаще. Шансы на ликвидацию деструктивных изменений после установки ЭК у пациентов даже и периодически, но принимавших химиопрепараты, оказались высокими: ОШ=3,68 (95 % ДИ: 1,78–7,58). Среди лиц, прервавших курс химиотерапии, но получавших препараты до этого в течение нескольких месяцев, статистически значимая разница между группами по данному показателю отсутствовала, однако у трети таких больных каверны удалось ликвидировать (табл. 9).

Полный отказ от химиотерапии обусловил низкую эффективность КББ: в трети таких наблюдений полости не закрылись, наблюдалось неуклонное прогрессирование процесса, приведшее, как уже сказано, в пяти случаях летальному исходу. Для пациентов, уклонявшихся от лечения, КББ была использована как «метод отчаяния», хотя в двух случаях каверны все-таки удалось ликвидировать. Шансы сохранения полостей

распада при полном отказе от химиотерапии были крайне высокими: ОШ=19,51 (95 % ДИ: 4,32–88,25).

#### Обсуждение полученных данных

КББ оказалась более эффективной у больных туберкулезом с продолжительностью анамнеза менее двух лет, с верхнедолевым поражением, с полостями распада в легких размером до 2 см, со скудным бактериовыделением, а также у ВИЧ/туберкулез-коинфицированных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови более 250 кл./мкл, приверженных к антиретровирусному лечению при периодических отрывах от противотуберкулезной химиотерапии с последующим ее возобновлением. Факторами, значимо влияющими на сохранение деструктивных изменений на фоне КББ, стали: длительность туберкулезного анамнеза более двух лет, наличие каверн в легких размером от 4 до 7 см, умеренное и обильное бактериовыделение, широкая лекарственная устойчивость микобактерий, уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 250 на микролитр крови, полный отказ от приема противотуберкулезных препаратов. При этом у 26,8% пациентов при сохранившихся полостях на фоне установки ЭК наблюдалось прекращение бактериовыделения, что можно расценить как благоприятные изменения, и рекомендовать КББ для лиц с низкой мотивацией к приему противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов при коинфекции ВИЧ/туберкулез, а выявленные предикторы неэффективности учитывать как отрицательные прогностические факторы.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПАФ, ДВК, ВАК

Сбор и обработка материала – ПАФ, ДВК, ЯКП

Статистическая обработка – ПАФ, ДВК, СВС

Написание текста – ПАФ, ЯКП, НГГ

Редактирование – ДВК, ВАК, НГГ

#### Литература / References

1. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(12):7–19. [Nechaeva OB. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(12):7–19 (In Russ).]
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(6):9–21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):9–21 (In Russ).]
3. Ревакина О.В., Филиппова О.П., Павленок И.В., Митрофанов Р.А., Нарышкина С.Л. *Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе*. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. [Revyakina OV, Filippova OP, Pavlenok IV, Mitrofanov RA, Naryshkina SL. *The main indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District*. Novosibirsk, IPC NSMU; 2020 (In Russ).]
4. Богородская Е.М., Стерликов С.А., Борисов С.Е. Отказ от лечения – основная причина низкой эффективности лечения больных туберкулезом. *Организация лечения больных туберкулезом* / под ред. Перельман М.И. М.: Российское общество фтизиатров, 2008:45–50. [Bogorodskaya EM, Sterlikov SA, Borisov SE. Otkaz ot lecheniya – osnovnaya prichina nizkoy effektivnosti lecheniya bol'nykh tuberkulezom. Perelman MI, ed. *Organizatsiya lecheniya bol'nykh tuberkulezom*. Moscow: Russian Society of Phthisiologists; 2008:45–50 (In Russ).]
5. Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В., Степанов Д.В., Ревакина О.В. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского федерального округа. *Туберкулез и болезни легких*. 2012;89(10):8–14. [Krasnov VA, Chernyshev VM, Strelchenko OV, Stepanov DV, Revyakina OV. Faktory, prep'yatstvuyushchie uluchsheniyu situatsii po tuberkulezu v subektakh Sibirskogo federal'nogo okruga. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012;89(10):8–14 (In Russ).]
6. Нарышкина С.Л., Хромова Л.В., Кадышев С.А. Приверженность к лечению больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез). *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(5):70. [Naryshkina SL, Khromova LV, Kadyshiev SA. Priverzhennost k lecheniyu bol'nykh s sochetannoy infektsiey (VICH i tuberkulez). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(5):70 (In Russ).]
7. Синецын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Рыбка Л.Н., Данилова И.Д., Котова Е.А. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2016;5:18–25. [Sinitsyn MV, Belilovskiy EM, Borisov SE, Rybka LN, Danilova ID, Kotova EA. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti lecheniya bol'nykh tuberkulezom v zavisimosti ot nalichiya VICH-infektsii. *Tuberkulez i socialno-znachimye zabolvaniya*. 2016;5:18–25 (In Russ).]
8. Мордык А.В., Удалова Т.Ю., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., Леденева Т.Н. Личность пациента туберкулез/ВИЧ. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;1:50–3. [Mordyk AV, Udalova TYu, Sitnikova SV, Puzyreva LV, Ledeneva TN. Identity of a patient with tuberculosis/HIV. *Far Eastern Medical Journal*. 2016;1:50–3 (In Russ).]
9. Склюев С.В., Краснов Д.В. Оценка влияния клапанной бронхообструкции на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2013;5:49–52. [Sklyuev SV, Krasnov DV. Assessment of respiratory function in patients with cavitary infiltrative pulmonary tuberculosis and endobronchial valve implantation. *Pulmonologiya*. 2013;5:49–52 (In Russ).]
10. Петрова Я.К., Краснов Д.В., Склюев С.В., Зырянова Т.В. Эффективность клапанной бронхообструкции в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(8):67–72. [Petrova YaK, Krasnov DV, Sklyuev SV, Zyranova TV. Efficiency of valve bronchial block as the part of the comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis with concurrent HIV. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(8):67–72 (In Russ).]
11. Краснов Д.В., Петрова Я.К., Склюев С.В., Мышкова Е.П. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхообструкции в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):25–30. [Krasnov DV, Petrova YaK, Sklyuev SV, Myshkova EP. Factors providing impact on the efficiency of valve bronchial block in the comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):25–30 (In Russ).]
12. Levin A, Sklyuev S, Felker I, Krasnov D, Tseymach E. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(11):1539–45.
13. Krasnov DV, Sklyuev SV, Petrova YaK, Skvortsov DA, Krasnov VA, Felker IG, Grischenko NG. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis. *Thorax Surg Clin*. 2019;29(1):47–58.

УДК 616-002.5-06: 616.98:578.828.6(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-51-55

## Сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез в Приморском крае

Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, В.А. Еремеева<sup>1</sup>, Л.Ф. Скляр<sup>1,2,4</sup>, Л.И. Шишкова<sup>3</sup>, С.Н. Бениова<sup>2,4</sup>, О.Н. Ли<sup>1</sup>, В.С. Копаев<sup>1</sup>, Е.В. Рязанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия; <sup>3</sup> Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, Владивосток, Россия;

<sup>4</sup> Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

**Цель:** выделить особенности эпидемиологии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края. **Материал и методы.** Анализировались статистические данные эпидемиологического мониторинга, формы федерального наблюдения и отраслевой отчетности, амбулаторные медицинские карты пациентов Приморского краевого противотуберкулезного диспансера и Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. **Результаты.** ВИЧ-ассоциированный туберкулез, как правило, выявлялся на IV стадии ВИЧ-инфекции на фоне сопутствующей патологии и чаще – в инфильтративной форме. На момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции у пациентов с туберкулезом, как правило, регистрировались низкие показатели уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, что свидетельствовало о выраженном иммунном дефиците. Химиопрофилактика туберкулеза по показаниям, среди людей, живущих с ВИЧ, проводилась не во всех случаях, что связано с многочисленными отказами и прерываниями курса лечения. **Заключение.** Приморский край в эпидемиологическом отношении относится к неблагоприятным регионом Российской Федерации, как по ВИЧ-инфекции, так и по туберкулезу, причем в последние годы возрастает актуальность проблемы коморбидности данных заболеваний.

**Ключевые слова:** коинфекция ВИЧ/туберкулез, распространенность, заболеваемость, смертность

Поступила в редакцию 19.01.2021 г. Получена после доработки 22.02.2021 г.

**Для цитирования:** Елисеева Е.В., Еремеева В.А., Скляр Л.Ф., Шишкова Л.И., Бениова С.Н., Ли О.Н., Копаев В.С., Рязанова Е.В. Сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:51–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-51-55

**Для корреспонденции:** Еремеева Виктория Амбарцумовна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID 0000-0001-5789-8550; e-mail: 7755vika@gmail.com.

## Coinfection of HIV/tuberculosis in Primorsky Territory

E. V. Eliseeva,<sup>1</sup> V. A. Eremeeva,<sup>1</sup> L. F. Sklyar,<sup>1,2,4</sup> L. I. Shishkova,<sup>3</sup> S. N. Beniova,<sup>2,4</sup> O. N. Li,<sup>1</sup> V. S. Kopaev,<sup>1</sup> E. V. Ryazanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; <sup>3</sup> Primorsky Regional Anti-Tuberculosis Dispensary, Vladivostok, Russia; <sup>4</sup> Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

**Objective:** To highlight the features of the epidemiological tuberculosis among HIV patients in Primorsky region. **Methods:** Statistical data of the epidemiological monitoring, forms of federal monitoring and industry reporting, medical records of the Primorsky Regional Anti-Tuberculosis Dispensary and HIV and infectious diseases prevention center were analyzed. **Results:** As a rule HIV-associated tuberculosis was identified during the fourth stage of HIV-infection on the basis of accompanying diseases and most of all in infiltrative form. As a rule at the moment of diagnosing HIV-infection low indexes of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes level were registered. It was indicative to severe immunodeficiency. Tuberculosis chemoprevention according to indications among children having HIV was conducted not in all cases. It is connected with multiple refuses and stopping treatment. **Conclusions:** Primorsky region is considered to have an unfavorable epidemiological situation in Russia not only according to HIV rate but also to tuberculosis rate. The relevance of the problem of comorbidity of these diseases has increased in recent years.

**Keywords:** coinfection HIV/tuberculosis, spread rate, disease rate, death rate

Received 19 January 2021; Revised 22 February 2021

**For citation:** Eliseeva EV, Eremeeva VA, Sklyar LF, Shishkova LI, Beniova SN, Li ON, Kopaev VS, Ryazanova EV. Coinfection of HIV/tuberculosis in Primorsky Territory. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:51–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-51-55

**Corresponding author:** Viktoria A. Eremeeva, MD, assistant. Department of General and Clinical Pharmacology. Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-5789-8550; e-mail: 7755vika@gmail.com

ВИЧ-инфекция считается одним из основных факторов риска активизации латентного туберкулезного процесса [1–3]. Туберкулез, коморбидный с ВИЧ-инфекцией, относится к серьезным проблемам общественного здравоохранения. Распространение коинфекции ВИЧ/

туберкулез влечет за собой повышение заболеваемости обеими инфекциями и смертности, как от туберкулеза, так и от ВИЧ-инфекции [4]. Постановлением Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 (ред. от 31.01.2020 г.) туберкулез и ВИЧ-инфекция

выделены в особую группу социально-значимых заболеваний, связанных с опасностью эпидемий, развитием серьезных осложнений, а также сложностями терапии и необходимостью специализированной медицинской помощи [5].

Показатель распространенности туберкулеза в Приморском крае за 9 месяцев 2020 г. составил 198,8 на 100 тыс. населения (за те же периоды в 2018 г. – 304,1 и в 2019 г. – 288,3 на 100 тыс. населения). Снижение этого показателя к уровню 9-го месяца 2019 г. составило 31 %. За тот же период выявляемость туберкулеза при ВИЧ-инфекции на территории Приморья в 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. снизилась на 10,1 %: 217,6 на 100 тыс. обследований (в 2019 г. – 242, в 2018 г. – 268,3 на 100 тыс. обследований). В крае, по итогам 9 месяцев 2020 г., отмечено снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией по сравнению с аналогичным периодом прошлого года на 28,4 %: до 32 с 44,7 на 100 тыс. населения (607 и 850 новых случаев, соответственно).

Цель настоящего исследования: выделить особенности эпидемиологии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края.

#### Материал и методы

Анализировались данные эпидемиологического мониторинга и формы федерального наблюдения и отраслевой отчетности: форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», форма № 263/у-ТВ: «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией», амбулаторные медицинские карты пациентов Приморского краевого противотуберкулезного диспансера и Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Краевой клинической больницы № 2 (Центр СПИД). Диагноз туберкулеза устанавливался на основании комплексного клинико-рентгенологического, бактериоскопического и бактериологического исследования с определением лекарственной устойчивости возбудителя. Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждался методом иммунного блоттинга. Клинические стадии ВИЧ-инфекции устанавливали по классификации В.И. Покровского (2006) [6] с учетом показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки.

#### Результаты исследования

Заболеваемость коинфекцией ВИЧ/туберкулез в 2019 г. в Приморском крае по сравнению с 2018 г. уменьшилась на 14,9 %: 10,3 и 12,1 на 100 тыс. населения, соответственно (2017 г. – 10,4 на 100 тыс. населения). За 9 месяцев 2020 г. этот показатель снизился на 14,7 % по сравнению с аналогичным периодом прошлого года:

6,4 и 7,5 на 100 тыс. населения, соответственно (за 9 месяцев 2018 г. – 9,1 на 100 тыс. населения). На фоне общего снижения заболеваемости туберкулезной инфекцией, доля ВИЧ-инфицированных среди впервые заболевших туберкулезом практически не изменилась: 2019 г. – 13,4 %, 2018 г. – 13,6 %, 2017 г. – 11 %. За 9 месяцев 2020 г. эта доля составила – 12,4 % (за 9 месяцев 2019 г. – 13 %, за 9 месяцев 2018 г. – 13,9 %).

Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных в 2019 г. равнялась 1948,1 на 100 тыс., снизившись при этом по сравнению с 2018 г. на 19,1 %: 2018 г. – 2406,9, 2017 г. – 2296,5 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных, соответственно. Аналогичная динамика регистрировалась и по России в целом: 2017 г. – 1779,6, 2018 г. – 1764,3, 2019 г. – 1647,4 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных.

Распространенность сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в Приморье в 2019 г. уменьшилась по сравнению с 2018 г. на 10,9 % и составила 23,8 на 100 тыс. населения (2018 г. – 26,7, 2017 г. – 26,6 на 100 тыс. населения). За 9 месяцев 2020 г. произошло снижение этого показателя по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года на 30,1 %: 19,9 и 28,5 на 100 тыс. населения, соответственно (за 9 месяцев 2018 г. – 26,8 на 100 тыс. населения). Доля ВИЧ-инфицированных среди больных туберкулезом возросла и в 2019 г. составила 9,7 % (2018 г. – 9,2 %, 2017 г. – 8 %). За 9-месячный период 2020 г. она достигла 10 % (аналогичный показатель в 2019 г. – 9,9 %, в 2018 г. – 8,8 %).

Распространенность активного туберкулеза в Приморье среди ВИЧ-инфицированных в 2019 г. по сравнению с 2018 г. снизилась на 15,8 %: 4470,4 и 5310,3 на 100 тыс. соответствующего населения (2017 г. – 5854,4 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных). В целом по России была продемонстрирована следующая динамика этого показателя: 2017 г. – 4723,5, 2018 г. – 4830,2, 2019 г. – 4243,2 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных.

В 2019 г. в крае от коинфекции ВИЧ/туберкулез зарегистрировано 18 смертей, их доля среди всех летальных исходов от туберкулеза составила 8,8 % (в 2018 г. – 12 смертей/4,8 %, в 2017 г. – 27 смертей/10,6 %). За 9 месяцев 2020 г. от коинфекции умерли 11 больных, их доля среди всех умерших от туберкулеза составила 6,7 % (за аналогичные периоды 2019 г. – 10 человек/6,8 % и 2018 г. – 10 человек/5 %). В 2019 г. среди умерших от других причин было 103 человека с коинфекцией ВИЧ/туберкулез – 32,4 % от числа пациентов с туберкулезом, умерших от других причин. За 9 месяцев 2020 г. от других причин умерло 62 человека с сочетанием ВИЧ/туберкулез – 37,4 % от всех больных туберкулезом, умерших от других причин (за 9 месяцев 2019 г. этот показатель составил 35,5 %, за 9 месяцев 2018 г. – 34,4 %). Смертность больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в 2019 г. по сравнению с 2018 г. уменьшилась на 5,3 %: 6,3 на 100 тыс. населения (в 2018 и 2017 гг. – по 6,7 на 100 тыс. населения). За 9 месяцев 2020 г. смертность при коинфекции

Таблица 1

Формы туберкулеза у пациентов с впервые выявленной коинфекцией ВИЧ/туберкулез в 2017–2019 гг.

Форма туберкулеза*	Количество наблюдений					
	2017 г.		2018 г.		2019 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаговый	28	10,3	36	9,3	30	8,5
Инfiltrативный	143	44,0	179	46,2	159	45,2
ФКТ и ЦТ	8	1,6	15	3,8	10	2,8
Диссеминированный	106	31,3	96	24,8	104	29,5
Милиарный	9	3,2	17	4,4	21	6,0
Казеозная пневмония	2	0,8	4	1,0	1	0,3
ТВГЛУ	4	1,2	4	1,0	–	–
Внелегочный	6	2,0	13	3,4	11	3,1
Прочие	18	5,6	23	6,1	16	4,6

\* ФКТ и ЦТ – фиброзно-кавернозный туберкулез и цирротический туберкулез, ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

ВИЧ/туберкулез от всех причин снизилась на 29,6 % по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года и составила 3,8 на 100 тыс. населения (в 2019 г. – 5,4, в 2018 г. – 5,5 на 100 тыс. населения).

По данным мониторинга, на конец 2019 г. в Приморском крае на диспансерном учете состояло 9983 больных ВИЧ-инфекцией, прошли обследование на туберкулез 8735 человек (87,5 %), за 9 месяцев 2020 г. обследовано 4578 человек с ВИЧ-инфекцией (47,3 % от подлежащих обследованию 9670 человек). По плану профилактических осмотров населения с целью выявления туберкулеза в 2019 г. необходимо было обследовать 5510 человек методом флюорографии и 5434 человека – методом иммунодиагностики. Флюорографию прошли 4555 человек: 82,7 % от подлежащих по плану, но 45,6 % от состоявших на учете. За 9 месяцев 2020 г. флюорография выполнена в 3082 случаях: 54,3 % от плана (5671 человек) и 31,9 % от состоявших на учете. Охват целевого контингента иммунодиагностическим обследованием на большинстве территорий края оценить трудно из-за недостатков организации данного вида диагностики. Химиопрофилактика туберкулеза в 2019 г. и за 9 месяцев 2020 г. была проведена, соответственно, 95 и 98 % ВИЧ-инфицированных с уровнем Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов) менее 350 кл./мл. Причинами неполного охвата служили многочисленные отказы от лечения и прерывание курса химиопрофилактики.

В 2019 г. в Приморье было зарегистрировано 352 новых случая коинфекции ВИЧ/туберкулез, в том числе 243 – среди мужчин и 109 – среди женщин (в 2018 г. – 387, в 2017 г. – 324 случая). Наибольшее число наблюдений сочетанной инфекции в 2019 г. пришлось на Владивосток (112 случаев), Находку (37 случаев), Уссурийск (48 случаев) и Артем (22 случая). В Партизанске зарегистрировано 7 случаев коинфекции,

в Партизанском, Шкотовском и Черниговском районах – по 4, 3 и 6 случаев, соответственно. В Кировском, Ольгинском, Пограничном, Пожарском и Тернейском районах такие наблюдения не регистрировались. В 15 случаях (4,2 %) сначала был диагностирован туберкулез, а затем ВИЧ-инфекция, в 261 случае (74,1 %) – сначала ВИЧ-инфекция, затем туберкулез, и у 76 человек (21,7 %) обе инфекции выявлены одновременно. Вторичные заболевания удалось диагностировать у 208 человек из 298 обследованных, в том числе хронический вирусный гепатит С – у 167 и хронический вирусный гепатит В+С – у 4 человек.

У подавляющего большинства впервые выявленных на территории края в 2019 г. пациентов с коинфекцией заражение вирусом иммунодефицита человека произошло парентеральным путем – 190 человек (54 %). Половым путем заразились 75 человек (21,3 %), вертикальный путь передачи вируса установлен в одном наблюдении (0,3 %), и еще в 86 случаях (24,4 %) путь заражения определить не удалось. В возрастной структуре заболевших чаще фигурировали лица в возрасте от 31 года до 40 лет (167 человек, 47,4 %), а 179 заболевших (50,8 %) были мужчинами в возрасте от 21 года до 45 лет.

Среди пациентов с коинфекцией, выявленных в 2019 г., был один учащийся (0,3 %), и 313 человек (88,9 %) не имели постоянного места работы. Остальные случаи по социальному статусу распределились следующим образом: рабочие – 27 человек (7,7 %), служащие – 2 человека (0,6 %), пенсионеры – 4 человека (1,1 %), инвалиды – 5 человек (1,4 %). На пребывание в пенитенциарных учреждениях указывали 137 пациентов (38,9 %). В учреждениях, подведомственных ФСИН РФ выявлено 29 случаев коинфекции ВИЧ/туберкулез (8,2 %). В 73 случаях (20,7 %) диагноз установлен после профилактического осмотра, в 270 случаях (76,7 %) – после обращения с жалобами и в 9 случаях (2,6 %) – посмертно. Ранее последний показатель был ниже: так, в 2018 г. коинфекция ВИЧ/туберкулез была диагностирована посмертно в 8 случаях, в 2017 г. – в 4 случаях (2,1 и 1,2 % от заболеваемости, соответственно).

Среди форм туберкулеза у пациентов с коинфекцией в 2017–2019 гг. лидировала инfiltrативная. Обращало на себя внимание и увеличение частоты внелегочных поражений с незначительной тенденцией к снижению в 2019 г. (табл. 1). Со стороны ВИЧ-инфекции в 2017 г. преобладала стадия IVB, в 2018 и 2019 гг. – стадия IVB. В 2019 г. V стадия ВИЧ-инфекции в коинфекционном процессе не регистрировалась, что, вероятно, можно объяснить расширением объемов антиретровирусной терапии (табл. 2). На момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в большинстве случаев регистрировались низкие показатели уровня Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов),

Таблица 2

Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов с впервые выявленной коинфекцией ВИЧ/туберкулез в 2017–2019 гг.

Стадия ВИЧ-инфекции	Количество наблюдений					
	2017 г.		2018 г.		2019 г.	
	абс	%	абс	%	абс	%
II	2	0,6	1	0,3	–	–
III	9	2,8	9	2,3	1	0,3
IVA	31	9,6	33	8,5	23	6,5
IVБ	61	18,8	167	43,2	253	71,9
IVВ	124	38,3	62	16,0	29	8,2
V	6	1,9	1	0,3	–	–
Н/у*	91	28,0	114	29,4	46	13,1

\* Не установлена.

Таблица 3

Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции у пациентов с впервые выявленной коинфекцией ВИЧ/туберкулез в 2017–2019 гг.

Клеток/мл	Количество наблюдений					
	2017 г.		2018 г.		2019 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<50	39	12,0	39	10,1	41	11,6
51–100	26	8,0	24	6,2	36	10,2
101–350	83	25,6	94	24,3	107	30,4
351–500	16	4,9	23	5,9	23	6,5
501–800	19	5,9	18	4,6	25	7,1
>801	5	1,7	3	0,8	3	0,9
Н/о*	136	41,9	186	48,1	117	33,3

\* CD4-статус не определен.

что свидетельствовало о выраженном иммунном дефиците (табл. 3).

#### Обсуждение полученных данных

На территории Российской Федерации ежегодно возрастает число ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом, как среди впервые выявленных, так и среди лиц, уже состоящих на учете [7, 8]. В ряде регионов страны превышены общероссийские показатели, и каждый третий случай туберкулеза регистрируется у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [9, 10]. В настоящее время Приморский край занимает лидирующее место в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации по числу случаев заболевших туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

В Приморском крае летальность пациентов с впервые установленным сочетанием ВИЧ-инфекция и туберкулез в 2019 г. составила 26,7%. Из 352 зарегистрированных случаев в течение первого года наблюдения умерло 94 человека. Летальность пациентов с впервые

установленным в 2018 г. сочетанием ВИЧ-инфекция/туберкулез на втором году наблюдения равнялась 34,4%: из 387 зарегистрированных в 2018 г. случаев, в течение двух лет умерло 133 человека. Летальность больных с диагнозом коинфекция ВИЧ/туберкулез, впервые установленным в 2017 г. на третьем году наблюдения составила 42,4%: 139 из 328 человек.

Таким образом, несмотря на значительное улучшение эпидемиологической ситуации, туберкулез остается опасным инфекционным заболеванием [11]. Положение здесь осложняется ежегодным увеличением количества больных с ВИЧ-инфекцией и с ВИЧ-ассоциированной патологией, наиболее частым представителем которой можно считать туберкулез. На территории Приморского края к сегодняшнему дню отмечается достаточно высокий уровень коинфекции ВИЧ/туберкулез [12, 13], и этот регион Российской Федерации в эпидемиологическом отношении находится в неблагоприятном положении, как по ВИЧ-инфекции, так и по туберкулезу и, как следствие, по их сочетанию.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – ЕВЕ, ВАЕ, СНБ

Сбор и обработка материала – ЛИШ, ОНЛ, ВСК, ЕВР

Статистическая обработка – ВАЕ, ЛФС

Написание текста – ВАЕ, ВСК

Редактирование – ЕВЕ, ЛФС, ЕВР

#### Литература / References

1. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., Карпов А.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2020;1:79–84. [Azovtseva OV, Gritsyuk AV, Gemaeva MD, Karpov AV. HIV infection and tuberculosis as the most difficult variant of comorbidity. *Bulletin of Novgorod State University Yaroslav the Wise*. 2020;1:79–84 (In Russ).]
2. Загдын З.М. Организационные и клинико-эпидемиологические подходы к проведению антиретровирусной терапии и химиопрофилактике туберкулеза и заболеваемость туберкулезом среди людей, живущих с ВИЧ. *Менеджер здравоохранения*. 2019;5:23–9. [Zagdyn ZM. Organizational and clinical and epidemiological approaches to antiretroviral therapy and chemoprophylaxis of tuberculosis and the incidence of tuberculosis among people living with HIV. *Health Manager*. 2019;5:23–9 (In Russ).]
3. Лискина И.В., Кузовкова С.Д., Загаба Л.М., Николаева О.Д. Ко-инфекция туберкулез/ВИЛ у госпитализованных пациентов фтизиопульмонологического профиля: частота, формы поражения, особенности диагностики (за данными высокоспециализованного заклада). *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2019;3:5–13. [Liskina I.V., Kuzovkova S.D., Zagaba L.M., Nikolaeva O.D. Tuberculosis/HIV co-infection in hospitalized patients with phthisiopulmonary profile: Frequency, forms of lesion, peculiarities of diagnosis (according to the data of a highly specialized institution). *Tuberculosis, Pulmonary Diseases, HIV Infection*. 2019;3:5–13 (In Ukr).]

4. Мотанова Л.Н., Грабовская М.С., Скляр Л.Ф., Полякова Н.А., Фольц И.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у больных ВИЧ-инфекцией в Приморском крае. *Туберкулез и ВИЧ-инфекция*. 2019;3:23–9. [Motanova LN, Grabovskaya MS, Sklyar LF, Polyakova NA, Folts IV. Epidemic situation on tuberculosis in patients with HIV infection in the Primorsky Territory. *Tuberculosis and HIV Infection*. 2019;3:23–9 (In Russ).]
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715 (ред. от 31.01.2020 г.) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Decree of the Government of the Russian Federation of 01.12.2004 No. 715 (as amended on 31.01.2020) “On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others” (In Russ).] URL: <https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-01122004-n-715> (Accessed 14 December 2020).
6. Клинические стадии ВИЧ-инфекции, установленные по классификации В.И. Покровского (2006). [Clinical stages of HIV infection established by VI Pokrovsky, 2006 (In Russ).] URL: <http://www.ufaids.bashmed.ru/personal/vse-o-vich-spide.php> (Accessed 18 December 2020).
7. Фролова О.П., Жиленков С.Г., Бутыльченко О.В., Мартель И.И. Случай туберкулеза в период транзиторного иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(3):52–6. [Frolova OP, Zhilenkov SG, Butylchenko OV, Martel II. A case of tuberculosis during the period of transient immunodeficiency associated with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2020;98(3):52–6 (In Russ).]
8. Лепшина С.М., Ляхимец В.А., Кукурика А.В., Сердюк О.В. Спектр лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с впервые диагностированными и «повторными» случаями ко-инфекции ВИЧ/резистентный ТБ. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020;24(2):189–92. [Lepshina SM, Lyakhimets VA, Kukurika AV, Serdyuk OV. The spectrum of MBT drug resistance to anti-tuberculosis drugs in patients with newly diagnosed and «repeated» cases of HIV/TB-resistant co-infection. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2020;24(2):189–92 (In Russ).]
9. Асманова М.А., Лукьяненко Н.В., Юрова В.А., Солодилова О.А. Сравнительные аспекты эффективности микробиологических методов определения массивности бактериовыделения у больных туберкулезом и сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2020;4:163–6. [Asmanova MA, Lukyanenko NV, Yurova VA, Solodilova OA. Comparative aspects of the effectiveness of microbiological methods for determining the massiveness of bacterial excretion in patients with tuberculosis and concomitant pathology (HIV infection and tuberculosis). *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice*. 2020;4:163–6 (In Russ).]
10. Чжао И., Загдын З.М., Павлова М.В., Арчакова Л.И. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: факторы риска МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор). *Медицинский альянс*. 2020;8(1):6–13. [Zhao I, Zagdyn ZM, Pavlova MV, Archakova LI. Tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation: Risk factors for MDR-TB among patients with HIV infection (review). *Medical Alliance*. 2020;8(1):6–13 (In Russ).]
11. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254 «О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года». [Decree of the President of the Russian Federation of 06.06.2019 No. 254 “On the strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period up to 2025” (In Russ).] URL: <http://base.garant.ru/72264534> (Accessed 21 December 2020).
12. Shivacoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: A systematic review. *Infection*. 2017;45:11–21.
13. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. 2017 Update. URL: [http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en](http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en) (Accessed 10 January 2021).

УДК 616-002.5-06:616-097:578.828.6-036.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

## Коинфекция ВИЧ/туберкулез на территории высокого риска распространения обеих инфекций

С.Н. Шугаева<sup>1,2</sup>, Е.Д. Савилов<sup>1,3</sup>, О.Г. Кошкина<sup>4</sup>, Н.Н. Чемезова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия; <sup>2</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; <sup>3</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия; <sup>4</sup> Иркутская областная клиническая туберкулезная больница, Иркутск, Россия

**Цель:** оценка эпидемиологических проявлений коинфекции ВИЧ и туберкулез в условиях высокого уровня распространения обеих инфекций. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и их сочетанных форм населения Иркутской области в сопоставлении с аналогичными показателями РФ за 16 лет. **Результаты.** Динамика инцидентности коинфекции ВИЧ/туберкулез на региональном уровне совпала общероссийской: интенсивный рост в 1999–2005 гг. и меньшая скорость прогрессии в 2005–2014 гг. Распространенность ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, как на федеральном, так и на областном уровне имела восходящий тренд. Показатели смертности характеризовались разнонаправленностью: отрицательный темп прироста в РФ и прогрессия в Иркутской области. **Заключение.** Усиление напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу проявляется нарастающими с высокой скоростью заболеваемостью и смертностью коинфицированных ВИЧ лиц, что, безусловно, требует повышенных мер эпидемиологического контроля над этими социально значимыми инфекциями.

**Ключевые слова:** ВИЧ, туберкулез, коинфекция, заболеваемость, распространенность, смертность

Поступила в редакцию 18.01.2021 г. Получена после доработки 15.02.2021 г.

**Для цитирования:** Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чемезова Н.Н. Коинфекция ВИЧ/туберкулез на территории высокого риска распространения обеих инфекций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:56–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

**Для корреспонденции:** Чемезова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664049, Иркутск, Юбилейный мкр, 100); ORCID: 0000-0001-5375-7785; e-mail: chemezova\_nataly@mail.ru

## Coinfection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections

S.N. Shugayeva<sup>1,2</sup> E.D. Savilov<sup>1,3</sup> O.G. Koshkina<sup>4</sup> N.N. Chemezova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia; <sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; <sup>3</sup> Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia; <sup>4</sup> Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

**Objective:** The estimation of the epidemiological symptoms of coinfection HIV and tuberculosis in the conditions of high level of both infections spread. **Methods:** Retrospective epidemiological analysis of the disease, spread and death rates in case of tuberculosis, HIV-infection and their combined forms among the population of the Irkutsk region in comparison with similar Russian indicators for 16 years was carried. **Results:** The dynamics of coinfection HIV/tuberculosis incidence on the regional level corresponded to general Russian intensive increase from 1999 to 2005 and lower progression speed from 2005 to 2014. The spread of HIV-associated tuberculosis both on federal and regional levels had the increasing trend. Mortality rate is characterized by multidirectional: negative rate of growth in Russian Federation and progression in Irkutsk region. **Conclusions:** Increased tension of tuberculosis epidemiological situation is shown by quickly increasing disease and death rates of coinfecting HIV patients. Undoubtedly such situation requires increased measures of the epidemiological control of socially-significant infections.

**Keywords:** human immunodeficiency virus, tuberculosis, coinfection, morbidity, prevalence, mortality

Received 18 January 2021; Revised 15 February 2021

**For citation:** Shugayeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Chemezova NN. Coinfection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:56–8. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-56-58

**Corresponding author:** Natalya N. Chemezova, MD, PhD, associate professor, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (100 Yubileyny Microdistr., Irkutsk, 664049, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-5375-7785; e-mail: chemezova\_nataly@mail.ru

С момента эпидемического распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на территории России, численность уязвимых по туберкулезу (ТБ) людей ежегодно пополняется за счет когорты больных ВИЧ-инфекцией [1–4]. Значимость коинфекции ВИЧ/ТБ в разных регионах РФ определяется интеграцией масштабов

распространенности ВИЧ-инфекции и объемом резервуара микобактерий туберкулеза [2, 3, 5]. К одному из регионов, где сохраняется высокая напряженность и не достигнута стабилизация эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, ТБ и ВИЧ-ассоциированному ТБ, относится Сибирский Федеральный округ и, прежде

всего, Иркутская область, что делает эту территорию оптимальной экспериментальной моделью для изучения коморбидной патологии [2, 4, 5, 6].

Цель исследования: оценка эпидемиологических проявлений коинфекции ВИЧ/ТБ в условиях высокого уровня распространения обеих инфекций.

#### Материал и методы

Изучены формы федерального статистического наблюдения № 8, № 33 и № 61, а также материалы отчетов Иркутской областной туберкулезной больницы, Иркутской областной детской туберкулезной больницы, Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, статистические данные ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом и ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, демографические данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости (инцидентности), распространенности (превалентности, пораженности) и смертности от ТБ, ВИЧ-инфекции и их сочетанных форм совокупного населения Иркутской области, включавший оценку показателей и их многолетней динамики в сопоставлении с аналогичными показателями по России. Глубина исследования 16 лет (1999–2014). Выбор стартовой точки определен годом эпидемического подъема инцидентности ВИЧ-инфекции в регионе.

Для оценки статистических закономерностей применены непараметрические методы, уровень значимости при проверке статистических гипотез ( $p$ ) принят равным 0,05. Данные представлены в виде относительных величин (медиана –  $Me$ ) с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Темп прироста показателей при оценке линейной тенденции рассчитан по выровненным данным с использованием метода наименьших квадратов. Трендовые модели на соответствие исходным данным проверены на основе коэффициента достоверности аппроксимации ( $R^2$ ), при его значениях 0,7–1 степень соответствия модели расценивалась как приемлемая.

#### Результаты исследования

В Иркутской области первый случай ТБ у больного ВИЧ-инфекцией был диагностирован в 1996 г. В последующие годы число пациентов с данной коморбидной патологией увеличивалось и всего на 31.12.2014 г. кумулятивно было зарегистрировано 3204 случая активного ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. В возрастающей тенденции федерального показателя заболеваемости выделено два периода: интенсивный рост (1999–2004) и рост с меньшей скоростью прогрессии (2004–2014). Динамика инцидентности на региональном уровне соответствовала общероссийской тенденции с минимальным временным сдвигом при статистически значимом по сравнению с общероссийским увеличением заболеваемости в 2005–2014 гг. (табл. 1).

Снижение темпа прироста заболеваемости в Иркутской области в 3,3 раза на фоне более высокого уровня инцидентности в 2005–2014 гг. обусловлено широким вовлечением в эпидемию ВИЧ-инфекции социально благополучных слоев населения, в большей степени подверженных медицинским превентивным мероприятиям. Прогрессирование инцидентности коморбидной патологии привело к повышению удельного веса пациентов с коинфекцией ВИЧ в структуре впервые выявленных больных ТБ. За анализируемый период динамика доли пациентов с коинфекцией демонстрировала устойчивую возрастающую тенденцию ( $y=2,5152x+1,127$ ;  $R^2=0,91$ ) с ежегодным темпом прироста в 24,6 %, приведшим в 2014 г. к регистрации ВИЧ-инфекции приблизительно у каждого четвертого больного (23,6 %) с впервые установленным диагнозом ТБ.

Тем не менее, несмотря на крайне высокий уровень инцидентности ВИЧ-ассоциированного ТБ, в Иркутской области до окончания анализируемого периода сохранялся эпидемический потенциал данной нозоформы за счет значительного числа необследованных на ТБ больных ВИЧ-инфекцией, даже при условии сокращения их доли за последние шесть лет –  $Me=40,75$ , 95 % ДИ: 29,3–51,5 на 100 тыс. населения; темп прироста – –11 %. Так, в 2009 г. на ТБ не были обследованы более половины пациентов (51,5 %), состоявших на диспансерном учете по ВИЧ-инфекции, к 2014 г. их доля сократилась, оставшись, впрочем, на достаточно высоком уровне – 29,3 %.

Динамика распространенности ВИЧ-ассоциированного ТБ, как на федеральном, так и на областном уровнях имела восходящий тренд с выраженным превышением региональных значений на протяжении всех анализируемых лет. Кратковременные значительные подъемы областного показателя в 2001 и 2007 гг. могли быть связаны с искусственной задержкой больных в «активной» группе диспансерного наблюдения и с активизацией работы в данном направлении на следующий после аномального прироста год. Отмечены крайне высокий темп прироста общероссийского показателя в 1999–2004 гг. (в 1,9 раза превысил региональный) и сопоставимо высокие, но значительно менее выраженные, темпы прироста во втором периоде (табл. 2).

Мониторинг смертности при сочетанной патологии в Иркутской области проводится с 2005 г. Из-за разных подходов к определению основной причины

**Таблица 1**  
Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ в РФ и Иркутской области

Годы	Заболеваемость, на 100 тыс.		Уравнение регрессии	$R^2$	%*
	$Me$	95 % ДИ			
Российская Федерация					
1999–2004	0,5	0,2–1,0	$0,1629x-0,053$	0,95	53,2
2004–2014	6,5	2,1–9,4	$0,94x+0,333$	0,98	23,7
Иркутская область					
1999–2005	2,4	0,5–5,1	$0,7857x-0,471$	0,92	58,7
2005–2014	21,3	9,9–30,9	$2,963x+4,773$	0,97	18,0

\* Среднегодовой темп прироста.

**Таблица 2**  
Многолетняя динамика распространенности  
ВИЧ-ассоциированного ТБ в РФ и Иркутской области

Годы	Распространенность, на 100 тыс.		Уравнение регрессии	R <sup>2</sup>	%*
	Ме	95% ДИ			
Российская Федерация					
1999–2004	1,3	0,35–3,2	0,5757x–0,54	0,95	141,2
2004–2014	10,2	18,3–15,7	1,3818x+2,018	1,00	17,6
Иркутская область					
1999–2005	9,3	0,5–18,3	2,6536x–2,057	0,89	73,9
2005–2014	51,5	31,4–88,6	7,9588x+12,247	0,97	18,3

\* Среднегодовой темп прироста.

**Таблица 3**  
Многолетняя динамика смертности  
при коинфекции ВИЧ/ТБ в РФ и Иркутской области

Годы	Смертность, на 100 тыс.		Уравнение регрессии	R <sup>2</sup>	%*
	Ме	95% ДИ			
Российская Федерация					
2005–2014	18,5	15,4–22,8	–1,1006x+24,953	0,97	–5,8
Иркутская область					
2005–2014	16,0	3,8–22,1	2,5952x–0,813	0,94	34,2

\* Среднегодовой темп прироста.

смерти среди больных ТБ с коинфекцией ВИЧ нами представлен суммарный показатель смертности без выделения нозологии. По сути, суммарный показатель формируется за счет фатального течения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, что, на наш взгляд, можно считать корректным отражением одной из основных характеристик эпидемического процесса (табл. 3).

#### Обсуждение полученных данных

Крайне высокая скорость прогрессии эпидемического процесса коинфекции ВИЧ/ТБ во время концентрации эпидемии ВИЧ-инфекции в группах риска предопределена общеизвестными факторами: социальная однородность групп, низкая приверженность к антиретровирусной терапии и высокая контагиозность микобактерий на фоне естественного течения ВИЧ-инфекции и т.д. Явное несоответствие темпа прироста превалентности коинфекции ВИЧ/ТБ темпу инцидентности в российской популяции на первом этапе вероятнее всего обусловлено искусственной задержкой больных в «активной» группе наблюдения в условиях на тот момент несформированной нормативной базы по данной проблеме.

Динамика показателей смертности при коинфекции ВИЧ/ТБ в РФ и Иркутской области имеют разнонаправленный линейный характер: отрицательный темп прироста общероссийского показателя (соответствующий тренду смертности в популяции больных ТБ в этот период) и прогрессия показателя в области (противоположная тенденции общего показателя смертности от ТБ). Региональная особенность этого важного параметра эпидемического процесса указывает на высокую значимость влияния ВИЧ-инфекции на течение связанного с ней ТБ и свидетельствует о явной недостаточности противоэпидемических мероприятий

по предотвращению летальности больных ВИЧ-ассоциированным ТБ в регионе.

Формирование крупного очага ВИЧ-инфекции на территориях высокого риска ТБ неизбежно приводит к интеграции эпидемических процессов этих инфекций и негативно влияет на распространение ТБ, как зависимой от ВИЧ-инфекции патологии. Усиление напряженности эпидемиологической ситуации по ТБ проявляется нарастающими с высокой скоростью заболеваемостью и смертностью лиц, коинфицированных ВИЧ – значимой доли этой когорты пациентов среди больных активным ТБ, что, безусловно, требует повышенных мер эпидемиологического контроля над этими социально значимыми инфекциями.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

- Пузырева Л.В., Мордык А.В., Руднева С.Н., Татаринцева М.П. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Западной Сибири. *Национальные приоритеты России*. 2017;3:72–9. [Puzyreva LV, Mordyk AV, Rudneva SN, Tatarintseva MP. Epidemiological situation of tuberculosis in the region Western Siberia. *National Priorities of Russia*. 2017;3:72–9 (In Russ).]
- Пузырева Л.В., Мордык А.В., Татаринцева М.П., Руднева С.Н. Вклад ВИЧ-инфекции в развитие эпидемической ситуации по туберкулезу на территории региона Западной Сибири. *Дальневосточный мед. журн.* 2017;4:36–40. [Puzyreva LV, Mordyk AV, Tatarintseva MP, Rudneva SN. HIV infection contribution to development of an epidemic situation in tuberculosis in the territory of the region of Western Siberia. *Far East Medical Journal*. 2017;4:36–40 (In Russ).]
- Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Зарбуев А.Н., Унтанова Л.С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(2):5–10. [Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Zarbuev AN, Untanova LS. Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*. Moscow, 2018;96(2): 5–10 (In Russ).]
- Шугаева С.Н. *Эпидемиологические проявления туберкулеза у перинатально ВИЧ-экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей: факторы риска и оптимизация противотуберкулезных мероприятий*: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. [Shugaeva SN. *Epidemiological manifestations of tuberculosis at perinatalno the children HIV-exhibited and sick with HIV infection: Risk factors and optimization of antitubercular actions*: Diss ... d-r of med sci. Moscow; 2017 (In Russ).]
- Колесников С.И., Савилов Е.Д., Савченков М.Ф., Лещенко А.Я., Малов И.В., Анганова Е.В. и др. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика). *Вестник РАМН*. 2016;71(6):472–81. [Kolesnikov SI, Savilov ED, Savchenkov MF, Leshchenko YaA, Malov IV, Anganova EV, et al. Sanitary-epidemiological status of Siberian population (medico-demographical and epidemiological characteristics). *Annals of the Russian Academy of Medical Science*. 2016;71(6):472–81 (In Russ).]
- Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2016;4:66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Comorbidity in epidemiology – a new trend in researches of public health. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;4:66–75 (In Russ).]

УДК 616-002.5-053.2-036.2(571.56)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-59-63

## Динамика эпидемиологического процесса по туберкулезу среди детского населения Республики Саха (Якутия)

Е.Ф. Лугинова

Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск, Россия

**Цель:** анализ тенденций эпидемиологического процесса по туберкулезу среди детей и подростков в одном из крупных субъектов Дальневосточного федерального округа – в Республике Саха (Якутия). **Материал и методы.** Изучены эпидемиологические показатели по туберкулезу среди детского населения до 14 лет республики за 2000–2019 гг. Сравнивались два периода: 2000–2009 гг. – период социально-экономического кризиса, 2010–2019 гг. – период относительной стабилизации эпидемиологической ситуации. **Результаты.** По сравнению с 2000–2009 гг. в период стабилизации эпидемиологической ситуации заболеваемость и первичная инфицированность туберкулезом среди детского населения Республики Саха снизились в два раза, а показатель распространенности инфекции – в восемь раз. Тем не менее заболеваемость туберкулезом детского населения продолжает превышать среднероссийский уровень, а изменения эпидемиологических показателей в разных административно-территориальных образованиях Якутии отличаются неравномерностью. **Заключение.** Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Республики Саха (Якутия) имеет отчетливую тенденцию к улучшению. Выделение территорий с разными эпидемиологическими характеристиками необходимо для изучения причин, которые влияют на эпидемиологический процесс, а также для разработки противотуберкулезных программ для улучшения ситуации.

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, дети

Поступила в редакцию 15.12.2020 г. Получена после доработки 03.02.2021 г.

**Для цитирования:** Лугинова Е.Ф. Динамика эпидемиологического процесса по туберкулезу среди детского населения Республики Саха (Якутия). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:59–63. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-59-63

**Для корреспонденции:** Лугинова Евдокия Федоровна – д-р мед. наук, заместитель директора НПЦ «Фтизиатрия» по детству (677005, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 93); ORCID: 0000-0002-4695-2811; e-mail: luginovaef@mail.ru

## Changes in tuberculosis epidemiology dynamics in Sakha Republic (Yakutia) among child population

E.F. Luginova

Phthysiatry Research-Practice Center, Yakutsk, Russia

**Objective:** The analysis of the tuberculosis epidemiological process tendencies among children and adolescents (0–17 years old) in one of the biggest regions of the Far East Federal District – in Sakha Republic (Yakutia). **Methods:** Epidemiological tuberculosis indicators among child population of the republic from 2000 to 2019 were studied. Two periods were compared: from 2000 to 2009 – it's a period of socio-economic crisis, from 2010 to 2019 – it's a period of a relatively stable epidemic situation. **Results:** During the period of epidemiological stabilization disease and tuberculosis primary infection rate among child population of Sakha Republic decreased by two times compared with the period from 2000 to 2009. At the same time infection spread rate reduced by eight times. However tuberculosis disease rate among child population is still exceeding average rate in Russia. The changes of the epidemiological indicators in different administrative districts in Yakutia are uneven. **Conclusion:** Tuberculosis epidemiological situation among children population of Sakha Republic (Yakutia) has a stable tendency to improve. It is necessary to give territories different epidemiological characteristics in order to study the causes which influence epidemiological process and to develop anti-tuberculosis programs in order to improve the situation.

**Keywords:** tuberculosis, epidemiology, children

Received 15 December 2020; Revised 3 February 2021

**For citation:** Luginova EF. Changes in tuberculosis epidemiology dynamics in Sakha Republic (Yakutia) among child population. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:59–63. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-59-63

**Corresponding author:** Evdokia F. Luginova, MD, PhD, deputy director for childhood, Phthysiatry Research-Practice Center (93 Petra Alekseeva St., Yakutsk, 677005, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4695-2811; e-mail: luginovaef@mail.ru

В последние годы в Российской Федерации отмечается улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, что обусловлено стабилизацией общественных и социальных процессов в стране, успешной реализацией стратегических мероприятий по борьбе с этой инфекцией [1, 2]. Тем не менее заболеваемость туберкулезом в федеральных округах России

существенно различается, и наибольшие ее значения стабильно регистрируются на территории Сибири и Дальнего Востока [1, 3, 4]. Уровень заболеваемости туберкулезом детского населения (0–14 лет) находится в прямой зависимости от общей эпидемиологической ситуации, но в некоторых регионах Сибири и Дальнего Востока он также выше, чем в среднем по стране

[5, 6]. Сохраняющаяся сложная эпидемиологическая обстановка по туберкулезной инфекции среди детей определила актуальность изучения тенденций эпидемиологического процесса в одном из крупных субъектов Дальневосточного федерального округа – в Республике Саха (Якутия).

#### Материал и методы

Время исследования (2000–2019) было разделено на два периода: первый – 2000–2009 гг. – период социально-экономического кризиса; второй – 2010–2019 гг. – период относительной стабилизации эпидемиологической ситуации. Использована схема зонирования территории республики, предложенная М.А. Тырылгиным [7], по которой можно дифференцировать социально-гигиенические показатели общественного здоровья. По этой схеме обособлено пять социально-территориальных зон: арктическая (11 районов), смешанная (7 районов), сельская (11 районов), промышленная (5 районов) и город Якутск. Зоны различаются по климато-географическим условиям, транспортной доступности, площади, материально-бытовым условиям и численности населения. Анализировались заболеваемость, распространенность туберкулеза и первичная инфицированность среди детского населения по данным официальной статистической отчетности Республики Саха (Якутия).

Для комплексной оценки эпидемиологической ситуации использовали алгоритм расчета интегрального показателя по методике В.Л. Сазыкина [8], суть которого заключается в оценке эпидемиологической обстановки на отдельных территориях за определенный промежуток времени. Для этого рассмотрены заболеваемость туберкулезом и его распространенность среди детей, показатель первичной инфицированности, охват туберкулинодиагностикой и флюорографическими осмотрами. Определяли долю бактериовыделителей, лиц с осложненным туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью, количество детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом.

Вычислялся коэффициент наглядности по формуле, модифицированной В.А. Астафьевым и др. [9]. В зависимости от его величины каждый из 35 районов Якутии был отнесен к одной из пяти групп, отличающихся интенсивностью эпидемиологического процесса: оптимальная, благоприятная, типовая, неблагоприятная, особо неблагоприятная. По данным 2006 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемиологического процесса отнесены те, которые имели коэффициент наглядности менее 10 %, с благоприятной – 10–16 %, с типовой – 16,1–22 %, с неблагоприятной – 22,1–28 %, с особо неблагоприятной – более 28 %. По данным 2016 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемиологического процесса отнесены те, которые имели коэффициент наглядности менее 5 %, с благоприятной – 5–10 %, с типовой – 10,1–15 %, с неблагоприятной – 15,1–20 %, с особо неблагоприятной – более 20 %.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. Вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, 95 %-ный доверительный интервал (ДИ), рассчитывали медиану (Me). Сравнительную оценку достоверности различий в зависимости от типа данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости различий (p) при проверке статистических гипотез принималось равным 5 %. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Для выявления многолетней тенденции эпидемиологических показателей проведен регрессионный анализ, для выравнивания их динамического ряда использован метод наименьших квадратов. В качестве зависимой переменной рассмотрены фактические уровни эпидемиологических показателей, в качестве независимой переменной – время.

#### Результаты исследования

Установлено, что два периода эпидемиологического процесса по заболеваемости туберкулезом детского населения и темпам ее снижения имели значительные отличия (табл. 1). Максимальный прирост данного показателя в первом периоде (2000–2009) отмечен в 2003 г. (14,6 %), максимальная убыль – в 2009 г. (–31,5 %). По сравнению с 2000 г. заболеваемость туберкулезом среди детей в 2009 г. уменьшился на 55,7 %, а среднее ее значение составило 44,5 на 100 тыс. соответствующего населения. В среднем темп убыли данного показателя в 2000–2009 гг. равнялся –3,1 %. Во втором периоде (2010–2019) максимальная заболеваемость зарегистрирована в 2012 г., минимальная – в 2019 г. В 2019 г. по сравнению с 2010 г. заболеваемость снизилась на 35,4 %, а среднее ее значение в этот период составило 21,5 на 100 тыс., а средний темп убыли равнялся –4,7 %.

**Таблица 1**

*Динамика заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Саха в 2000–2019 гг.*

2000–2009 гг.		2010–2019 гг.	
Год	Показатель*	Год	Показатель*
2000	51,5	2010	21,8
2001	48,3	2011	29,6
2002	50,6	2012	31,5
2003	58,0	2013	22,3
2004	57,6	2014	23,6
2005	49,0	2015	20,2
2006	45,8	2016	20,4
2007	31,3	2017	17,2
2008	30,1	2018	15,0
2009	22,8	2019	14,1

\* На 100 тыс. соответствующего населения.

Таблица 2

Динамика распространенности туберкулеза среди детского населения Республики Саха в 2000–2019 гг.

2000–2009 гг.		2010–2019 гг.	
Год	Показатель*	Год	Показатель*
2000	111,5	2010	30,6
2001	113,6	2011	38,7
2002	112,4	2012	38,7
2003	112,1	2013	28,1
2004	69,3	2014	30,4
2005	53,0	2015	25,5
2006	45,4	2016	26,5
2007	34,7	2017	19,5
2008	26,2	2018	21,7
2009	24,8	2019	14,1

\* На 100 тыс. соответствующего населения.

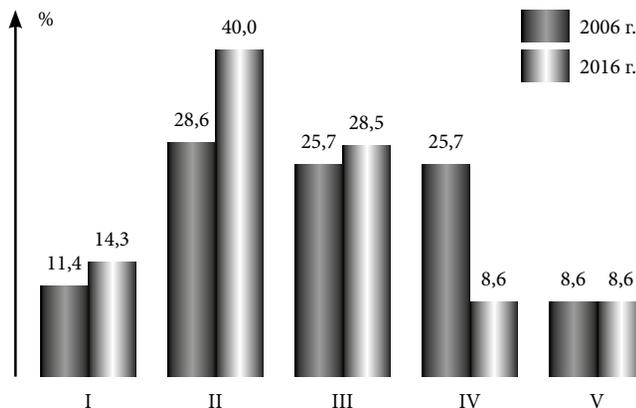


Рис. 1. Доля районов с различной интенсивностью эпидемиологического процесса по туберкулезу в Республике Саха в 2006 и 2016 гг.:

оптимальная (I), благоприятная (II), типовая (III), неблагоприятная (IV) и особо неблагоприятная (V) эпидемиологическая ситуация.

Показатели распространенности туберкулеза среди детей также имели существенные отличия по двум периодам наблюдения (табл. 2). Максимальный уровень в первом периоде отмечен в 2001 г., минимальный – в 2009 г. В 2009 г. по сравнению с 2000 г. распространенность туберкулеза среди детского населения республики уменьшилась на 77,8%. Среднее значение данного показателя в первом периоде составило 70,3 на 100 тыс. со средним темпом убыли –9,6%. Во втором периоде максимальное значение распространенности туберкулеза зарегистрировано в 2011 г., минимальное – в 2019 г. В 2019 г., по сравнению с 2010 г. уменьшение составило 54%. Среднее значение во втором периоде наблюдения – 27,3 на 100 тыс. соответствующего населения, а средний темп убыли – –1,8%.

В первом периоде максимальная первичная инфицированность детского населения туберкулезом отмечена в 2000 г. минимальная – в 2002 г. Во втором периоде аналогичные величины пришлись на 2013 и 2019 гг. (табл. 3). В 2000–2009 гг. средний показатель

Таблица 3

Динамика первичной туберкулезной инфицированности детского населения Республики Саха в 2000–2019 гг.

2000–2009 гг.		2010–2019 гг.	
Год	Показатель*	Год	Показатель*
2000	1602,9	2010	1211,7
2001	1432,0	2011	1050,3
2002	1220,0	2012	1252,5
2003	1500,8	2013	1338,4
2004	1363,3	2014	1319,3
2005	1419,6	2015	1311,7
2006	1247,8	2016	1103,3
2007	1296,4	2017	999,9
2008	1466,4	2018	1430,5
2009	1356,5	2019	669,8

\* На 100 тыс. соответствующего населения.

первичной инфицированности был выше на 16%, чем в 2010–2019 гг.: 1390,5 и 1168,7 на 100 тыс., соответственно, а средний темп убыли оказался выше во втором периоде наблюдения – –1,8 и –6,4%, соответственно.

Средний показатель заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. детского населения в 2000–2009 гг. был наиболее высоким в г. Якутске – 79,6 (95% ДИ: 61–98,2) и арктической зоне – 72,2 (95% ДИ: 45,2–98,8). Наименьшая заболеваемость – 9,8 (95% ДИ: 7,4–12,2) – отмечена в промышленной зоне. В 2010–2019 гг. наиболее высокая заболеваемость (48,2, 95% ДИ: 23,8–72,6) сохранилась в арктической и была значительно меньше (5,1, 95% ДИ: 2,5–7,7) в промышленной зоне ( $p=0,0001$ ). Необходимо отметить, что во втором периоде наблюдения во всех социально-территориальных зонах республики происходило снижение заболеваемости туберкулезом. При этом значительное уменьшение наблюдалось в сельской (с 46,6 до 23,9,  $p=0,0002$ ) и промышленной зонах (с 9,8 до 5,1,  $p=0,01$ ) и в г. Якутске (с 79,6 до 27,1,  $p=0,00006$ ). В других зонах снижение было незначительным: с 72,2 до 48,2 ( $p=0,2$ ) в арктической и с 33,7 до 23,2 ( $p=0,13$ ) – в смешанной зоне.

При комплексной оценке интенсивности эпидемиологического процесса по 12 величинам, характеризующим ситуацию по туберкулезу среди детского населения в отдельных районах республики, установлено, что в 2006 г. в 9 из 35 районов эта ситуация оценивалась как неблагоприятная. В 2016 г. положение существенно изменилось за счет увеличения доли территорий с благоприятной, оптимальной и типовой эпидемиологической ситуацией. Количество территорий (три района) с особо неблагоприятной эпидемиологической ситуацией осталось без изменений (рис. 1).

Анализ эпидемиологии туберкулеза в отдельных административно-территориальных единицах с учетом интегральных показателей позволил оценить в 2006 г. как особо неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в двух районах арктической (Аллаиховский,

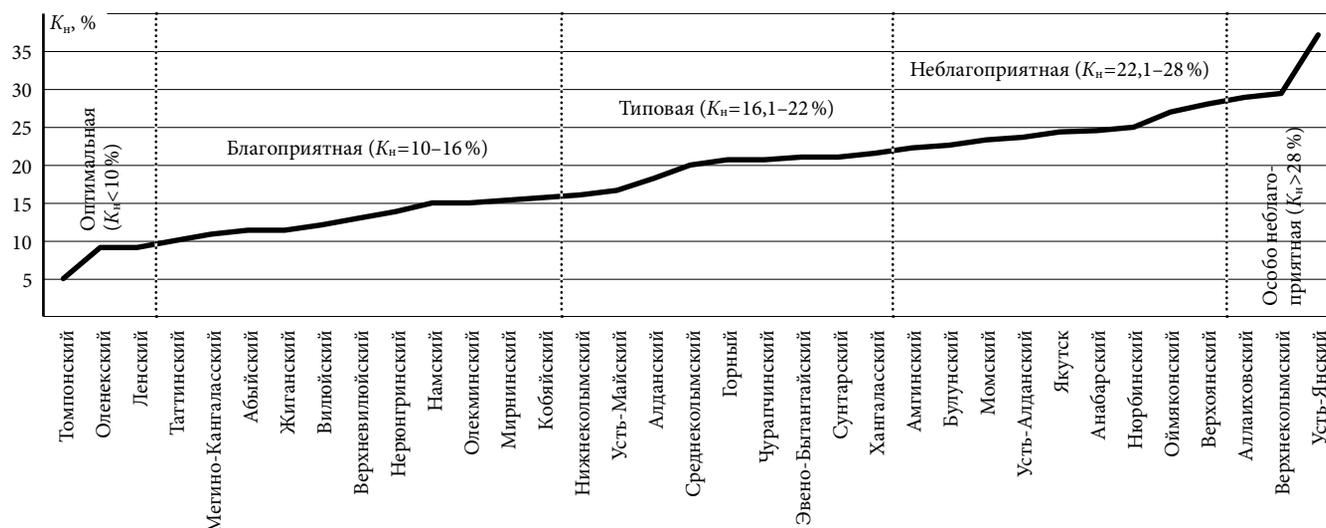


Рис. 2. Характеристика эпидемиологического процесса по туберкулезу среди детского населения в районах Республики Саха в 2006 г. с учетом интегральных показателей, выраженных в коэффициенте наглядности ( $K_n$ ).

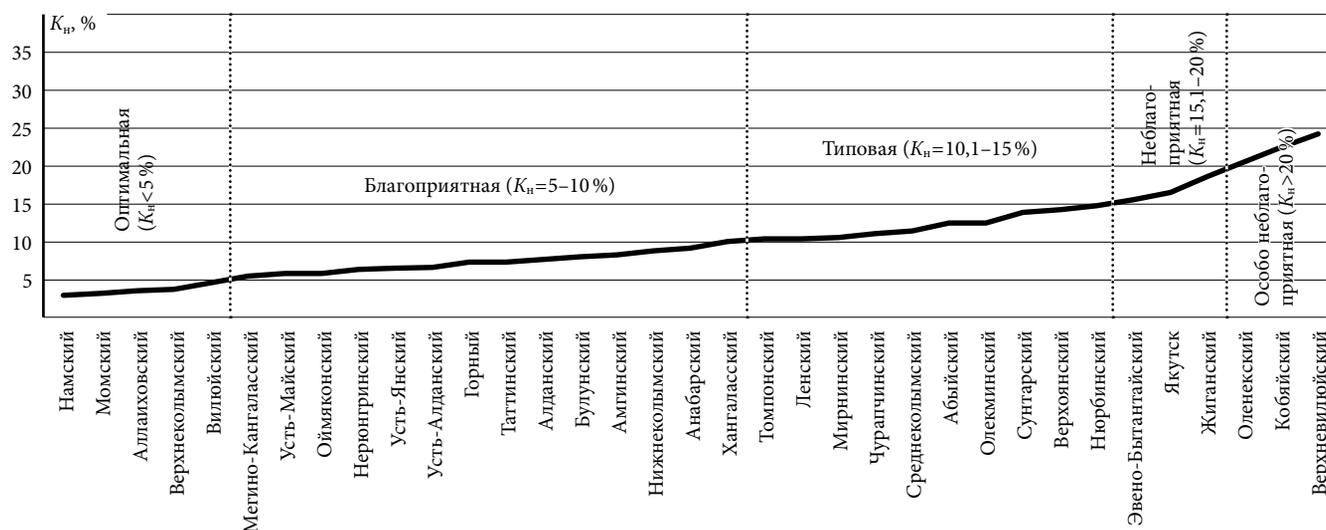


Рис. 3. Характеристика эпидемиологического процесса по туберкулезу среди детского населения в районах Республики Саха в 2016 г. с учетом интегральных показателей, выраженных в коэффициенте наглядности ( $K_n$ ).

Верхнеколымский) и одном районе смешанной зоны (Верхнеколымский). Из девяти районов с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией три – Булунский, Момский и Анабарский – находились в арктической зоне (рис. 2). К 2016 г. три района из особо неблагоприятных переместились в группы с оптимальной и благоприятной эпидемиологической ситуацией. В этих же группах остались и те районы, которые находились в них в 2006 г. Среди территорий с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в 2016 г. остались Нюрбинский район и г. Якутск, положение также ухудшилось в Эвено-Бытантайском и Жиганском районах, которые располагаются к арктической зоне (рис. 3).

риальных зонах, но и в районах республики. По сравнению с 2000–2009 гг. в период стабилизации эпидемиологической ситуации (2010–2019) средний показатель заболеваемости туберкулезом среди детей Республики Саха снизился в два раза: с 44,5 до 21,5 на 100 тыс. соответствующего населения. В 2019 г. показатель распространенности туберкулеза оказался в восемь раз ниже, чем в 2000 г. Следует отметить, что его существенное изменение произошло еще в первом периоде наблюдения (в 2004 г.), что связано с внедрением в 2003 г. на территории Российской Федерации нового порядка диспансерного наблюдения во фтизиатрии.

Необходимо отметить, что показатель первичной инфицированности туберкулезной микобактерией в 2019 г. достиг минимального значения и снизился по сравнению с 2000 г. более чем в два раза. Такая динамика обусловлена не только улучшением общей эпидемиологической ситуации, но и внедрением новых технологий для массового скрининга туберкулеза среди детей и подростков. При этом установлено, что

#### Обсуждение полученных данных

Результаты исследования свидетельствуют, что эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского населения Якутии к настоящему времени существенно изменилась не только в отдельных социально-террито-

между заболеваемостью и первичной инфицированностью туберкулезом детского населения имеется корреляционная связь ( $r=0,529$ ,  $p<0,05$ ), то есть при снижении риска первичного инфицирования уменьшается и вероятность развития заболевания. Следовательно, по динамике первичной инфицированности детского населения можно констатировать тенденцию к спаду напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в целом по республике. Также прямая связь ( $r=0,912$ ,  $p<0,05$ ) установлена между заболеваемостью и распространенностью туберкулеза среди детского населения. Это свидетельствует о значительном влиянии на численность в регионе детей, страдающих туберкулезом, числа первично выявленных случаев инфекции и об отсутствии накопления контингента в активной группе диспансерного учета.

Необходимо отметить, что за 20-летний период наблюдения в арктической зоне Якутии средний показатель заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. детского населения составил 60,1 (95 % ДИ: 42–78,2), в смешанной зоне – 28,9 (95 % ДИ: 22,1–35,7), в сельской зоне – 36,2 (95 % ДИ: 28,6–43,8), в промышленной зоне – 7,4 (95 % ДИ: 5,3–9,5) и в столице республики – 53,4 (95 % ДИ: 37,8–69). При этом в арктической зоне и в Якутске средний показатель оказался достоверно выше, чем в смешанной, сельской и промышленной зонах ( $p<0,05$ ). Данный факт свидетельствует о наибольшем влиянии уровня заболеваемости в этих социально-территориальных образованиях на среднереспубликанский показатель заболеваемости туберкулезом среди детей.

Среднереспубликанский показатель заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. детского населения за 20-летний период составил 32,7 (95 % ДИ: 26,1–39,3), что значительно выше среднероссийского уровня – 28,3 (95 % ДИ 13,1–15,9;  $p=0,00004$ ,  $t=5,4$ ), но в пределах средних данных по Дальневосточному федеральному округу – 28,3 (95 % ДИ: 26,1–30,5;  $p=0,21$ ,  $t=1,26$ ). Средний показатель заболеваемости туберкулезом всего населения Республики Саха за указанный период равнялся 66,4 на 100 тыс. (95 % ДИ 62,2–70,6 на 100 тыс.), и значимо не отличался от показателя заболеваемости на 100 тыс. детского населения в арктической зоне (60,1, 95 % ДИ: 42–78,2;  $p=0,5$ ,  $t=0,68$ ) и в г. Якутске (53,4, 95 % ДИ: 37,8–6,9;  $p=0,11$ ,  $t=1,61$ ). На основании этого можно сделать вывод, что в перечисленных социально-территориальных зонах высокая заболеваемость туберкулезом детского населения обусловлена общей неблагоприятной эпидемиологической ситуацией.

#### Заключение

Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детского населения определяется совокупностью многих показателей, в том числе и объемом профилактических мероприятий. Поэтому для анализа напряженности эпидемиологической обстановки на отдельных территориях следует учитывать все

факторы, способствующие распространению инфекции. Кроме того, выделение территорий с разными эпидемиологическими характеристиками необходимо для анализа причин, влияющих на эпидемиологический процесс, а также для разработки противотуберкулезных программ для отдельных территорий.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Васильева И.А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу: формирование и интерпретация. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;5:7–15. [Vasileva IA. Global reports of WHO on tuberculosis: formation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;5:7–15 (In Russ).]
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;8:15–24. [Nechaeva OB. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;8:15–24 (In Russ).]
3. Нечаева О.Б. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2016 г.* М.: ЦНИИОИЗ, 2016. [Nechaeva OB. *The epidemic situation of tuberculosis in Russia in 2016*. Moscow: FRIHOI; 2016 (In Russ).] URL: [www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf) (Accessed 7 November 2020).
4. Шилова М.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения. *Медицинский алфавит*. 2016;2:5–12. [Shilova MV. Epidemiological situation with tuberculosis in the Russian Federation and the tactics of the organizing anti-tuberculosis care for the population in the initial period of its improvement. *Medical Alphabet*. 2016;2:5–12 (In Russ).]
5. Павленок И.В., Ревякина О.В., Алексеева Т.В. Оценка организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам в Сибирском Федеральном округе в 2010–2012 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;5:36–40. [Pavlenok IV, Revyakina OV, Alekseeva TV. Assessment of the organization of anti-tuberculosis care for children and adolescents in the Siberian Federal District in 2010–2012. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;5:36–40 (in Russ).]
6. 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;8:12–7. [Alekseeva TV, Revyakina OV, Filippova OP, Krasnov VA. Tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts (2007–2016). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;8:12–7 (In Russ).]
7. Тырылгин М.А. *Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера*. Новосибирск: Наука, 2008. [Tyrylgin MA. *Problems of health protection of the population of the Far North*. Novosibirsk: Nauka; 2008 (In Russ).]
8. Сазыкин В.Л. Метод интегральной оценки объектов по сумме мест. *Материалы областного совещания по итогам противотуберкулезной работы за 1993 г.* Оренбург, 1994:65–9. [Sazykin VL. The method of integral assessment of objects by the amount of places. *Materials of the regional meeting on the results of anti-tuberculosis work for 1993*. Orenburg; 1994:65–9 (In Russ).]
9. Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Зоркальцева Е.Ю. Мальцева М.В., Огарков О.Б., Погорелов В.И. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;6:199–202. [Astaf'ev VA, Savilov ED, Zorkalzeva EU, Malzeva MV, Ogarkov OB, Pogorelov VI. Estimation of the epidemiological situation for the tuberculosis in the Irkutsk region. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;6:199–202 (In Russ).]

УДК 616-002.5-036.2(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-64-67

## Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Приморском крае

В.А. Еремеева<sup>1</sup>, Е.В. Елисеева<sup>1</sup>, Л.И. Шишкова<sup>2</sup>, В.С. Копяев<sup>1</sup>, Е.В. Рязанова<sup>1</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, Владивосток, Россия

**Цель:** анализ тенденций основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Приморском крае. **Материал и методы.** Изучались основные эпидемиологические показатели: заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулеза на территории Приморского края за 2014–2019 гг. Использовались данные статистических показателей Приморского краевого противотуберкулезного диспансера и Приморского краевого медицинского информационно-аналитического центра, государственные доклады, а также формы федерального наблюдения и отраслевой отчетности. **Результаты.** Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Приморском крае остается одной из самых неблагоприятных в России. Основные эпидемиологические показатели (заболеваемость, распространенность, смертность), несмотря на некоторое снижение, значительно превышают средние по стране. Высокий уровень заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также рост сочетанной с туберкулезом ВИЧ-инфекции в ближайшие годы будут оказывать отрицательное влияние на эпидемическую обстановку в регионе. **Заключение.** В условиях сложившейся эпидемической ситуации для оптимизации противотуберкулезных мероприятий необходим комплексный научно-обоснованный подход, направленный на своевременное выявление больных туберкулезом, повышение уровня диагностики, совершенствование лечения и диспансерного наблюдения.

**Ключевые слова:** туберкулез, Приморский край, эпидемические показатели, множественная лекарственная устойчивость, коинфекция ВИЧ/туберкулез

Поступила в редакцию 21.01.2021 г. Получена после доработки 26.01.2021 г.

**Для цитирования:** Еремеева В.А., Елисеева Е.В., Шишкова Л.И., Копяев В.С., Рязанова Е.В. Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:64–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-64-67

**Для корреспонденции:** Еремеева Виктория Амбарцумовна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-5789-8550; e-mail: 7755vika@gmail.com

## Analysis of the main epidemiological tuberculosis indicators in Primorsky region

V.A. Eremeeva,<sup>1</sup> E.V. Eliseeva,<sup>1</sup> L.I. Shishkova,<sup>2</sup> V.S. Kopyaev,<sup>1</sup> E.V. Ryazanova<sup>1</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorsky Regional Anti-Tuberculosis Hospital, Vladivostok, Russia

**Objective:** Analysis of the main epidemiological tuberculosis indicators in Primorsky region. **Methods:** New epidemiological indicators were studied: tuberculosis disease, spread and death rates on the territory of Primorsky region for the period from 2014 to 2019. Statistical data of Primorsky Regional Anti-Tuberculosis Hospital and Primorsky Regional Medical Information Analytical Centre, National reports and also forms of federal monitoring and industry reporting were used. **Results:** Tuberculosis epidemic situation in Primorsky region is still one of the most unfavorable in Russia. Main epidemiological indicators (disease, spread and death rates) significantly exceed average national rates in spite of some decrease. High level of tuberculosis disease rate having multidrug resistance, and also the increase in HIV/Tuberculosis co-infection rate will have a negative influence on the epidemiological situation in the region in the coming years. **Conclusions:** In the conditions of current epidemiological situation in order to optimize anti-tuberculosis measures it's necessary to apply complex science-based approach aimed at early diagnosing of tuberculosis patients, increasing diagnostics level, improving treatment and outpatient observation.

**Keywords:** tuberculosis, Primorsky Region, epidemic indicators, multidrug resistance, HIV/tuberculosis co-infection

Received 21 January 2021; Revised 26 January 2021

**For citation:** Eremeeva VA, Eliseeva EV, Shishkova LI, Kopyaev VS, Ryazanova EV. Analysis of the main epidemiological tuberculosis indicators in Primorsky region. *Pacific Medical Journal*. 2020;1:64–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-64-67

**Corresponding author:** Viktoria A. Eremeeva, MD, General and Clinical Pharmacology Department, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID 0000-0001-5789-8550; e-mail: 7755vika@gmail.com

Туберкулез (ТБ) – широко распространенное инфекционное заболевание, представляющее серьезную и актуальную проблему для здравоохранения большинства стран мирового сообщества и требующее постоянного мониторинга эпидемической ситуации [1]. В настоящее время в Российской Федерации эпидемиологические

показатели по этому заболеванию стабилизировались [2]. Данная тенденция оказалась характерной и для Дальневосточного федерального округа. Изменения показателей напрямую связаны с качеством и доступностью фтизиатрической помощи населению, что подразумевает наличие соответствующих служб

здравоохранения, их кадровый потенциал и своевременность медицинской помощи. Тем не менее Приморский край остается неблагоприятным по ТБ регионом: по эпидемиологическим параметрам он занимает 82-е ранговое место среди 85 субъектов РФ [3]. Это может быть связано со значительной площадью территории, особенностями климата, интенсивными миграционными потоками и социально-экономическими факторами, а также с ростом числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя и сочетанной с ТБ ВИЧ-инфекцией [4]. Так, среди регионов Дальневосточного федерального округа Приморский край занимает одно из лидирующих мест по количеству больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ [5]. По современным данным, ТБ у ВИЧ-инфицированных развивается не только вследствие прямого заражения, но и в результате снижения иммунного статуса, что приводит к манифестации имеющегося процесса [6] и характеризуется его тяжелым течением с частыми осложнениями и высоким риском летального исхода. Эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и распространение ТБ с МЛУ служат ведущими причинами, определяющими снижение эффективности лечения ТБ, что во многом способствуют поддержанию напряженной эпидемической ситуации в регионе [7].

Цель исследования: анализ тенденций основных эпидемиологических показателей по ТБ в Приморском крае.

#### Материал и методы

Изучены статистические данные эпидемиологического мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера и Приморского краевого медицинского информационно-аналитического центра за 2014–2019 гг. Сравнивались заболеваемость ТБ, его распространенность и связанная с ним смертность. Использовались аналитические обзоры, статистические данные, государственные доклады, а также формы федерального наблюдения и отраслевой отчетности по ТБ.

#### Результаты исследования

Заболеваемость всеми формами ТБ в Приморском крае, как и в целом по стране, имела тенденцию к снижению. Максимальный ее пик пришелся 2015 г., в 2019 г. по сравнению с 2017 г. этот показатель среди взрослых снизился почти на 4 % (рис. 1), но остался на достаточно высоком уровне, превышая показатель по стране в целом в 2,3, а по Дальневосточному федеральному округу – в 1,4 раза.

Похожую динамику демонстрирует заболеваемость ТБ с МЛУ возбудителя: к 2019 г. она уменьшилась практически вдвое (рис. 1). Одновременно в крае сохранялась неблагоприятная эпидемическая ситуация в отношении ВИЧ-ассоциированного ТБ: максимальная заболеваемость коинфекцией зарегистрирована в 2016 г. (рис. 1). При анализе путей инфицирования среди па-

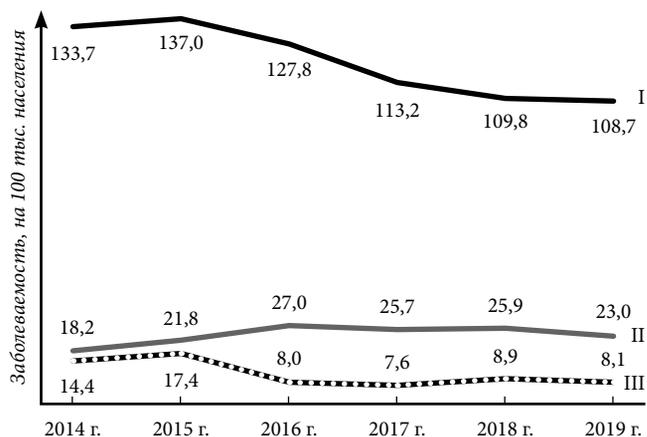


Рис. 1. Заболеваемость ТБ в Приморском крае в 2014–2019 гг.: I – заболеваемость взрослого населения, II – заболеваемость коинфекцией ВИЧ/ТБ, III – заболеваемость ТБ с МЛУ.

циентов, выявленных в 2014–2019 гг., установлено, что доминирующим путем заражения вирусом иммунодефицита человека был парентеральный – внутривенное употребление психоактивных веществ: 2014 г. – 58,4 %, 2015 г. – 57 %, 2016 г. – 60 %, 2017 г. – 56 %, 2018 г. – 61,8 % и 2019 г. – 62,1 %. В Приморском крае, как и на территории РФ, основным оппортунистическим заболеванием и одной из ведущих причин смерти среди ВИЧ-инфицированных оставался ТБ. На стабильно высоком уровне сохранялась заболеваемость ТБ в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний: 2016 г. – 11,8 %, 2017 г. – 11,1 %, 2018 г. – 12,4 %, 2019 г. – 10.

Заболеваемость ТБ детей и подростков в крае за анализируемый период, несмотря на некоторое снижение, сохранялась на достаточно высоком уровне [4]. В 2019 г. охват иммунодиагностикой детей и подростков в Приморье достиг максимальных цифр (рис. 2), оставаясь ниже индикаторного показателя (95–97 %) [3]. Доля больных, выявленных при медицинских профилактических осмотрах, а также охват флюорографическим обследованием населения старше 15 лет также сохранялись на достаточно высоком уровне (рис. 2), что связано с проведением массовой диспансеризации населения Приморья [8].

Распространенность ТБ относится к важным показателям, отражающим эффективность лечебно-профилактической работы. Ее динамика за анализируемый период носила волнообразный характер: с 2014 по 2016 гг. наблюдался рост с максимальным пиком в 2016 г. В последующие три года отмечалось уменьшение распространенности, что было закономерно связано со снижением заболеваемости в регионе и повышением эффективности лечения (рис. 3).

Распространенность ТБ с бактериовыделением (бациллярность) в крае за исследуемый период также демонстрировала волнообразный характер и соотносилась с общим показателем распространенности заболевания (рис. 3). Этот критерий имеет первостепенное значение для анализа эпидемической ситуации в регионе, т.к. именно для этих пациентов характерна низкая эффективность лечения, длительно сохраняющаяся

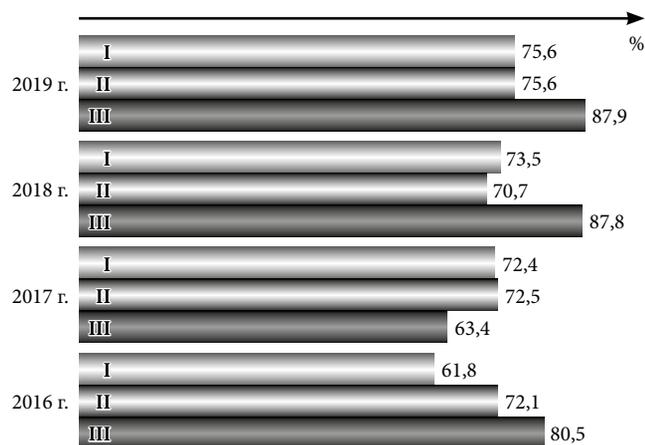


Рис. 2. Охват населения Приморского края противотуберкулезными диагностическими мероприятиями в 2016–2019 гг.: I – доля больных, выявленных на профосмотрах; II – охват населения старше 15 лет флюорографией; III – охват иммунодиагностикой детей и подростков.

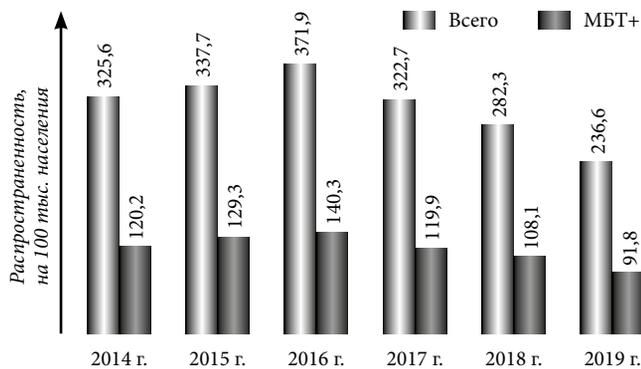


Рис. 3. Распространенность ТБ, т.ч. с выделением микобактерий (МБТ+), в Приморском крае в 2014–2019 гг.

бактериовыделение и, как следствие, частые рецидивы заболевания.

Показатель смертности во многом определяет напряженность эпидемической ситуации по ТБ. В Приморском крае ТБ был одной из наиболее частых причин смерти от инфекционных заболеваний. С 2014 по 2019 гг. смертность от ТБ в регионе имела тенденцию к снижению с наибольшим значением в 2015 г. (рис. 4). Это в 2,9 раза превышало фактический показатель за 2015 г. по РФ. Кроме того, в 2015 г. в крае зарегистрировано два, а в 2017 г. – один случай смертельного исхода заболевания среди детей. Смертность от ТБ главным образом определялась летальными исходами среди лиц, состоящих на диспансерном учете в противотуберкулезных учреждениях системы МЗ РФ. В структуре посмертных диагнозов преобладали хронические и распространенные формы заболевания. Непосредственными причинами смерти чаще становились легочное кровотечение и пневмоторакс. Большинство умерших имели сопутствующую патологию: хронический алкоголизм, наркоманию, хронические заболевания органов дыхания, цирроз печени, гепатит, сахарный диабет и ВИЧ-инфекцию. Это в значительной мере затрудняло применение адекватных режимов химиотерапии и в большинстве своем ограничивало арсенал хирургических методов лечения.

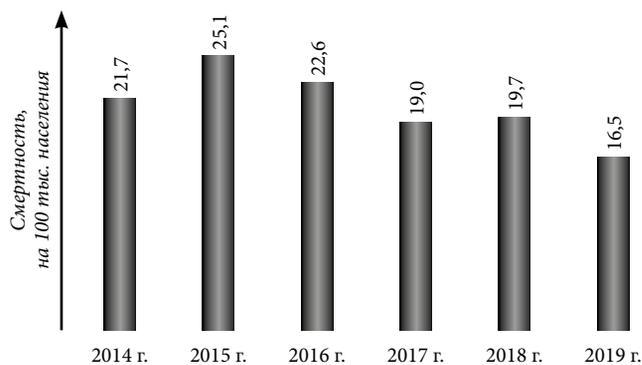


Рис. 4. Смертность от ТБ в Приморском крае в 2014–2019 гг.

Показатель посмертного выявления ТБ составил 2,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. и 1,7 и 2,8 на 100 тыс. населения в 2017 и 2018 гг., соответственно. Это указывает на возможные недостатки мероприятий, направленных на раннее выявление больных ТБ, в учреждениях общей лечебной сети.

#### Обсуждение полученных данных

Понижение заболеваемости ТБ в Приморском крае можно связать с улучшением доступности и широким использованием молекулярно-генетических методов диагностики, а также с применением быстрых тестов для определения лекарственной чувствительности [9, 10]. Описанная тактика позволяет своевременно выявлять пациентов с МЛУ микобактерий и корректировать с учетом этого режим химиотерапии. Снижение общей заболеваемости ТБ в крае среди взрослого населения происходило на фоне увеличения доступности, улучшения качества организации профилактических медицинских осмотров и снижения доли запущенных форм ТБ среди впервые выявленных пациентов [3, 8]. Результаты мониторинга тем не менее свидетельствуют о том, что показатели заболеваемости, распространенности и смертности при ТБ в Приморском крае остаются достаточно высокими и превосходят средние по стране. Необходимо отметить недостаточный охват населения профилактическими медицинскими осмотрами и флюорографическим обследованием. Кроме того, в Приморском крае сохраняются достаточно высокие уровни ТБ с МЛУ возбудителя и коинфекции ВИЧ/ТБ. В этих условиях, помимо мероприятий, направленных на своевременную диагностику и лечение, необходим комплекс разъяснительных социальных и поддерживающих мер, повышающих приверженность пациентов к лечению. Такая тактика позволяет существенно сократить количество бактериовыделителей и число больных хроническими формами ТБ и повысить эффективность лечения.

Заболеваемость ТБ детей и подростков может служить своего рода индикатором и считается одним из важных прогностических критериев, отражающих динамику эпидемической обстановки. Высокие цифры заболеваемости ТБ детей и подростков в Приморье можно напрямую связать и с улучшением качества медицинской помощи и диагностики заболевания за

счет широкого применения в амбулаторной практике туберкулезного рекомбинантного аллерега с последующим обязательным визуализирующим исследованием (компьютерная томография) всех детей с гиперреактивным ответом на антиген. Этот метод обладает высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (99%) и способствует выявлению малых форм первичного ТБ, а также пригоден для диагностики как латентной туберкулезной инфекции, так и активного ТБ у взрослых.

На стабильно высоком уровне сохраняется и доля впервые выявленных больных в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний. Это можно объяснить особенностями контингента: многочисленность и скученность, частая сменяемость людей в местах лишения свободы, наличие сопутствующей патологии, особенно ВИЧ-инфекции, у лиц, употребляющих психоактивные вещества. Кроме того, необходимо отметить, что зачастую в исправительных учреждениях содержатся люди с низким социально-экономическим статусом, которые даже при наличии верифицированного диагноза после освобождения не обращаются в медицинские учреждения, тем самым ухудшая эпидемическую ситуацию [11]. Это требует взаимодействия и преемственности в работе противотуберкулезных служб медицинских учреждений уголовно-исполнительной системы и общественного здравоохранения.

#### Заключение

Высокий уровень ТБ с МЛУ возбудителя, а также рост заболеваемости коинфекцией ВИЧ/ТБ в ближайшие годы будут оказывать отрицательное влияние на эпидемическую обстановку в Приморском крае. Высокая частота бациллярности и ТБ с МЛУ свидетельствует о необходимости широкого применения микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики в медицинских учреждениях, а также рутинного использования в амбулаторной практике туберкулезного рекомбинантного аллерега «Диа-скин-тест», особенно среди лиц из групп повышенного риска. Для эффективной борьбы с ТБ требуются комплексные научно-обоснованные мероприятия, направленные на своевременное выявление больных, повышение уровня диагностики, совершенствование лечения и диспансерного наблюдения.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВАЕ, ЕВЕ, ЛИШ

Сбор и обработка материала – ОНЛ, ВСК, ЕВР

Статистическая обработка – ВАЕ

Написание текста – ВАЕ, ВСК

Редактирование – ЕВЕ, ЕВР

#### Литература / References

1. Суюндиков И.К. Заболеваемость туберкулезом в России как социальная проблема. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;7(6). [Suyundikov IK. Tuberculosis inci-

dence in Russia as a social problem. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;7(6) (In Russ).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-tuberkulezom-v-rossii-kak-sotsialnaya-problema> (Accessed: 10.08.2020).

2. Герасимов А.Н., Михеева И.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в России – кажущееся благополучие и скрытые угрозы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;3:75–8. [Gerasimov AN, Mikheeva IV. The epidemiological situation with tuberculosis in Russia: An apparent well-being and hidden threats. *Pacific Medical Journal*. 2018;3:75–8 (In Russ).]
3. Нечаева О.Б. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год. М.: ЦНИИОИЗ, 2019. [Nechaeva OB. *The main indicators for tuberculosis in 2019*. Moscow: FCMSTRF; 2019 (In Russ).] URL: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (Accessed: 18.09.2020).
4. Лавренюк В.В., Мотанова Л.Н. Оценка ситуации по туберкулезу в Приморском крае за последние 14 лет (2003–2016). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4:74–6. [Lavrenyuk VV, Motanova LN. Assessment of the situation for tuberculosis in Primorye over the last 14 years (2003–2016). *Pacific Medical Journal*. 2017;4:74–6 (In Russ).]
5. Саенко С.С., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Гаевая И.С., Нагибина Л.А., Фролов Е.Г. и др. Предикторы летального исхода у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;1:61–6. [Saenko SS, Sterlikov SA, Rusakova LI, Gaevaya LS, Nagibina LA, Frolov EG, et al. Predictors of lethal outcome of TB/HIV patients. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;1:61–6 (In Russ).]
6. Пшеничникова-Пеленева И.М., Ширинкина А.Е., Азизулла Х. Генотипические и фенотипические маркеры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(7):49–53. [Pshenichnikova-Pelenyova IM, Shirinkina AE, Azizulla H. Genotypic and phenotypic markers of drug resistance of mycobacterium tuberculosis of patients with tuberculosis in combination with HIV infection. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(7):49–53 (In Russ).]
7. Knight G, McQuaid C, Dodd P, Houben R. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: Trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):903–12.
8. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2019 году». Владивосток, 2020. [State Report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Primorsky Territory in 2019". Vladivostok; 2020 (In Russ).] URL: [http://25.rosпотреbnadzor.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=86d0a848-acfa-4d6e-b796-867d160e3cea&groupId=10156](http://25.rosпотреbnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=86d0a848-acfa-4d6e-b796-867d160e3cea&groupId=10156) (Accessed: 18.09.2020).
9. Попов С.А., Мезенцева Н.И., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Пономарев С.Б. Мониторинг результатов микробиологической диагностики туберкулеза в Российской Федерации, 2018 год. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;4:51–82. [Popov SA, Sterlikov SA, Mezentseva NI, Rusakova LI, Ponomarev SB. Monitoring results of microbiological diagnostics of tuberculosis in the Russian Federation, 2018. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;4:51–82 (In Russ).]
10. Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д., Кудайбердиев Т.Х., Ботобеков О.Р., Байназаров Э.А. Использование ускоренных методов выявления внелегочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2–3):224–9. [Kozhomkulov DK, Mukanbaev KM, Kozhomkulov MD, Kudayberdiev TKh, Botobekov OR, Baynazarov EA. Use of accelerated methods of detection of multidrug resistant extrapulmonary tuberculosis. *Avicenna Bulletin*. 2018;20(2–3):224–9 (In Russ).]
11. Kawatsu L, Uchimura K, Kobayashi M, Ishikawa N. The profile of prisoners with tuberculosis in Japan. *Int J Prison Health*. 2018;14(3):153–62.

УДК 616.248-078:612.1:612.285.1/.87

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-68-71

## Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы

В.Н. Минеев, М.А. Нёма, В.И. Трофимов

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

**Цель:** оценить уровень экспрессии рецепторов горького вкуса TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы (БА). **Материал и методы.** Обследовано 10 практически здоровых лиц и 51 пациент с БА (35 с аллергической и 16 с неаллергической формой). Содержание рецепторов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Уровень рецепторов горького вкуса TAS2R31 в сыворотке крови практически здоровых лиц не имел статистически значимого различия с аналогичным у пациентов, страдавших БА. Однако при неаллергическом варианте заболевания уровень TAS2R31 был в 1,7 раза выше, чем при аллергическом. Оба варианта БА характеризовала обратная корреляционная связь концентрации TAS2R31 и показателей функции внешнего дыхания, отражающих проходимость бронхов среднего и мелкого калибров. При аллергической БА статистическую значимость продемонстрировала прямая зависимость между сывороточными концентрациями TAS2R31 и общего иммуноглобулина E, кортизола, фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Обнаружена прямая связь уровня рецептора с выраженностью базофилии периферической крови, а также содержанием макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте. При неаллергической БА статистически значимую зависимость с уровнем рецептора в сыворотке крови обнаружили такие клинические феномены, как лекарственная и грибковая сенсibilизация, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, проведение глюкокортикоидной терапии. **Заключение.** Полученные данные представляют дополнительные факты для подтверждения гипотезы о негативной регуляции мембранных рецепторов TAS2R плазматическими растворимыми вкусовыми рецепторами. Дальнейшая разработка проблемы должна быть направлена на сопоставление экспрессии мембранных и свободных плазматических вкусовых рецепторов TAS2R.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ectopic taste buds, bitter taste buds, TAS2R31

Поступила в редакцию 14.01.2021 г. Получена после доработки 18.02.2021 г.

**Для цитирования:** Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Эктопические вкусовые рецепторы TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-68-71

*Для корреспонденции:* Нёма Михаил Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернуцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8); ORCID: 0000-0002-1268-9795; e-mail: nyoma1@yandex.ru

## Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma

V.N. Mineev, M.A. Nyoma, V.I. Trofimov

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia*

**Objective:** To estimate the expression level of bitter taste buds TAS2R31 in blood serum in different variations of bronchial asthma (BA). **Methods:** 10 practically healthy people and 51 patients having BA (35 having allergic and 16 – non-allergic form). The concentration of the buds in blood serum was defined using immunoenzyme method. **Results:** Bitter taste buds' TAS2R31 concentration in blood serum of the practically healthy people didn't have statistically significant difference from the same in patients having BA. However in case of non-allergic course of disease the level of TAS2R31 was 1.7 times higher than in the event of allergic one. Both BA variations were characterized by inverse correlation of the concentration TAS2R31 and external breath functioning indicators reflecting patency of bronchi of the average and little caliber. In case of allergic BA statistical significance was demonstrated by direct correlation between serum concentrations of the TAS2R31 and general immunoglobulin E, cortisol, factor of tumor-a necrosis. Direct correlation between the level of buds with the increased emphasis on basophilia of the peripheral blood, and also content of macrophages, neutrophils and bronchial epithelium in mucus was found. In case of non-allergic BA such clinical phenomena as medicinal and fungi sensitization, myocardial infarction in anamnesis, conducting glucocorticoid therapy defined statistically significant correlation with the level of buds in blood serum. **Conclusions:** Findings provide additional facts to prove hypothesis about negative regulation of the membrane buds TAS2R by plasma soluble taste buds. Further issue development should be directed to matching expression of the membrane and free plasma taste buds TAS2R

**Keywords:** bronchial asthma, ectopic taste buds, bitter taste buds, TAS2R31

Received 14 January 2021; Revised 18 February 2021

**For citation:** Mineev VN, Nyoma MA, Trofimov VI. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-68-71

Corresponding author: Mikhail A. Nyoma, MD, PhD, docent, Hospital Therapy Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1268-9795; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Данная работа служит продолжением исследований в развитие идеи, высказанной ранее, о возможной роли так называемых растворимых рецепторов горького вкуса в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Была сформулирована гипотеза о свободных вкусовых рецепторах, как о важном звене, интегрирующем взаимодействие лигандов и их мембраносвязанных рецепторов с функцией негативной регуляции при БА [1, 2].

Следует отметить, что работы, посвященные роли эктопических (расположенных вне «канонической локализации») сенсорных рецепторов (вкусовых, обонятельных, фоторецепторов) в патологии человека, в отечественной литературе отсутствуют. Интерес к этой стороне патогенеза целого ряда заболеваний оправдан и в силу того, что эктопические сенсорные рецепторы обнаружены практически во всех органах и тканях, и на основе этих открытий уже начата разработка подходов к таргетной терапии, в том числе БА [3, 4].

Известно, что на гладких мышцах бронхов человека экспрессированы эктопические рецепторы горького вкуса (TAS2Rs – taste type 2 receptors), в том числе такие их субтипы, как TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 [5]. Каждый из перечисленных субтипов способен опосредовать бронходилатацию, причем уровень их экспрессии в четыре раза выше, чем уровень экспрессии  $\beta_2$ -адренорецепторов, сопряженных, как и рецепторы горького вкуса, с G-белком. Именно это обстоятельство считается важным с позиций создания нового класса бронходилататоров [6].

Цель исследования: оценить уровень экспрессии рецептора TAS2R31 в сыворотке крови при различных вариантах БА.

#### Материал и методы

Обследовано 10 практически здоровых лиц и 51 пациент с БА: 35 с аллергической (атопической) и 16 – с неаллергической (инфекционно-зависимой) формой заболевания. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2019). Все больные наблюдались в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернурузского Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Проводили комплексное клинично-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее кроме стандартных процедур цитологический и бактериологический анализы мокроты, аллергологическое исследование и исследование функции внешнего дыхания. Атопическую форму заболевания диагностировали у лиц, страдавших БА, с положительными результатами аллергопроб и отягощенным аллергологическим анамнезом.

Содержание TAS2R31 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом согласно инструкции к тест-системе фирмы Cloud-Clone Corp. (США) в парных образцах при спектрофотометрии на инфракрасном анализаторе StatFax 303+ (Awareness

Technology Inc., США) с длиной волны 450 нм путем построения калибровочной кривой «от точки к точке». Исследуемые выборки соответствовали нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Для статистического анализа использованы t-критерий Стьюдента и критерии корреляции Пирсона ( $r$ ), Спирмена ( $\rho$ ) и Кендалла ( $\tau$ ).

#### Результаты исследования

Уровень рецепторов горького вкуса TAS2R31 в сыворотке крови практически здоровых лиц равнялся  $2,42 \pm 0,44$  нг/мл. Этот показатель не имел статистически значимого различия с аналогичным у пациентов, страдавших БА. Однако при неаллергическом варианте заболевания уровень TAS2R31 был в 1,7 раза выше, чем при аллергическом –  $3,13 \pm 0,59$  и  $1,83 \pm 0,11$  нг/мл, соответственно ( $df=16,150$ ,  $t=-2165$ ,  $p=0,046$ ). По всей выборке статистически значимого различия по содержанию исследуемого рецептора в сыворотке крови мужчин (28 человек) и женщин (33 человека) определено не было:  $2,69 \pm 0,36$  и  $1,92 \pm 0,14$  нг/мл, соответственно ( $p>0,05$ ).

При обоих вариантах заболевания в ряде ситуаций выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием TAS2R31 в сыворотке крови и показателями функции внешнего дыхания, характеризующими бронхиальную проходимость. Иными словами, снижение бронхиальной проходимости коррелировало с высокими уровнями экспрессии рецептора. Так, отмечена слабая связь между концентрацией TAS2R31 и индексом Генслера при атопической БА до применения бронхолитика ( $\tau=-0,375$ ;  $n=33$ ,  $p=0,032$ ), а при неатопической БА – после его применения ( $\tau=-0,390$ ;  $n=15$ ,  $p=0,042$ ). Для индекса Тиффно обратная связь средней силы зарегистрирована при неатопической БА до применения бронхолитика:  $\rho=-0,539$ ;  $n=15$ ,  $p=0,038$ . Также при неатопической БА обратная связь средней силы между концентрацией TAS2R31 в сыворотке крови и мгновенной скоростью выдоха 50 и 75% объема форсированной жизненной емкости легких обнаружена после применения бронхолитика:  $\rho=-0,518$  ( $n=15$ ,  $p=0,048$ ) и  $\rho=-0,547$  ( $n=14$ ,  $p=0,043$ ), соответственно.

При аллергической БА статистическую значимость также продемонстрировала зависимость между сывороточными концентрациями TAS2R31 и общего иммуноглобулина Е ( $\rho=-0,410$ ;  $n=32$ ,  $p=0,020$ ), кортизола ( $\rho=-0,623$ ;  $n=12$ ,  $p=0,030$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  ( $\rho=-0,783$ ;  $n=7$ ,  $p=0,037$ ). Обнаружена прямая связь уровня рецептора сыворотки с уровнем базофилии периферической крови ( $\tau=0,273$ ;  $n=34$ ,  $p=0,024$ ), а также содержанием макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте:  $\tau=0,537$  ( $n=14$ ,  $p=0,048$ ),  $\tau=-0,653$  ( $n=14$ ,  $p=0,011$ ) и  $\tau=0,558$  ( $n=16$ ,  $p=0,025$ ), соответственно.

При неаллергической БА статистически значимую зависимость с уровнем TAS2R31 в сыворотке крови

продемонстрировали такие клинические феномены, как лекарственная сенсibilизация ( $r=0,517$ ;  $n=16$ ,  $p=0,040$ ), грибковая сенсibilизация ( $r=0,751$ ;  $n=15$ ,  $p=0,001$ ), наличие инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе ( $r=0,537$ ;  $n=14$ ,  $p=0,048$ ), глюкокортикоидная терапия и в том числе парентеральная –  $r=-0,644$  ( $n=16$ ,  $p=0,007$ ) и  $r=-0,743$  ( $n=16$ ,  $p=0,001$ ), соответственно.

#### Обсуждение полученных данных

Анализ результатов лабораторных и функциональных показателей возвращает нас к мысли, обнаруженной еще в 1985 г. Г.Б. Федосеевым, С.С. Жихаревым и другими исследователями, о том, что аллергическая и неаллергическая БА – разные заболевания по конституциональной природе, патогенам внешней среды, клеточным и субклеточным механизмам, причем неаллергический (инфекционно-зависимый) вариант рассматривался авторами как истинно легочная патология – «болезнь органа» [7]. Действительно, хотя эта гипотеза имеет целый ряд доказательств, с позиции причинности упомянутые варианты БА рассматриваются, по существу, как альтернативные, исходя из различий в связях внутренних механизмов (биологических дефектов) и внешнего воздействия (аллергены, инфекция) [8]. Так, если при аллергическом варианте внешние факторы (аллергены) – преимущественно разрешающие, то при неаллергическом – этиологические. Однако, несмотря на существенность упомянутой гипотезы, необходимо отметить, что оба варианта БА имеют целый ряд общих патогенетических механизмов.

При анализе полученных данных следует в первую очередь обратить внимание на то, что при обоих вариантах заболевания выявлена обратная корреляционная связь концентрации TAS2R31 в сыворотке крови с показателями функции внешнего дыхания, характеризующими бронхиальную проходимость (индексы Генслера и Тиффно). Иными словами, снижение бронхиальной проходимости коррелировало с высоким уровнем экспрессии этого рецептора.

Следует обратить внимание на то, что ранее при БА обратная корреляция была выявлена между объемом форсированного выдоха за первую секунду, пробой Тиффно и уровнем экспрессии рецептора горького вкуса TAS2R5 на лейкоцитах периферической крови [9], а также между экспрессией плазменных рецепторов горького вкуса TAS2R38 и пиковой объемной скоростью вдоха и мгновенной скоростью выдоха 50% объема форсированной жизненной емкости легких [1]. Отметим, что оба этих показателя отражают проходимость дыхательных путей на уровне трахеи, крупных и средних бронхов, где вкусовые рецепторы представлены в большом количестве.

С другой стороны, при неаллергическом варианте заболевания выявлена обратная корреляционная связь сывороточного содержания TAS2R31 и пока-

зателей, характеризующих проходимость бронхов среднего и мелкого калибра (мгновенная скорость выдоха 75 и 50% объема форсированной жизненной емкости легких). Определенные различия корреляций указанных вкусовых рецепторов (TAS2R31 и TAS2R38) с показателями функции внешнего дыхания связаны, по-видимому, с их различной экспрессией на разных участках бронхиального дерева. Следует заметить, что статистически значимые корреляции выявлены только с показателями, полученными после применения бронхолитика (атровента). Этот факт не кажется удивительным, учитывая, что высокая терапевтическая эффективность М-холинолитиков при неаллергической БА считается одним из основных дифференциально-диагностических признаков, отличающих этот вариант от атопического (аллергического) [10]. Вместе с тем отметим, что снижение проходимости бронхов среднего и мелкого калибра на нашем материале соответствовало высоким уровням экспрессии TAS2R31.

Заслуживает внимания и прямая корреляционная связь, выявленная при неаллергической БА, высокой концентрации TAS2R31 в сыворотке крови с лекарственной и грибковой сенсibilизацией. Также представляет интерес определенная только при неаллергическом варианте БА прямая корреляционная связь сывороточного содержания TAS2R31 с наличием инфаркта миокарда в анамнезе. Известно, что целый ряд вкусовых рецепторов локализуется в миокарде и сосудистой сети сердца – подробно этот аспект проблемы рассматривается в интересном обзоре «Горький вкус в твоём сердце», опубликованном в журнале *Frontiers in Physiology* в 2020 г. [11]. Добавим, что некоторые генетические полиморфизмы, касающиеся рецептора горького вкуса TAS2R50, ассоциированы с риском развития инфаркта миокарда [12].

Что касается аллергического варианта БА, то стоит вначале обратить внимание на показанную нами прямую связь между экспрессией TAS2R31 и содержанием макрофагов в мокроте, а также с базофилией периферической крови. Важность подобной корреляции связана с тем, что в легочных макрофагах обнаружена экспрессия целого ряда рецепторов горького вкуса, включая TAS2R31, что может указывать на один из его возможных источников [13]. Кроме этого, возможными продуцентами этого рецептора могут быть такие иммунные клетки, как базофилы, натуральные киллеры, В- и Т-лимфоциты, а также моноциты и дендритные клетки, на мембранах которых обнаружен TAS2R31 [14].

Весьма существенна обратная корреляционная связь уровня экспрессии TAS2R31 и содержания общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови при аллергическом варианте БА. Подобная связь в отношении рецептора TAS2R38 выявлена нами ранее при факторном анализе. Было высказано предположение, что растворимые в плазме рецепторы (например, TAS2R38) играют протективную роль не только в регуляции

синтеза иммуноглобулина E, но и в выработке целого ряда цитокинов, прежде всего – провоспалительных [15]. Интересно также, что в настоящем исследовании была обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями TAS2R31 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  в плазме крови.

Весьма существенна для характеристики особенностей экспрессии изучаемого рецептора при БА выявленная при неаллергическом варианте заболевания обратная корреляционная связь между его уровнем и применением в клинике глюкокортикоидов. При этом наличие глюкокортикоидной терапии соответствовало высоким концентрациям TAS2R31. Неудивительно в этом плане, учитывая универсальность эффектов глюкокортикостероидов, и аналогичная корреляционная связь с уровнем кортизола в плазме крови при аллергической БА. Отметим, что возможные механизмы образования эктопических плазматических вкусовых рецепторов к горькому вкусу при БА (шеддинг экстрамембранной части этих рецепторов за счет ограниченного протеолиза с участием металлопротеиназы ADAM, альтернативный сплайсинг мРНК, высвобождение их в процессе программируемой клеточной гибели) рассмотрен нами ранее [1].

#### Заключение

Данные об особенностях экспрессии рецептора TAS2R31 при БА представляют дополнительные факты для подтверждения гипотезы о возможной негативной регуляции мембранных TAS2Rs плазматическими растворимыми вкусовыми рецепторами. Дальнейшая разработка проблемы будет направлена на сопоставление экспрессии мембранных и свободных плазматических TAS2Rs.

Отметим, что к настоящему времени экспериментально доказана протективная роль активации различных эктопических рецепторов горького вкуса в отношении ключевых механизмов формирования аллергической БА (гиперреактивность бронхов, гиперсекреция слизи, аллерген-индуцированное воспаление и ремоделирование бронхов). Подчеркнем, что развивается новое направление в лечении БА – таргетная терапия, при которой мишенью могут стать эктопические вкусовые рецепторы.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** работа частично поддержана грантом в 2019 г. по итогам конкурса научных работ молодых кандидатов наук вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга (диплом серии ПСП № 19517).

#### Литература / References

1. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nёma M.A., Kuzikova A.A. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология*. 2017;27(5):567–72. [Mineev VN, Trofimov VI, Nyoma MA, Kuzikova AA. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Pulmonologiya*. 2017;27(5):567–72 (In Russ).]
2. Mineev V.N. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе. *Пульмонология*. 2019;29(6):734–8. [Mineev VN. Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):734–8 (In Russ).]
3. Lee SJ, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(2):116–38.
4. Nayak AP, Villalba D, Deshpande DA. Bitter taste receptors: An answer to comprehensive asthma control? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(10):48. doi: 10.1007/s11882-019-0876-0
5. Robinett KS, Koziol-White CJ, Akoluk A, An SS, Panettieri RA Jr, Liggett SB. Bitter taste receptor function in asthmatic and nonasthmatic human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(4):678–83.
6. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(6):721–31.
7. Mineev V.N. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2005;3:68–85. [Mineev VN. Konceptiya bronhial'noj astmy kak membrano-receptornoj patologii. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2005;3:68–85 (In Russ).]
8. Федосеев Г.Б., Батагов С.Я., Mineev V.N., Немцов В.И. Проблемы причинности во внутренней патологии. *Терапевтический архив*. 1987;10:136–40. [Fedoseev GB, Batagov SYa, Mineev VN, Nemtsov VI. Problemy prichinnosti vo vnutrennej patologii. *Terapevticheskij arhiv*. 1987;10:136–40 (In Russ).]
9. Orsmark-Pietras C, James A, Konradsen JR, Nordlung B, Söderhäll C, Pulkkinen V, et al. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur Respir J*. 2013;42:65–78.
10. Федосеев Г.Б. *Частная аллергология*. Т. 2. СПб.: Нордмед-Издат, 2001. [Fedoseev GB. *Chastnaya allergologiya*. Vol 2. St. Petersburg: Nordmed-Izdat; 2001 (In Russ).]
11. Bloxham CJ, Foster SR, Thomas WG. A bitter taste in your heart. *Front Physiol*. 2020;11:431. doi: 10.3389/fphys.2020.00431
12. Shiffman D, O'Meara ES, Bare LA, Shiffman D, ES, Bare LA, et al. Association of gene variants with incident myocardial infarction in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:173–9.
13. Grassin-Delyle S, Salvator H, Mantov N, Abrial C, Brollo M, Faisy C, et al. Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: Receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists. *Front Physiol*. 2019;10:1267. doi: 10.3389/fphys.2019.01267
14. TAS2R31. *Human Protein Atlas*. URL: [www.proteinatlas.org/ENSG00000256436-TAS2R31](http://www.proteinatlas.org/ENSG00000256436-TAS2R31)
15. Mineev V.N., Trofimov V.I., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Кузикова А.А. Рецепторы к горькому вкусу и общий IgE в сыворотке крови при аллергической бронхиальной астме у женщин. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017;3:35–40. [Mineev VN, Trofimov VI, Sorokina LN, Nyoma MA, Kuzikova AA. Blood serum bitter taste receptors and total IgE in allergic bronchial asthma in women. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2017;3:35–40 (In Russ).]

УДК 616-002.5-053.2-085.28

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-72-75

## Краткосрочные режимы химиотерапии в лечении туберкулеза у детей

Е.Ю. Зоркальцева<sup>1</sup>, С.В. Пугачева<sup>2</sup><sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия;<sup>2</sup> Иркутская областная детская туберкулезная больница, Иркутск, Россия

**Цель:** оценить эффективность лечения детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя и из очагов туберкулеза с МЛУ (МЛУ-ТБ). **Материал и методы.** В исследование методом сплошной выборки включен 31 ребенок с МЛУ-ТБ и из очагов с МЛУ-ТБ в возрасте до 15 лет. **Результаты.** У детей с малыми формами туберкулеза и положительной динамикой процесса сроки лечения были сокращены. Длительность интенсивной фазы терапии составляла три месяца у 15, четыре месяца – у 6, пять месяцев – у 1, шесть месяцев – у 5 и восемь месяцев – у 4 человек. В фазе продолжения лечения отменяли инъекционный препарат и назначали четыре противотуберкулезных средства. Общая длительность лечения составила 9 месяцев у 12 детей, 10 месяцев – у 5 детей, 11 месяцев – у 1 ребенка и 12 месяцев – у 4 детей. Таким образом, краткосрочные курсы были проведены в 22 наблюдениях (71%). Средняя продолжительность терапии составила 295,9 дня. **Заключение.** Небольшая распространенность туберкулезного поражения легких и внутригрудных лимфатических узлов, возрастные ограничения к назначению противотуберкулезных препаратов 2-й линии и положительная динамика процесса позволяют сократить сроки лечения детей с МЛУ-ТБ и из очагов МЛУ-ТБ и достичь благоприятных исходов.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия

Поступила в редакцию 09.02.2021 г. Получена после доработки 16.02.2021 г.

**Для цитирования:** Зоркальцева Е.Ю., Пугачева С.В. Краткосрочные режимы химиотерапии в лечении туберкулеза у детей. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;1:72–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-72-75

**Для корреспонденции:** Зоркальцева Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100); ORCID: 0000-0002-9449-7577; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

## Shorter multidrug chemotherapy regimens in the treatment of tuberculosis among children

Е.Ю. Зоркальцева<sup>1</sup>, С.В. Пугачева<sup>2</sup><sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia;<sup>2</sup> Irkutsk Regional Children Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

**Objective:** To estimate the efficiency of the treatment of children having tuberculosis with multi-drug resistant (MDR) pathogen and from outbreaks of MDR tuberculosis. **Methods:** Lot Quality Technique was used to include 31 children having MDR tuberculosis and children from the outbreaks of MDR tuberculosis under 15 years old in the study. **Results:** The treatment was shortened for children having light forms of tuberculosis and positive process. The length of intensive treatment took 3 months for 15 patients, 4 months – for 6 children, 5 months – 1 child, 6 months – 5 children, and 8 months – for 4 patients. The injectable drug was stopped and four anti-tuberculosis drugs were prescribed in the stage of prolonging treatment. Overall duration of the treatment took 9 months for 12 children, 10 months – for 5 children, 11 months – for 1 child, and 12 months – for 4 children. Therefore short-term courses were conducted in 22 studies (71%). Average length of the therapy took 295.9 days. **Conclusions:** Small prevalence of tuberculosis lesion of the lungs and intrathoracic lymph nodes, age restrictions to prescribe second line anti-tuberculosis medicines and positive dynamics allow to shorten the duration of the treatment for children having MDR tuberculosis and children from the outbreaks of MDR tuberculosis and to achieve positive results.

**Keywords:** tuberculosis, children, multidrug resistance, chemotherapy

Received 9 February 2021; Revised 16 February 2021

**For citation:** Zorkaltseva EYu, Pugacheva SV. Shorter multidrug chemotherapy regimens in the treatment of tuberculosis among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:72–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-72-75

**Corresponding author:** Elena Yu. Zorkaltseva, MD, PhD, professor, head of the Department of Tuberculosis and Infection Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (100, Yubileiniy, Irkutsk, 664049, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9449-7577; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Проблема лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в настоящее время актуальна не только для взрослых, но и для детей [1]. Россия входит в перечень стран с высоким бременем этой формы туберкулезной инфекции [2]. Результаты исследований лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза у детей

и подростков показали, что она регистрируется в 60 % случаев заболевания и практически всегда совпадает с устойчивостью возбудителя инфекции у источника заражения [3].

Цель исследования: оценить эффективность лечения детей, больных туберкулезом с МЛУ возбудителя и из очагов туберкулеза с МЛУ (МЛУ-туберкулеза).

---

**Материал и методы**

---

В исследование методом сплошной выборки включен 31 ребенок с МЛУ-туберкулезом и из очагов МЛУ-туберкулеза: до 3 лет – 11, 4–8 лет – 10 и 10–15 лет – 15 человек (средний возраст – 8,2 года). Все пациенты проходили лечение в областной детской туберкулезной больнице г. Иркутска в 2015–2020 гг. Первичный туберкулезный комплекс диагностирован в четырех случаях, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – в девяти случаях (в т.ч. в трех – с осложненным течением), инфильтративный туберкулез – в девяти случаях, диссеминированный туберкулез – в трех случаях и туберкулезный плеврит – в двух случаях. По одному наблюдению пришлось на очаговые формы – туберкулез костей, туберкулез почек, туберкулезный менингит (сочетавшийся с первичным туберкулезным комплексом). У трех детей туберкулез протекал на фоне ВИЧ-инфекции стадии 4А (один случай – инфильтративный туберкулез) и 4Б (два случая – туберкулез нескольких локализаций). В первой ситуации антиретровирусная терапия проводилась до настоящей госпитализации, во второй – была начата в стационаре.

Состояние 22 детей (70,9%) оценивалось как удовлетворительное (процесс в легких или внутригрудных лимфатических узлах носил ограниченный характер), 7 детей – как средней степени тяжести. Тяжелое состояние зарегистрировано в двух случаях: при внутриутробном заражении туберкулезной микобактерией и вирусом иммунодефицита человека и при туберкулезном менингите.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» министерства здравоохранения России (протокол № 1 от 19.01.2018 г.).

---

**Результаты исследования**

---

28 детей (90,3%) заразились в очаге инфекции от больных МЛУ-туберкулезом, в том числе один ребенок заразился туберкулезом и вирусом иммунодефицита человека внутриутробно (мать умерла через неделю после родов). В трех случаях источник заражения не установлен. Подтверждение МЛУ было получено у 12 человек: в шести наблюдениях методом посева и еще в шести – при помощи системы GeneXpert с выделением ДНК возбудителя, устойчивого к рифампицину.

Выбор противотуберкулезных препаратов осуществлялся с учетом лекарственной устойчивости микобактерий в очаге или у ребенка. Режимы химиотерапии комбинацией из пяти лекарственных средств были назначены 27 детям. Еще четыре ребенка

получали по четыре препарата (ограниченный процесс, возраст до 3 лет, несогласие родителей). Пиразинамид давался всем детям (100%), протионамид принимали 23 ребенка (74,2%), на теризидон и левофлоксацин приходилось по 22 наблюдения (по 71%). Амикацин использовался в 20 (64,5%), пара-аминосалициловая кислота – в 10 (32,3%), моксифлоксацин – в 7 (22,6%) этамбутол – в 6 (19,4%), линезолид – в 5 (16,1%), капреомицин – в 3 (9,8%) и канамицин – в 2 (6,4%) случаях. Один ребенок (3,2%) принимал циклосерин и четыре ребенка (12,9%) – бедаквилин, который в России с 2019 г. разрешено включать в схему лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью с 12 лет.

У детей с малыми формами туберкулеза и положительной динамикой процесса сроки лечения были сокращены. Длительность интенсивной фазы терапии составляла три месяца у 15 (48,4%), четыре месяца – у 6 (19,4%), пять месяцев – у 1 (3,2%), шесть месяцев – у 5 (16,1%) и восемь месяцев – у 4 (12,9%) человек. В фазе продолжения лечения отменяли инъекционный препарат (амикацин/канамицин/капреомицин) и назначали четыре противотуберкулезных средства, в том числе: пиразинамид – 29 (93,6%), этамбутол – 7 (22,6%), левофлоксацин – 18 (58,1%), моксифлоксацин – 8 (25,8%), теризидон – 17 (54,8%), протионамид – 20 (64,5%), пара-аминосалициловую кислоту – 8 (25,8%), линезолид – 4 (12,9%), бедаквилин – 3 (9,7%) детям. Общая длительность лечения составила 9 месяцев у 12 детей, 10 месяцев – у 5 детей, 11 месяцев – у 1 ребенка и 12 месяцев – у 4 детей. Таким образом, краткосрочные курсы были проведены в 22 наблюдениях (71%). Остальным девяти пациентам потребовались длительные курсы лечения: 14 месяцев – трем, 15 месяцев – двум, 16 месяцев – одному, 17 месяцев – одному, 18 месяцев – двум детям. Средняя продолжительность терапии составила 295,9 дня. Побочные реакции были отмечены в четырех наблюдениях: при назначении капреомицина (нефропатия, эозинофилия), теризидона (неврологическое расстройство) и пара-аминосалициловой кислоты (эозинофилия). Реакции прошли после отмены лекарств.

В результате описанной схемы терапии рассасывание туберкулезных очагов с уплотнением легочной ткани/лимфоузлов зарегистрировано у 22 детей – 71% наблюдений (в т.ч. в двух случаях – полное рассасывание). Кальциноз отмечен в одном наблюдении, закрытие полостей распада с прекращением бактериовыделения – в двух. В шести случаях (19,3%) произошло формирование туберкулом. Все дети с туберкуломами оперированы. Также оперативное лечение потребовалось в случае туберкулеза легкого с сохранившейся полостью распада, в случае туберкулеза костей и в случае абсцедирующего туберкулеза периферических лимфоузлов на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

## Обсуждение полученных данных

На материале настоящего исследования продемонстрирована возможность сокращения основного курса химиотерапии у детей, страдающих МЛУ-туберкулезом, до 9–12 месяцев. При этом исходы лечения во всех случаях оказались благоприятными, и у большинства детей зарегистрирована редукция воспалительных изменений с фиброзом легочной ткани.

В руководствах Всемирной организации здравоохранения 2018 и 2019 гг. [4, 5] показана возможность применения краткосрочных курсов (9–12 месяцев) при лечении МЛУ-туберкулеза у взрослых. Определены категории больных, которым можно рекомендовать краткосрочную терапию: пациенты с МЛУ и с рифампицин-резистентным процессом, которые ранее не лечились более месяца с помощью химиопрепаратов 2-й линии, используемых в коротком режиме, или те, у кого резистентность к фторхинолонам и препаратам 2-й линии исключена. Для детей указано, что схемы лечения длительностью менее 18 месяцев можно практиковать при нетяжелых формах туберкулеза, в том числе без поражения центральной нервной системы. Если другие варианты невозможны, допускается использовать амикацин и стрептомицин с контролем ото- и нефротоксичности. Продолжительность лечения в значительной степени определяется динамикой патологического процесса. Режим коротких курсов: 4–6 месяцев – бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, 5 месяцев – левофлоксацин, линезолид, клофазимин. Рекомендуются высокие дозы левофлоксацина. Бедаквилин разрешен детям с 6 лет, деламаид – с 3 лет.

В нашей стране деламаид не зарегистрирован, а бедаквилин в педиатрической практике разрешен с 12 лет. Сроки лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя в России определены «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (2015), и клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» (2020). В соответствии с ними лечение состоит из фазы интенсивной терапии (5–6 препаратов) и фазы продолжения терапии (4–5 препаратов). Длительность интенсивной фазы – 8 месяцев, при отсутствии бактериовыделения и ограниченном процессе она может быть сокращена до 3 месяцев. Длительность фазы продолжения терапии – 12–18 месяцев. Общая длительность курса – 15–26 месяцев.

В нашем исследовании решение о сокращении сроков приема противотуберкулезных химиопрепаратов принималось врачебной комиссией на основании оценки динамики процесса (компьютерная томография) и результатов посевов мокроты. Лечение туберкулеза в течение 9–12 месяцев оказалось эффективным у 22 детей, двое из которых после этого были успешно прооперированы. Курсы лечения длитель-

ностью 14–18 месяцев понадобились девяти детям, семь из которых впоследствии также были успешно оперированы. Рецидивов заболевания на нашем материале в течение всего периода наблюдения зарегистрировано не было. Проведение антиретровирусной терапии и противотуберкулезного лечения двум детям, страдавшим ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, позволило достичь излечения от туберкулеза через 12 месяцев. Только у одного ребенка с генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, полностью завершившего основной курс антиретровирусной терапии, на фоне улучшения показателей иммунного статуса и неопределяемой вирусной нагрузки, через три месяца отмечали абсцедирование периферических лимфатических узлов (ребенок прооперирован, в настоящее время заканчивает лечение).

## Заключение

Ранняя диагностика туберкулеза у детей с использованием туберкулиновых проб и Диаскинтеста [6–9] позволяют выявлять ограниченные процессы в легких и внутригрудных лимфатических узлах и дает возможность сокращения сроков лечения. Можно сделать заключение, что небольшая распространенность туберкулезного процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах, возрастные ограничения к назначению противотуберкулезных препаратов 2-й линии и положительная динамика патологического процесса позволяют сократить сроки лечения детей с МЛУ-туберкулезом и из очагов МЛУ-туберкулеза.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

## Литература / References

1. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(11):7–15. [Raviglione MC, Korobitsyn AA. End TB – the new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(11):7–15 (In Russ).]
2. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(7):11–7. [Sevastyanova EV, Chernousova LN. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(7):11–7 (In Russ).]
3. Овчинникова Ю.Э., Корнева И.В., Довгальюк И.Ф., Старшинова А.А. Оценка эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей из контакта с больными туберкулезом при использовании стандартных режимов этиотропной терапии. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;8:79–80. [Ovchinnikova YuE, Korneva IV, Dovgalyk IF, Starshinova AA. Evaluation of the effectiveness of treatment of respiratory tuberculosis in children from contact with tuberculosis patients using standard modes of etiotropic therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;8:79–80 (In Russ).]

4. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)*. World Health Organization (WHO) website. URL: [https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid\\_communications\\_MDR/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/) (Accessed 24 December 2020).
5. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. World Health Organization (WHO) website. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 24 December 2020).
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Sokol'skaya EA, Dolzhenko EN, Shuster AM, et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22 (In Russ).]
7. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;76(8):27–9. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis screening in children today: Important issues. *Doctor.Ru*. 2012;76(8):27–9 (In Russ).]
8. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. *Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест: метод. рекомендации*. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, 2011. [Aksenova VA, Klevno NI, Baryshnikova LA, Kudlay DA, Nikolenko NYu, Kurilla AA. *Methodical recommendations: Detection of tuberculosis and tactics of dispensary observation of persons from risk groups using a recombinant tuberculosis allergen – Diaskintest*. Moscow: IM Sechenov First Moscow State Medical University; 2011 (In Russ).]
9. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. *БИОпрепараты*. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(3):145–51. [Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, Kudlay DA. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB. *BIO-preparations*. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2017;17(3):145–51 (In Russ).]

УДК 615.32:547.461.4:599.323.4:577.115.4:612.014.43

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-76-79

## Антиоксидантные свойства комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, при тепловом воздействии на организм

О.Н. Ли, А.В. Тыртышникова, А.В. Кропотов, Т.Н. Седых

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия*

**Цель:** оценка эффективности воздействия комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, на антиоксидантный статус теплокровного организма в условиях температурного воздействия. **Материал и методы.** Использована тепловая модель эксперимента, проведенного на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г в течение 21 дня. Животные были разделены на четыре группы: интактную, контрольную и две опытных. Последним внутривенно вводили препарат с янтарной кислотой в концентрации 50 и 100 мг/кг. **Результаты.** Ежедневное тепловое воздействие в течение 45 мин. способствовало повышению в крови животных содержания гидроперекисей липидов (на 32–36%), диеновых конъюгатов (на 36–38%) и малонового диальдегида (на 51–59%) на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы. Введение комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, способствует достоверному снижению в плазме крови гидроперекисей липидов (на 20–24%), диеновых конъюгатов (на 20–21%) и малонового диальдегида (на 28–35%). Содержание церулоплазмينا в крови животных опытных групп было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 22–35%, витамина Е – на 16–28%, каталазы – на 22–35%. **Заключение.** Использование комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, в условиях длительного теплового воздействия на организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов пероксидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** янтарная кислота, тепловое воздействие, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Поступила в редакцию 25.01.2021 г. Получена после доработки 25.02.2021 г.

**Для цитирования:** Ли О.Н., Тыртышникова А.В., Кропотов А.В., Седых Т.Н. Антиоксидантные свойства комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, при тепловом воздействии на организм. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:76–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-76-79

**Для корреспонденции:** Ли Ольга Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-3587-0140; e-mail: leeon1982@mail.ru

## Antioxidant properties of a combined medicine containing amberic acid with thermal influence on the organism

O.N. Li, A.V. Tyrtysnikova, A.V. Kropotov, T.N. Sedyh

*Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

**Objective:** To estimate the efficiency of the influence of a combined medicine containing amberic acid on antioxidant status of the warm-blooded organism in the conditions of temperature effect. **Methods:** Thermal model of the experiment conducted on 120 white outbred male rats weighting from 180 to 200 grams for the period of 21 days was used. Animals were divided into four groups: intact, control and two experimental. The last got intra-abdominal injections containing 50 or 100 mg/kg of amberic acid. **Results:** Everyday thermal impact during 45 minutes fostered an increase in hydroperoxides of lipids (by 32 to 36%), diene conjugates (by 36 to 38%) and malonic dialdehyde (by 51 to 59%) on the background of a decline in activity of the basic components of the antioxidant system. Injection of a combined medicine containing amberic acid contributes to a credible reduction of hydroperoxides of lipids (by 20 to 24%), diene conjugates (by 20 to 21%) and malonic dialdehyde (by 28 to 35%) in blood plasma. Ceruloplasmin content in animal blood of the experimental groups was credibly higher than comparable figure of rats of the control group by 22–35%, vitamin E – by 16–28%, catalase – by 22–35%. **Conclusions:** The usage of a combined medicine containing amberic acid in condition of prolonged temperature effect on the organism of the experimental animals leads to stabilizing processes of peroxidation on the background of increase in the activity of the basic components of the antioxidant system.

**Keywords:** amberic acid, thermal impact, lipid peroxidation, antioxidant system

Received 25 January 2021; Revised 25 February 2021

**For citation:** Li ON, Tyrtysnikova AV, Kropotov AV, Sedyh TN. Antioxidant properties of a combined medicine containing amberic acid with thermal influence on the organism. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:76–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-76-79

**Corresponding author:** Olga N. Li, MD, PhD, professor, General and Clinical Pharmacology Department, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3587-0140; e-mail: leeon1982@mail.ru

Длительное высокотемпературное воздействие на клетку способствует нарушению структурного и энергетического гомеостаза в условиях усиления генерации активных метаболитов кислорода [1–4].

Образующиеся свободные радикалы нейтрализуются биоантиоксидантами различной химической природы [3, 4]. В случае, когда емкости компонентов антиоксидантной системы (АОС) оказывается недостаточно,

усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ), служащее основной причиной нарушения структуры клеточных мембран, разобщения окислительного фосфорилирования, снижения энергообеспечения клеток и угнетения синтеза ферментов АОС [5]. Возникает порочный круг, предотвратить формирование которого можно путем применения средств, снижающих радикальную нагрузку на клеточные биоантиоксиданты, нормализующих энергетический обмен, стабилизирующих клеточные мембраны и активизирующих синтез макромолекулярных и надмолекулярных структур [4–7].

Перспективным направлением в коррекции теплового воздействия на организм может считаться использование препаратов на основе янтарной кислоты, поскольку она, будучи антиоксидантом, блокирует активность свободных радикалов [8–12]. Учитывая вышесказанное, экспериментальное обоснование эффективности полиионного инфузионного раствора, в состав которого входят соль янтарной кислоты и ряд микроэлементов для коррекции ПОЛ, индуцированного высокими температурами, относится к актуальным и перспективным направлениям регуляции стрессовых воздействий.

Цель работы: оценка эффективности воздействия комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, на антиоксидантный статус теплокровного организма в условиях температурного воздействия.

---

#### Материал и методы

---

Эксперимент проводили на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г в течение 21 дня. Отбор по весовозрастным категориям обусловлен лучшей выживаемостью этих животных в условиях экспериментальных моделей. Пол животных был выбран во избежание влияния эстрального цикла на результаты эксперимента, в частности, для исключения воздействия эстрогенов на показатели ПОЛ и АОС. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме без ограничения доступа к воде и пище. Протокол экспериментальной части исследования соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), приказе МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению № 4 к правилам проведения работ с использованием

экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного»).

Для изучения действия янтарной кислоты применена тепловая модель эксперимента, созданная и внедренная на базе Донецкого медицинского университета (1992). В эксперименте участвовало четыре группы животных по 30 крыс в каждой: 1-я – интактная группа: животные находились в стандартных условиях вивария; 2-я – контрольная группа: животные подвергались воздействию температуры  $+40 \pm 1 - 2^\circ\text{C}$  в воздушном лабораторном термостате ТВЛ-К (Санкт-Петербург) с соблюдением адекватных условий влажности (45%) и вентиляции, по 45 минут каждый день на фоне ежедневного внутривентриального введения непосредственно перед перегреванием эквивалентного вводимому экспериментальному препарату 0,9% натрия хлорида (2 мл на 100 г массы); 3-я – подопытная группа: животным непосредственно перед перегреванием ежедневно внутривентриально вводили комбинированный препарат, содержащий янтарную кислоту в дозе 50 мг/кг; 4-я – подопытная группа: животным непосредственно перед перегреванием ежедневно внутривентриально вводили комбинированный препарат, содержащий янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг. Исследование проводилось одновременно во всех группах в течение 21 дня, по 10 животных выводились из эксперимента путем декапитации на 7-й, 14-й и 21-й дни. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в крови гидроперекисей липидов, диеновых конъюгат, малонового диальдегида (МДА) и компонентов антиоксидантной системы – церулоплазмينا, витамина Е, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ) и каталазы по методикам, изложенным в ранее опубликованной работе [5]. Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средней, ее стандартной ошибки и критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

---

#### Результаты исследования

---

Тепловое воздействие способствовало повышению интенсивности ПОЛ в теплокровном организме в условиях накопления продуктов радикального характера: на 7-й, 14-й и 21-й день содержание гидроперекисей липидов увеличивалось на 36, 32 и 33 %, диеновых конъюгатов – на 37, 36 и 38 %, МДА – на 51, 59 и 51 %, соответственно (таб.).

Рост уровня продуктов перекисидации при воздействии высоких температур сопровождается напряжением и истощением АОС организма, для которого на 7-й, 14-й и 21-й день эксперимента были характерны уменьшение содержания в крови церулоплазмينا – на 29, 33 и 25 %, витамина Е – на 26, 30 и 29 %, гл-6-ФДГ – на 19, 20 и 16 %, каталазы – на 21, 29 и 25 %, соответственно. Это свидетельствует о формировании окислительного стресса при гипертермии и согласуется с ранее опубликованными данными [5].

Таблица

Интенсивность ПОЛ у крыс при тепловом воздействии на фоне применения препарата с янтарной кислотой

Группа	День	Содержание продуктов ПОЛ <sup>а</sup> в крови, нмоль/л		
		ДК	ГПЛ	МДА
1-я	7-й	33,5±3,3	24,7±2,3	4,1±0,5
	14-й	34,8±2,9	25,6±2,8	3,9±0,3
	21-й	32,7±3,1	25,7±2,4	4,3±0,4
2-я	7-й	46,0±2,3 <sup>б</sup>	33,6±0,8 <sup>б</sup>	6,2±0,2 <sup>б</sup>
	14-й	47,5±2,0 <sup>б</sup>	33,8±0,9 <sup>б</sup>	6,2±0,3 <sup>б</sup>
	21-й	45,2±2,6 <sup>б</sup>	34,1±0,7 <sup>б</sup>	6,5±0,3 <sup>б</sup>
3-я	7-й	36,8±1,1 <sup>в</sup>	29,8±0,6 <sup>в</sup>	4,9±0,2 <sup>в</sup>
	14-й	39,5±1,4 <sup>в</sup>	30,3±0,7 <sup>в</sup>	4,4±0,3 <sup>в</sup>
	21-й	39,2±1,1	28,3±1,3 <sup>в</sup>	4,4±0,3 <sup>в</sup>
4-я	7-й	36,8±1,0 <sup>в</sup>	26,9±1,1 <sup>в</sup>	5,1±0,3 <sup>в</sup>
	14-й	36,9±0,9 <sup>в</sup>	26,7±0,8 <sup>в</sup>	4,5±0,2 <sup>в</sup>
	21-й	35,6±1,5 <sup>в</sup>	26,0±1,1 <sup>в</sup>	4,2±0,2 <sup>в</sup>

<sup>а</sup> ДК – диеновые конъюгаты, ГПЛ – гидроперикиси липидов, МДА – малоновый диальдегид.

<sup>б</sup> Различия с интактной (1-й) группой на соответствующий день эксперимента статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

<sup>в</sup> Различия с контрольной (2-й) группой на соответствующий день эксперимента статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При трехнедельном воздействии высоких температур введение комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг, стабилизировало уровень первичных и вторичных продуктов перекисаации: в крови животных 4-й группы на 7-й, 14-й и 21-й день было отмечено достоверное по сравнению с контролем снижение уровня диеновых конъюгатов на 20, 22 и 21 %, гидроперикисей липидов – на 20, 21 и 24 %, МДА – на 4, 28 и 35 %, соответственно (табл.). Применение комбинированного препарата в указанной дозе в те же сроки способствовало увеличению уровня церулоплазмина на 9, 19 и 33 %, витамина Е – на 17, 24 и 29 %, каталазы – на 22, 35 и 33 %, гл-6-ФДГ – на 15, 2 и 14 %, соответственно.

#### Обсуждение полученных данных

Полученные экспериментальные данные согласуются с результатами исследований Н.А. Быстровой [13], констатировавшей снижение активности компонентов АОС (в частности, уменьшение содержания церулоплазмина) при экстремальной внешней гипертермии. По-видимому, в условиях высоких температур недоокисленные продукты метаболизма воздействуют на эритроцитарные мембраны, вызывая прогрессирующий гемолиз, снижение общего числа эритроцитов и гемоглобина, что обуславливает вторичную тканевую гипоксию, накопление лактата и развитие ацидоза в условиях активирующегося гликолиза. Повышение проницаемости лизосомальных мембран и активация лизосомальных ферментов в свою очередь способствуют деструкции клеточных структур и снижению

активности ферментов, угнетая АОС [1, 4]. Таким образом, высокотемпературное воздействие может считаться для теплокровного организма стресс-фактором, вызывающим изменения на органном, тканевом и клеточном уровнях.

В процессе нашей экспериментальной работы, касающейся поиска эффективных антиоксидантов, стабилизирующих процессы ПОЛ в теплокровном организме на модели теплового стресса, родилась рабочая гипотеза, суть которой заключается в возможности использования антиоксидантов, содержащих сукцинат, для снижения интенсивности перекисаации, поскольку первичным звеном в ответе организма на гипертермию служит гипоксия, приводящая к комплексной модификации функций клеточных мембран и в конечном итоге – к усилению перекисного окисления липидов и белков [1, 3]. Так, применение комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту в дозе 50 мг/кг, характеризовалось менее значительным снижением по сравнению с дозой 100 мг/кг уровней гидроперикисей липидов и диеновых конъюгатов в крови животных.

На фоне комбинированного препарата с содержанием янтарной кислоты 50 мг/кг на 7-й, а в ряде случаев и на 14-й день, содержание гидроперикисей липидов в крови оставалось на довольно высоком уровне. Это, вероятно, связано с особенностями действия соединений, которые, в первую очередь, влияют на энергетический потенциал за счет активации гипофиз-адреналовой системы, а во вторую очередь – на интенсивность ПОЛ, способствуя синтезу эндогенных антиоксидантов и вызывая сдвиги в фосфолипидном слое клеточных мембран [9, 12]. Введение крысам янтарной кислоты в дозах 50 и 100 мг/кг оказывало практически одинаковое воздействие на уровень МДА, хотя более выраженный эффект и был зафиксирован к концу третьей недели эксперимента.

Исследование ферментов антиоксидантной защиты позволило констатировать, что применение комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг, предотвращало снижение активности каталазы и способствовало более быстрому и стойкому восстановлению активности гл-6-ФДГ, чем доза 50 мг/кг. Аналогичная закономерность отмечена и для церулоплазмина (повышение уровня на 22–35 %) что, по-видимому, связано с восстановлением янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий, возрастанием антиоксидантной активности глутатиона и синтеза церулоплазмина из-за экзогенного поступления сукцинатсодержащего препарата [2, 4, 5]. Тот же вывод можно сделать и в отношении восстановления уровня витамина Е. Следовательно, нормализация стационарного уровня продуктов перекисаации на фоне повышения активности основных компонентов АОС свидетельствует об эффективности комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг, в условиях воздействия высоких температур.

## Выводы

1. Впервые экспериментально подтверждена возможность коррекции теплового воздействия на организм введением комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту.
2. Внутривентрикулярное введение комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту лабораторным животным (крысам) в дозе 50 и 100 мг/кг, снижает интенсивность процессов ПОЛ биомембран, индуцированных длительным высокотемпературным воздействием, восстанавливая стационарный уровень продуктов перекисидации на фоне достоверного увеличения активности основных компонентов АОС.
3. Установлены статистически значимые различия изменений показателей продуктов ПОЛ и компонентов АОС в зависимости от дозы комбинированного препарата, содержащего янтарную кислоту, и длительности его применения (прямая дозозависимость): комбинированный препарат с янтарной кислотой в дозе 100 мг/кг демонстрирует более выраженный антиоксидантный эффект.
4. Результаты исследования дают основание рекомендовать комбинированный препарат, содержащий янтарную кислоту в качестве антиоксиданта, а также регулятора адаптационных реакций организма при воздействии высоких температур.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

## Литература / References

1. Барчуков В.В. Фармакологическая регуляция физиологической реакции организма на воздействие высокой температуры и влажности окружающей среды. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(S):23. [Barchukov VV. Farmakologicheskaya regulyaciya fiziologicheskij reakcij organizma na vozdejstvie vysokoj temperatury i vlazhnosti okruzhayushchej sredy. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2018;81(S):23 (In Russ).]
2. Пузаков К.К., Дурнова Н.А., Рыженкова И.Г. Современные представления о влиянии экзогенных антиоксидантов на рост злокачественных опухолей. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(2):29–33. [Puzakov KK, Durnova NA, Ryzhenkova IG. Modern ideas about the effect of exogenous antioxidants on the growth of malignant tumors. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):29–33 (In Russ).]
3. Салтыкова М.М., Бобровницкий И.П., Яковлев М.Ю., Банченко А.Д., Нагорнев С.Н. Новый подход к анализу влияния погодных условий на организм человека. *Гигиена и санитария*. 2018;97(11):1038–42. [Saltykova MM, Bobrovnickii IP, Yakovlev MYu, Banchenko AD, Nagornev SN. A new approach to the analysis of the influence of weather conditions on the human organism. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(11):1038–42 (In Russ).]
4. Фурман Ю.В., Артюшкова Е.Б., Аниканов А.В. Окислительный стресс и антиоксиданты. *Актуальные проблемы социального-гуманитарного и научно-технического знания*. 2019;1:1–3.

- [Furman YuV, Artyushkova EB, Anikanov AV. Okislitelnyj stress i antioksidanty. *Aktualnye Problemy Socialno-gumanitarnogo i Nauchno-tekhnicheskogo Znaniya*. 2019;1:1–3 (In Russ).]
5. Доровских В.А., Ли О.Н., Симонова Н.В., Штарберг М.А., Доровских В.Ю. Антиоксидантные свойства препаратов на основе янтарной кислоты при тепловом воздействии на организм. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;2:53–5. [Dorovskikh VA, Lee ON, Simonova NV, Shtarberg MA, Dorovskikh VYu. The antioxidant properties of the preparations based on succinic acid during thermal effect on a body. *Pacific Medical Journal*. 2014;2:53–5. (In Russ).]
  6. Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, et al. Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. *Sci Transl Med*. 2015;7(308):308re8. doi: 10.1126/scitranslmed.aad3740
  7. Wang H, Liu X, Long M, Huang Y, Zhang L, Zhang R, et al. NRF2 activation by antioxidant antidiabetic agents accelerates tumor metastasis. *Sci Transl Med*. 2016;8(334): 334ra51. doi: 10.1126/scitranslmed.aad6095
  8. Власов А.П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Шейранов Н.С., Маркин О.В., Зайцев П.П., Власова Т.И., Васильев В.В. Фармакологические эффекты ремаксола при механической желтухе неопухолового происхождения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;2:159–64. [Vlasov AP, Al-Kubaisi Sh-AS, Sheyranov NS, Markin OV, Zaitsev PP, Vlasova TI, Vasiliev VV. Clinical examples to the algorithm on management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;2:159–64 (In Russ).]
  9. Волчегорский И.А., Синицкий А.И., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. *Нейрохимия*. 2019;36(3):226–38. [Volchegorskii IA, Sinickii AI, Miroshnichenko IYu, Rassokhina LM. The effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on the activity of monoamine oxidases in the brain cortex of rats with alloxan-induced diabetes. *Nejrohimiya*. 2019;36(3):226–38 (In Russ).]
  10. Прутулина Ю.Г., Филь Г.В., Корниенко С.В., Плохотнюк Н.В. Применение гепатопротектора «Ремаксол» в терапии больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):25–30. [Pritulina YuG, Fil GV, Kornienko SV, Plohotnyuk NV. Application of hepatoprotector Remaxol in the treatment of patients co-infected with tuberculosis, HIV, and chronic hepatitis C. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3–4): 25–30 (In Russ).]
  11. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):43–46. [Filipova NV, Barylник YuB, Shuldyakov AA. The efficacy of Remaxol as a hepatoprotective agent in long-term psychopharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(4):43–46 (In Russ).]
  12. Якупова Л.Р., Насибуллина Р.А., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л. Влияние янтарной кислоты на антирадикальные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила. *Кинетика и катализ*. 2019;60(6):763–9. [Yakupova LR, Nasibullina RA, Gimadiev AR, Safiullin RL. Effect of succinic acid on the antiradical properties of 5-hydroxy-6-methyluracil. *Kinetics and Catalysis*. 2019;60(6):763–9 (In Russ).]
  13. Быстрова Н.А. Иммунометаболические эффекты, вызванные действием умеренно высокой внешней температуры. *Тез. докл. VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М., 2001:551. [Bystrova NA. Immunometabolic effects due to the action of moderately high external temperature. *Abstracts of the VIII Russian National Congress "Man and Medicine"*. Moscow; 2001:551 (In Russ).]

УДК 616-002.5-053.2/.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84

## Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации

В.А. Аксенова, А.В. Гордина

*Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия*

**Цель:** оценка состояния и динамики эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детского и подросткового населения России на фоне внедрения инновационных технологий оказания противотуберкулезной помощи. **Материал и методы.** Изучены основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в России за двадцатилетний период. Анализировались формы федерального государственного статистического наблюдения № 8, № 33 и № 47. Численность умерших определялась по данным Росстата. Методы исследования: эпидемиологический, статистический, экспертная оценка, контент-анализ литературных источников и нормативных актов. **Результаты.** Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детей и подростков в России на фоне внедрения скринингового обследования характеризуется благоприятными тенденциями. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте до 14 лет уменьшился на 49,4%, в возрасте 15–17 лет – на 55,1%. Это привело и к спаду заболеваемости туберкулезом у лиц молодого возраста. Также в последнее десятилетие зарегистрировано снижение смертности детей от туберкулеза: 15–17 лет – до 0,02, а до 14 лет – до 0,03 на 100 тыс. соответствующего населения. **Заключение.** Результаты исследования доказывают целесообразность внедрения современных методов скринингового обследования детского населения на туберкулез, что позволяет значительно повысить качество диагностики этой инфекции и улучшить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в России в целом.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети и подростки, эпидемиология, скрининг

Поступила в редакцию 10.12.2020 г. Получена после доработки 26.01.2021 г.

**Для цитирования:** Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;1:80–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84

*Для корреспонденции:* Аксенова Валентина Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза НМИИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4/2); ORCID: 0000-0003-2534-6377; e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

## Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation

V.A. Aksenova, A.V. Gordina

*National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia*

**Objective:** The value of the state and dynamics of the tuberculosis epidemiological situation among children and adolescents in Russia in the backdrop of introducing innovation technologies of tuberculosis care. **Methods:** Basic tuberculosis epidemiological indicators for the last 20 years in Russia were studied. Forms of federal statistical monitoring #8, #33, and #47 were analyzed. Death rate was defined according to data of the Russian Federal State Statistics Service. Research methods: Epidemiological, statistical, expert evaluation, content-analysis of the literary source and legal acts. **Results:** Current tuberculosis epidemiological situation among children and adolescents in Russia in the backdrop of introducing screening is characterized by a favorable trend. Tuberculosis morbidity rate among children under 14 years old decreased by 49.4%, and it decreased by 55.1% among children from 15 to 17 years old respectively. It led to a decline in tuberculosis disease rate among adolescents. During the last decade there was a decrease in tuberculosis death rate among children from 15 to 17 years old to 0.02, among children under 14 years old to 0.03 per 100,000 population. **Conclusion:** The results of the research prove feasibility of using contemporary tuberculosis screening methods of the child population. It helps to significantly improve the quality of diagnosing this infection and tuberculosis epidemiological situation in Russia in general.

**Keywords:** tuberculosis, children and adolescents, epidemiology, screening

Received 10 December 2020; Revised 26 January 2021

**For citation:** Aksenova VA, Gordina AV. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Pacific Medical Journal.* 2021;1:80–4. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84

*Corresponding author:* Valentina A. Aksenova, MD, PhD, professor, head of the Department of Child and Adolescent Tuberculosis, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4/2 Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2534-6377; e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

По данным ВОЗ, в разных странах дети составляют от 3 до 25% от общего числа больных туберкулезом [1]. Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим показателем, отражающим общую эпидемиологическую ситуацию по данной инфекции в регионе. В 2013 г. мировым сообществом было признано,

что пассивное выявление туберкулеза при помощи микроскопии мокроты имеет ограниченную значимость. В итоге ВОЗ была сформулирована стратегия на 2016–2035 гг. по ликвидации туберкулеза, определяющим компонентом которой стал систематический скрининг групп высокого риска этого заболевания [1].

После распада СССР в 1991 г. дети, как наиболее уязвимая группа населения, первыми ответили на негативные социально-экономические последствия политический и социально-экономической ситуации увеличением числа больных туберкулезом [2]. Однако для установления диагноза «туберкулез» в детском возрасте часто использовались субъективные критерии, поэтому показатель заболеваемости в данной возрастной группе в значительной степени зависел от организации выявления и подходов к регистрации случаев инфекции [3].

В последнее десятилетие на фоне стабилизации заболеваемости туберкулезом в нашей стране в начале было отмечено увеличение, а затем уменьшение числа детей с туберкулезной инфекцией. Наиболее частой формой первичного туберкулеза в детском возрасте стало поражение внутригрудных лимфатических узлов. Данная локализация патологического процесса представляет объективные трудности не только для верификации, но и для дальнейшей диагностики этиологии поражения. Существовавшая многие годы в России методика скрининга детского населения на туберкулез с использованием кожной пробы Манту с двумя туберкулиновыми единицами демонстрировала низкую эффективность. В условиях обязательной вакцинации проба Манту имела относительное значение для определения факта инфицированности микобактериями туберкулеза в связи со сложностью, а иногда и невозможностью дифференцировки инфекционной и поствакцинальной аллергии. Инфицированность микобактериями у детей часто устанавливали ретроспективно при сопоставлении результатов туберкулиновых проб на протяжении ряда лет с учетом ревакцинации [4]. В литературе имеются многочисленные исследования, подтверждающие наличие гипердиагностики инфекционной аллергии при интерпретации чувствительности к туберкулину [5, 6]. Дальнейшая диагностика заболевания также была затруднена, что нашло отражение в существовании такого определения как «гипердиагностика туберкулеза у детей».

Разработанные в начале века тесты IGRA (interferon-gamma release assay) показали высокую чувствительность и почти абсолютную специфичность [7, 8]. Их распространению препятствуют высокая стоимость, необходимость сложного лабораторного оборудования и квалифицированного персонала. В России наиболее перспективным для скрининговых обследований детского населения на туберкулез считается инновационный метод диагностики с помощью внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [9–13], которая проста в постановке, не требует затрат на дорогостоящее оборудование и может выполняться и оцениваться непосредственно на месте средним медицинским персоналом.

По решению Правительства РФ, в 2014 г. была принята новая Государственная программа обследования детского населения для выявления латентного

туберкулеза, в соответствии с которой для ранней диагностики инфекции проводится ежегодный скрининг населения с 12-месячного возраста до 17 лет включительно. Детям в возрасте до 7 лет выполняется проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами, а детям и подросткам 8–17 лет – внутрикожная проба с АТР (Диаскинтест®, Генериум, Россия). Дополнительно активно используется компьютерная томография и ускоренные методы бактериологического подтверждения. Детям из группы риска (невакцинированным, с иммуносупрессивными состояниями и хроническими соматическими заболеваниями, социальными факторами риска, снятыми с диспансерного учета по туберкулезу менее трех лет назад) обследование проводят дважды в год [5].

Цель работы: оценка состояния и динамики эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского и подросткового населения России на фоне внедрения инновационных технологий оказания противотуберкулезной помощи.

---

#### Материал и методы

---

Изучена эффективность новой схемы скрининга туберкулеза у детей и подростков в условиях первичной медицинской службы. Для этого исследованы основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в России за двадцатилетний период. Анализировались формы федерального государственного статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о медицинской организации» и № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций». Численность умерших определялась по данным Росстата. Методы исследования: эпидемиологический, статистический, экспертная оценка, контент-анализ литературных источников и нормативных актов.

Проанализированы показатели заболеваемости и смертности детей до 14 лет и подростков 15–17 лет с учетом клинических форм и характеристик туберкулезного процесса. Вместо термина «внегочный туберкулез», который в разных странах относится к разным локализациям поражения, использовали термин «экстра-респираторный туберкулез», аналогичный российской дефиниции внегочного туберкулеза.

---

#### Результаты исследования

---

Анализ российских эпидемиологических показателей по туберкулезу показал рост регистрируемой заболеваемости среди детей с 1990 по 2001 г. более чем в два раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие годы заболеваемость незначительно снизилась, оставаясь в пределах 95 %-ного доверительного интервала на уровне 16,2–16,4, а в 2013 и 2014 гг. при волнообразном колебании достигла 14,2 и 13,2 на 100 тыс. детей до 14 лет, соответственно.

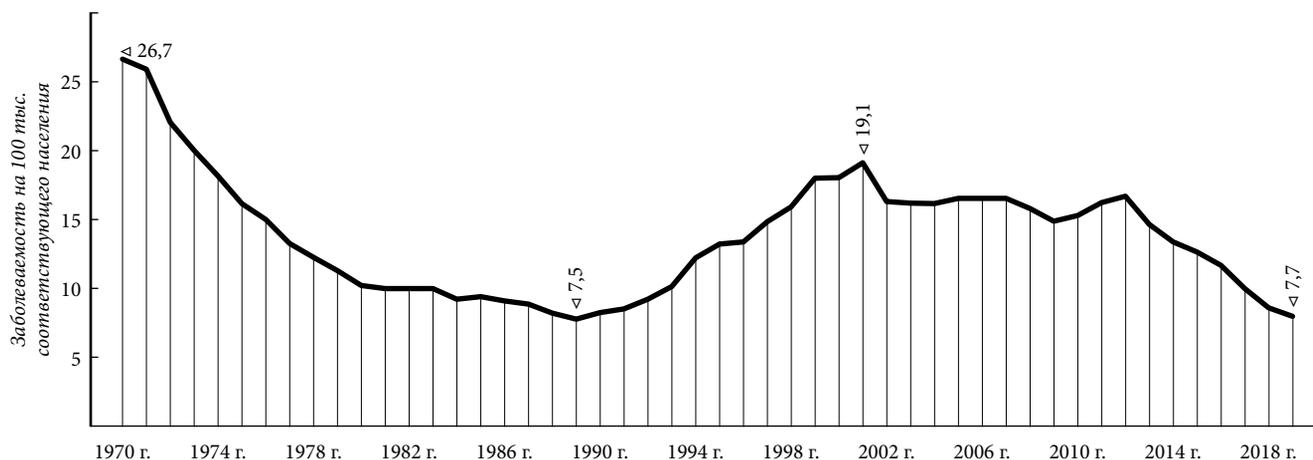


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом детей в возрасте до 14 лет в РФ в 1970–2019 гг.

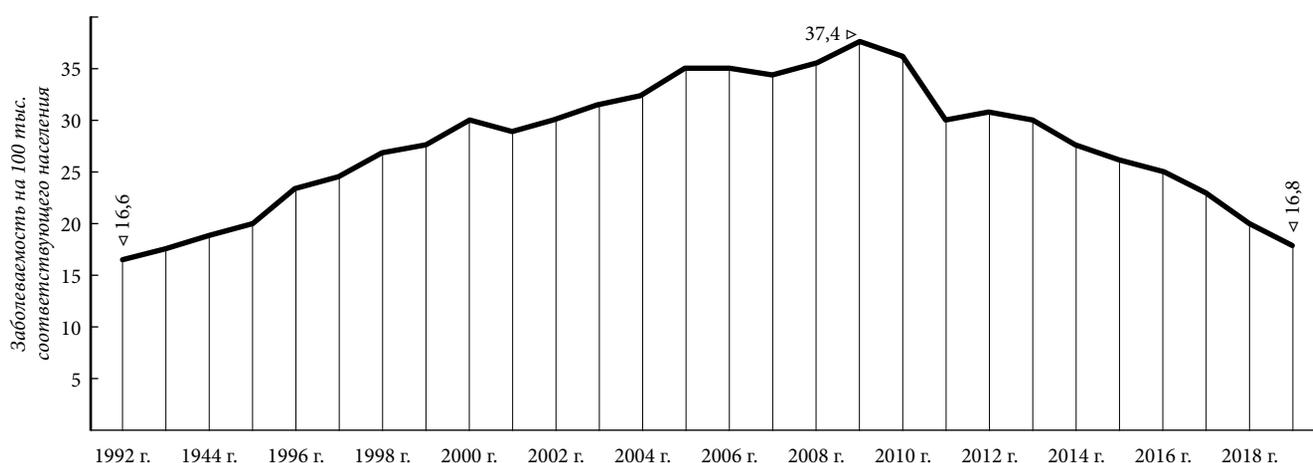


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом подростков 15–17 лет в РФ в 1992–2019 гг.

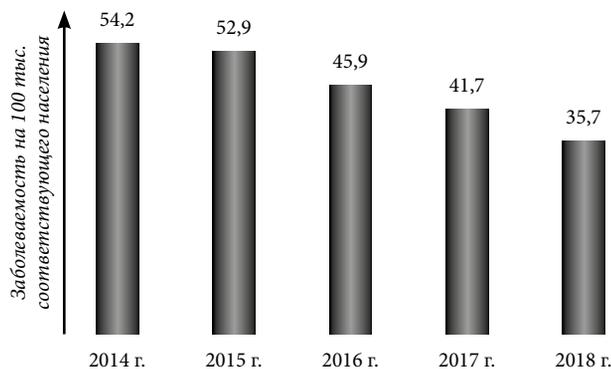


Рис. 3. Заболеваемость туберкулезом взрослых 18–24 лет в РФ в 2014–2018 гг.

Показатель заболеваемости туберкулезом за последние 10 лет демонстрирует стойкую тенденцию к снижению. Среди детей в возрасте до 14 лет с 2001 по 2019 гг. он уменьшился на 59,7%: с 19,1 до 7,7 на 100 тыс. соответствующего населения (рис. 1). Положительные тенденции характеризуют и эпидемиологическую ситуацию среди подростков: заболеваемости туберкулезом в возрасте 15–17 лет с 2009 по 2019 гг. также уменьшилась на 55,1%: с 37,4 до 16,8 на 100 тыс. подростков, соответственно (рис. 2). Снижение заболеваемости среди лиц молодого возраста, подтверждая эффективность выбранной тактики борьбы

с туберкулезной инфекцией, привело к снижению заболеваемости и среди взрослых (рис. 3).

В последние семь лет (2012–2019) отмечалось снижение, как регистрируемой заболеваемости туберкулезом среди детского населения, так и абсолютного числа заболевших в возрасте до 14 лет: с 3688 до 2006 случаев. Широкое использование компьютерной томографии позволяет, с одной стороны, выявлять формы заболевания, которые не определяются традиционной томографией, а с другой стороны – избежать гипердиагностики туберкулеза путем уточнения характера выявленных изменений.

Доля детей до 14 лет в структуре заболеваемости туберкулезом всего населения изменялась в узких пределах: 1999 г. – 3,8%, 2011 г. – 3,2%, 2019 г. – 3,5%. Начиная с 2010 г. наблюдался рост заболеваемости туберкулезом детей 5–14 лет, который в 2012 г. сменился постепенным снижением. Заболеваемость в возрасте до 4 лет длительное время оставалась на уровне 12,2–13 на 100 тыс. соответствующего населения, и лишь в последние два года наметилась тенденция к ее снижению. Частота регистрации экстрареспираторного туберкулеза у детей и подростков в течение последних 20 лет также демонстрировала тенденцию к снижению (рис. 4), а сама патология выявлялась в основном при обращениях с жалобами.

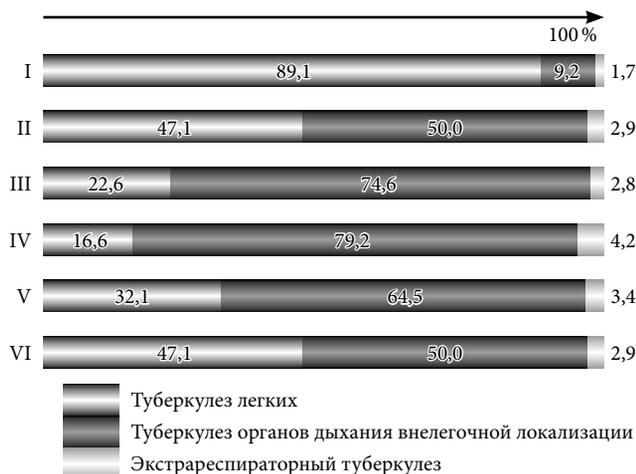


Рис. 4. Клиническая структура впервые выявленного туберкулеза среди детей и подростков в РФ:

I - 15-17 лет (n=717); II - 7-14 лет (n=964); III - 5-6 лет (n=288); IV - 0-4 года (n=754); V - 0-14 лет (n=2006); VI - 0-17 лет (n=2723).

Среди клинических форм туберкулеза у детей чаще встречается поражение внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения в процесс легочной ткани (рис. 5). У подростков 15–17 лет преобладают вторичные формы заболевания с характерными рентгенологическими изменениями, нередко подтверждаемые бактериовыделением. В целом, только с 2016 по 2019 гг. количество случаев активного туберкулеза среди населения в возрасте до 17 лет уменьшилось с 4 800 до 3 215, а неактивного – с 19 096 до 17 160. Количество детей и подростков из контактов с больными туберкулезом незначительно увеличилось – с 191 554 до 192 703 человек, а инфицированных микобактериями стало меньше на 18,3 %: 325 154 и 265 790 наблюдений.

Смертность от туберкулеза у детей до 14 лет, как минимум в последнее десятилетие, была крайне низка, в среднем – 0,09, а в 2019 г. – 0,03 на 100 тыс. соответствующего населения. При этом, по усредненным за десять лет данным, треть умерших до 14 лет была в возрасте до года. Это подчеркивает важность как проведения иммунизации при рождении, так и обследования на туберкулез членов семьи будущего ребенка. Смертность от туберкулеза подростков 15–17 лет, начиная с 2013 г., носила казуистический характер, а в 2016–2017 гг. подобные случаи не регистрировались. Усредненный за прошедшие десять лет показатель смертности от туберкулеза в возрасте 15–17 лет равнялся 0,1, однако в последние пять лет он держался на уровне 0,02 на 100 тыс. соответствующего населения. Снижение смертности детей и подростков от туберкулеза произошло преимущественно за счет старших возрастных групп: за пятилетний период среди 15–17-летних смертность уменьшилась в 8,5 раза, а среди 10–14-летних – в 6 раз. Снижение смертности от туберкулеза среди детей остальных возрастов оказалось менее существенным. Всего в 2019 г. в РФ умерли от туберкулеза шесть детей в возрасте до 14 лет и три подростка в возрасте 15–17 лет.

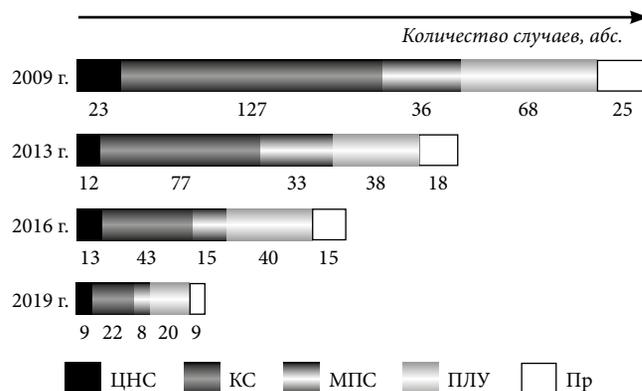


Рис. 5. Клиническая структура (по локализации) впервые выявленного экстрареспираторного туберкулеза среди детей до 14 лет в РФ в 2009–2019 гг.:

ЦНС – центральная нервная система, КС – костная система, МПС – мочеполовая система, ПЛУ – периферические лимфатические узлы, Пр – прочее.

Обсуждение полученных данных

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России характеризуется благоприятными тенденциями: отмечается снижение показателей заболеваемости среди всех возрастных групп населения. В детском возрасте туберкулез характеризуется преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов, в единичных случаях встречаются милиарный туберкулез и туберкулез центральной нервной системы. Стабилизация показателей заболеваемости и смертности от этой инфекции обосновывает необходимость пересмотра вопросов профилактики и раннего выявления туберкулеза в детском возрасте.

Результаты применения новых организационных подходов к ведению детей с латентным туберкулезом в России доказали свою эффективность. Скрининг детского и подросткового населения в современных условиях позволяет наиболее корректно сформировать группы высокого риска, исключая необходимость дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии. На фоне изменения технологии скрининга достигнуты положительные эпидемиологические показатели по туберкулезу среди детей и подростков, что отразилось и на заболеваемости лиц молодого возраста. Новая форма скрининга не требует дополнительных финансовых и кадровых ресурсов, при этом позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с наиболее высоким риском развития туберкулеза и адресно проводить профилактические мероприятия, включая превентивную терапию противотуберкулезными препаратами.

Заключение

Научные и клинические исследования показали, что современный подход к ежегодному обследованию детского населения на туберкулез с использованием Диаскинтеста позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с высоким риском заболевания для проведения своевременной профилактической

терапии. Результаты этих исследований не только легли в основу новых нормативных документов, изменивших систему скрининга туберкулезной инфекции в России, но и нашли мировое признание и были включены в сборник лучших практик по борьбе с туберкулезом среди детей и подростков ВОЗ.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Васильева И.А., Белюловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;96(5):9–21. [Vasilieva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;96(5):9–21 (in Russ).]
2. *Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире*. М., 2015. [Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow; 2015 (In Russ).]
3. Аксенова В.А. Туберкулез у детей в России. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2014;5:6–14. [Aksenova VA. Tuberkulez u detei v Rossii. *Tuberkulez i sotsialno-znachimye zabolevaniya*. 2014;5:6–14 (in Russ).]
4. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. *Проблемы туберкулеза*. 2002;1:6–9. [Aksenova VA. Inficirovannost i zabolevaemost detey kak pokazatel obschey epidemiologicheskoy situacii v Rossii. *Problemy Tuberkuleza*. 2002;1:6–9 (in Russ).]
5. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008;6:29–32. [Meysner AF, Ovsyankina ES, Stakheeva LB. Tuberkulinodiagnostika u detey. Skrytaya (latentnaya) tuberkuleznaya infekciya? *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2008;6:29–32 (in Russ).]
6. Севостьянова Т.А., Стерликов С.А., Пучков К.Г., Саниев М.А. Гипердиагностика первичного туберкулеза у детей. *Туберкулез в России, год 2007: мат. VIII Российского съезда фтизиатров*. М.: Идея, 2007;239–40. [Sevost'yanova TA, Sterlikov SA, Puchkov KG, Saniev MA. Giperdiagnostika pervichnogo tuberkuleza u detey. *Tuberkulez v Rossii, god 2007. Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov*. Moscow: Ideya; 2007;239–40 (in Russ).]
7. Dfel P, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*. 2007;131:1424–34.
8. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J*. 2011;37(1):88–99.
9. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор. Ру*. 2017;15(144):9–15. [Aksenova VA, Levi DT, Aleksandova NV, Kudlay DA, Klevno NI. Pediatric TB: Modern methods for prevention and early diagnostics. *Doctor.Ru*. 2017;15(144):9–15 (in Russ).]
10. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur Resp J*. 2015;46(S59):PA4524. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4524
11. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. [Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74 (in Russ).]
12. Shovkun LA, Aksenova VA, Kudlay DA, Sarychev AM. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Resp J*. 2018;52(S62):2733.
13. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67 (In Russ).]

УДК 616-002.5-053.2-07-036.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-85-89

# Характеристика эпидемиологии и методов выявления туберкулеза у детей до 14 лет на территории с высокой распространенностью заболевания

Л.Н. Мотанова<sup>1</sup>, О.Ф. Коновал<sup>2</sup><sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;<sup>2</sup> Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, Владивосток, Россия

**Цель:** дать характеристику эпидемиологии и методам выявления туберкулеза детей до 14 лет на территории с высокой распространенностью заболевания. **Материал и методы.** Проанализированы данные эпидемиологического мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера за 2005–2019 гг. **Результаты.** Доказана зависимость эпидемических показателей от методики скрининга. В 2005–2009 гг., когда и при массовом обследовании, и при дообследовании детей в специализированных учреждениях применялся туберкулин, доля детей, туберкулез у которых выявлялся при профилактическом осмотре, составила в среднем 37,2%. В 2010–2014 гг. после внедрения в практику противотуберкулезных учреждений аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) показатель увеличился до 51,6%. Начиная с 2014 г., после внедрения скрининга с АТР в общую лечебную сеть выявляемость туберкулеза у детей возросла по сравнению с предыдущими периодами в 1,9 и 1,35 раза, соответственно. **Заключение.** Применение АТР совершенствует скрининг туберкулезной инфекции среди детского населения, что положительно влияет на клиническую структуру впервые выявленного туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулезная инфекция, скрининг, дети, туберкулин, аллерген туберкулезный рекомбинантный, Приморский край

Поступила в редакцию 28.12.2020 г. Получена после доработки 01.02.2021 г.

**Для цитирования:** Мотанова Л.Н., Коновал О.Ф. Характеристика эпидемиологии и методов выявления туберкулеза у детей до 14 лет на территории с высокой распространенностью заболевания. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:85–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-85-89

**Для корреспонденции:** Мотанова Людмила Николаевна – д-р мед. наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-9337-3452; e-mail: motanova-mail@mail.ru

## Characteristics of the epidemiology and methods of detecting tuberculosis among children under 14 years old in high-burden area

L.N. Motanova,<sup>1</sup> O.F. Konoval<sup>2</sup><sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Primorsky Regional Anti-Tuberculosis Dispensary, Vladivostok, Russia

**Objective:** To characterize epidemiology and methods of diagnosing tuberculosis among children under 14 in high-burden areas. **Methods:** The data of the epidemic monitoring in Primorsky Regional Anti-Tuberculosis Hospital for the period from 2005 to 2019 was analyzed. **Results:** The dependence of the epidemic indicators on the screening methods was proved. From 2005 to 2009 during both mass screening and additional examination of the children in a specialized medical organizations such medicine as tuberculin was used. On average tuberculosis was diagnosed among 37.2% children during preventive examination. From 2010 to 2014 after introduction of the recombinant tuberculosis allergen (RTA) into anti-tuberculosis organizations practice this indicator had increased up to 56%. Screening using RTA was introduced in 2014. After that tuberculosis medical detection among children has increased by 1.9 and 1.35 times in comparison with previous periods respectively. **Conclusions:** RTA using improves tuberculosis infection screening among children population. It positively influences clinical structure of the first identified tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis infection, screening, children, tuberculin, recombinant tuberculosis allergen, Primorsky Region

Received 28 December 2020; Revised 1 February 2021

**For citation:** Motanova LN, Konoval OF. Characteristics of the epidemiology and methods of detecting tuberculosis among children under 14 years old in high-burden area. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:85–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-85-89

**Corresponding author:** Lyudmila N. Motanova, MD, PhD, professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-9337-3452; e-mail: motanova-mail@mail.ru

Туберкулез в Российской Федерации многие годы остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, представляющих научный и практический интерес. Заболеваемость детей – показатель, характеризующий эпидемическую ситуацию по туберкулезу в целом [1]. В течение последних пяти

лет в России регистрируется стойкая положительная динамика эпидемической ситуации по туберкулезу у детей, сопровождающаяся значительным снижением заболеваемости [2–7]. Данная тенденция характерна и для Дальневосточного федерального округа. Но несмотря на некоторые позитивные изменения

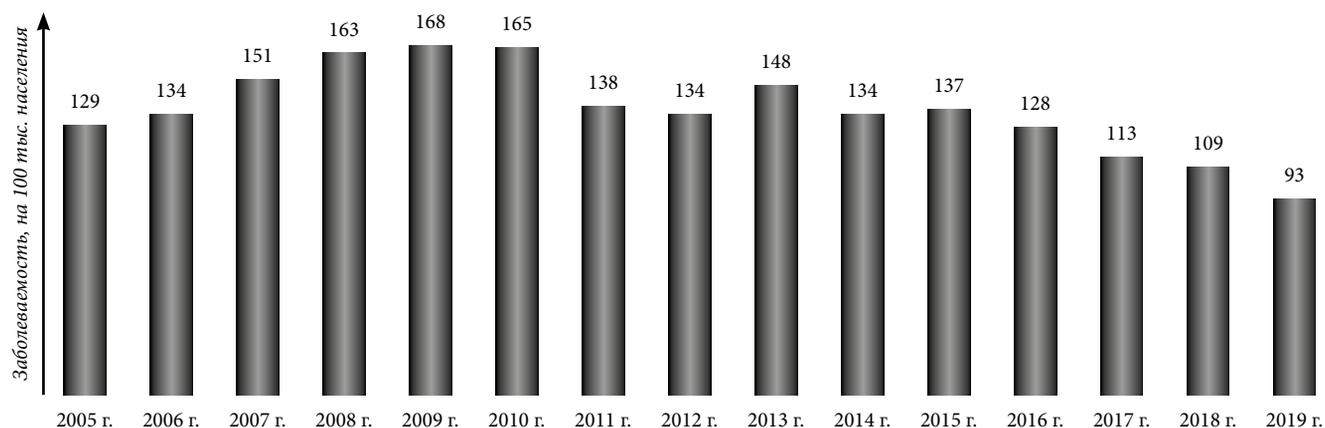


Рис. 1. Заболеемость туберкулезом в Приморском крае в 2005–2019 гг.

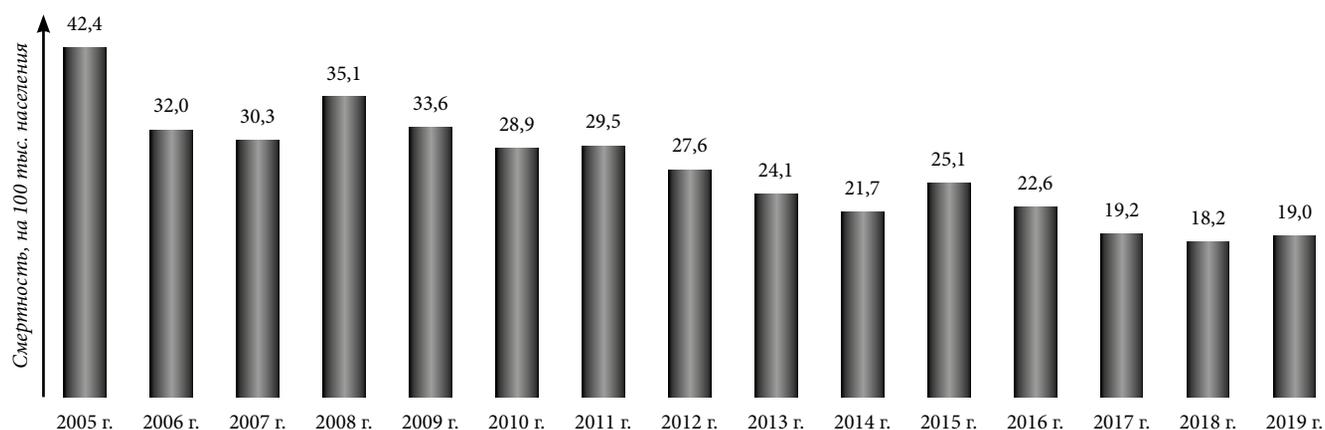


Рис. 2. Смертность от туберкулеза в Приморском крае в 2005–2019 гг.

Дальневосточный федеральный округ, наряду с Сибирским, входит в число самых неблагополучных по туберкулезу регионов Российской Федерации [8, 9]. Приморский край занимает лидирующее место по числу случаев туберкулеза в своем федеральном округе.

#### Материал и методы

Проанализированы результаты эпидемиологического мониторинга туберкулеза по Приморскому краю за с 2005 по 2019 гг. Использованы данные следующих форм федерального статистического наблюдения: форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом». Изучались эпидемиологические показатели: заболеемость, смертность. Определены характер, структура, уровни, динамика и тенденции заболеемости туберкулезом детей, а также оценены методы скрининга этого заболевания. Проведен анализ правовой базы, регламентирующей противотуберкулезные мероприятия среди детей и подростков. На основании анализа были определены три периода наблюдения: первый – 2005–2009 гг., второй – 2010–2014 гг. и третий – 2015–2019 гг.

#### Результаты исследования

Заболеемость туберкулезом в Приморском крае за 14 указанных лет снижалась, но оставалась на

высоких цифрах, превышая данные по России: по результатам 2019 г. – в 2,3 раза (рис. 1). Смертность от туберкулеза в крае также была высокой и в 2019 г. превзошла среднероссийский показатель в 3,7 раза (рис. 2). Высокая заболеемость и значительное число инфекционных очагов обуславливали массивную экзогенную туберкулезную суперинфекцию, что не могло не повлиять на эпидемическую ситуацию по туберкулезу у детей.

До 2009 г. массовый скрининг туберкулезной инфекции у детей до 14 лет в условиях общей лечебной сети осуществлялся в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с помощью ежегодной постановки внутрикожной пробы Манту с двумя туберкулиновыми единицами. Для дообследования детей при наличии риска развития туберкулезной инфекции в специализированных учреждениях использовались градуированная кожная туберкулиновая проба и туберкулиновый титр. Проводились рентгенография органов грудной клетки и линейная томография средостения для верификации групп увеличенных внутригрудных лимфатических узлов. Из-за отсутствия стандартизации индивидуальной туберкулинодиагностики такое дообследование требовало времени на разведение туберкулина. В данный период регистрировался рост заболеемости туберкулезом детей до

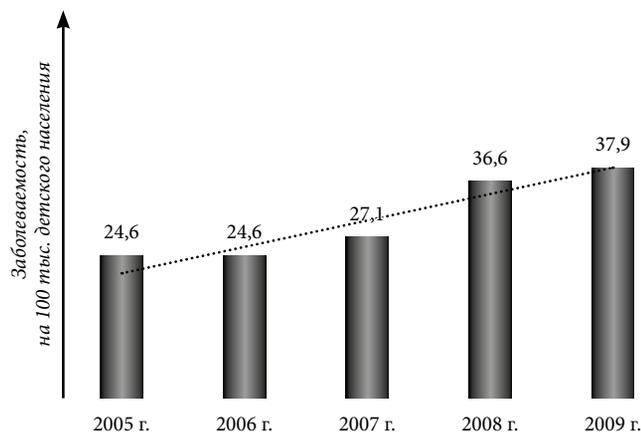


Рис. 3. Заболееваемость туберкулезом детей до 14 лет в Приморском крае в 2005–2009 гг.

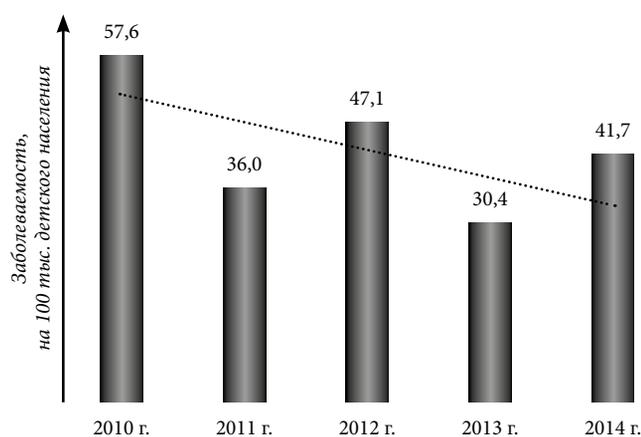


Рис. 4. Заболееваемость туберкулезом детей до 14 лет в Приморском крае в 2010–2014 гг.

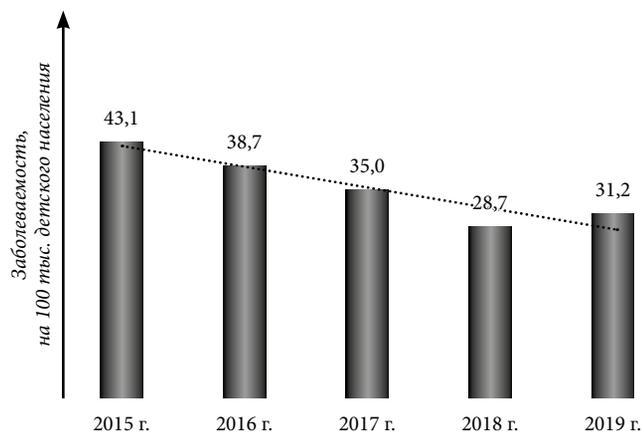


Рис. 5. Заболееваемость туберкулезом детей до 14 лет в Приморском крае в 2015–2019 гг.

14 лет (рис. 3). И хотя в течение этого времени охват детей туберкулиновыми пробами был стабильно выше 95 %, наибольший показатель доли наблюдений, выявленных данным методом, составил 49 %, а средний показатель – 37,2 %.

В 2010–2014 гг. обследование детей продолжалось с использованием внутрикожной туберкулиновой пробы Манту. Кроме этого, в противотуберкулезных учреждениях был реализован приказ

Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109», согласно которому для дообследования детей и подростков стал использоваться аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР). Было обосновано применение этого препарата во всех возрастах, определены медицинские и социальные группы высокого риска туберкулеза [4, 5, 8–10]. Было рекомендовано при положительных реакциях на туберкулин и отрицательных – на АТР выполнять повторную пробу с АТР через два месяца для решения вопроса о целесообразности превентивной терапии. Внедрение в методику дообследования АТР совпало с началом широкого применения среди детей и подростков компьютерной томографии органов дыхания. Поэтому в 2010–2014 гг. заболееваемость детей туберкулезом оказалась выше, чем в предыдущий период наблюдения (рис. 4). Несмотря на то, что охват детей туберкулинодиагностикой снизился (наибольший показатель – 97 % – отмечен в 2010 г.), средняя выявляемость инфекции при этом составила 83,4 %. Самая высокая доля детей, туберкулез у которых диагностирован при массовой туберкулинодиагностике, – 69 % – отмечена в 2014 г., а средний показатель выявления заболевания методом массовой туберкулинодиагностики увеличился до 51,6 %. Также было достигнуто снижение нагрузки на персонал противотуберкулезных учреждений за счет исключения необходимости титрования туберкулина. Были уточнены показания для превентивной терапии при положительных реакциях на туберкулин.

В 2015–2019 гг. после внедрения в практику положений приказа Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», всем детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно стали выполнять пробу Манту с двумя туберкулиновыми единицами ППД-Л один раз в год (при отсутствии вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М – с 6-месячного возраста два раза в год). Пробу с АТР в стандартном разведении проводили один раз в год всем детям от 8 до 17 лет включительно. В указанный период отмечено снижение заболееваемости детей туберкулезом (рис. 5), хотя охват иммунодиагностикой по сравнению с 2010–2014 гг. несколько снизился: средний показатель – 80,04 %, наибольший (в 2016 г.) – 91 %. Самый высокий уровень выявляемости туберкулеза у детей составил 74 %, а средний – 69,92 %: увеличение по сравнению с предыдущими периодами в 1,9 и 1,35 раза, соответственно.

Анализ структуры заболееваемости туберкулезом органов дыхания в динамике показал ее значительное улучшение за счет увеличения доли несклонных к распаду и бактериовыделению первичных форм инфекции. При этом доля вторичных форм оказалась непостоянной: в 2010–2014 гг. показатель снизился в 1,9 раза, в 2015–2019 гг. увеличился в 1,5

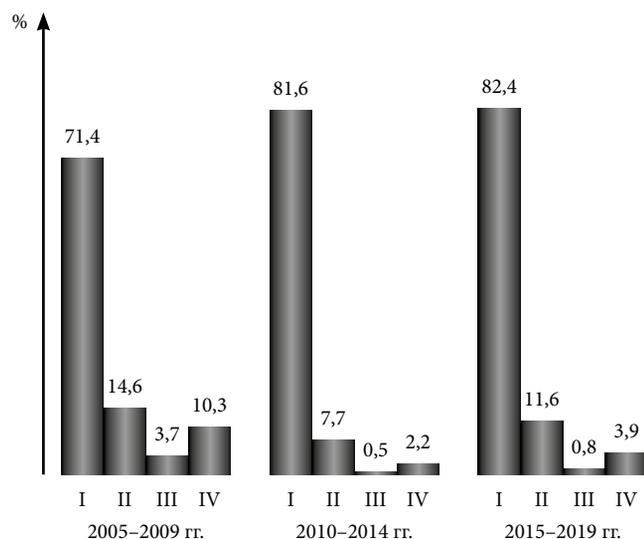


Рис. 6. Структура заболеваемости детей в Приморском крае туберкулезом органов дыхания в 2005–2019 гг.:

*I – первичный туберкулез, II – вторичный туберкулез, III – диссеминированный/милиарный туберкулез, IV – туберкулезный плеврит.*

раза, оставаясь тем не менее в 1,3 раза ниже, чем в 2005–2009 гг. (рис. 6).

Среди первичных форм туберкулеза у детей преобладало поражение внутригрудных лимфатических узлов. Доля этой формы заболевания существенно увеличилась за счет снижения частоты регистрации туберкулезной интоксикации, которая с 2016 г. практически не диагностировалась. Компьютерная томография органов дыхания показала, что ранее под маской интоксикации скрывались малые формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Средний показатель частоты регистрации первичного туберкулезного комплекса также снизился более чем в два раза (рис. 7).

В 2005–2009 гг. генерализованные формы туберкулеза были диагностированы у 15 детей, в том числе у десяти – диссеминированный туберкулез легких, у одного ребенка – милиарный туберкулез легких и у четырех – туберкулезный менингит. В 2010–2014 гг. число детей с генерализованными формами заболевания снизилось до трех: два больных с милиарной формой туберкулеза легких, и один – с туберкулезным менингитом. В 2015–2019 гг. генерализованные формы выявлены у пяти детей: у двух – диссеминированный туберкулез легких, у одного – милиарный туберкулез легких, у одного – туберкулезный менингит и еще в одном случае – мультиорганное поражение.

В 2005–2009 гг. среди вторичных форм заболевания преобладал инфильтративный туберкулез – 62,2 %. В 2010–2014 гг. его доля снизилась до 48,6 %, а в 2015–2019 гг. – до 38,2 %. Также в динамике отмечено уменьшение частоты бактериовыделения и частоты регистрации процессов в фазе распада. Так, доля бактериовыделителей с 2005–2009 по 2010–2014 гг. упала с 14,3 до 9,7 %, и в 2015–2019 гг. составила 2,6 %. Доля детей с процессами в фазе распада к 2010–2014 гг.

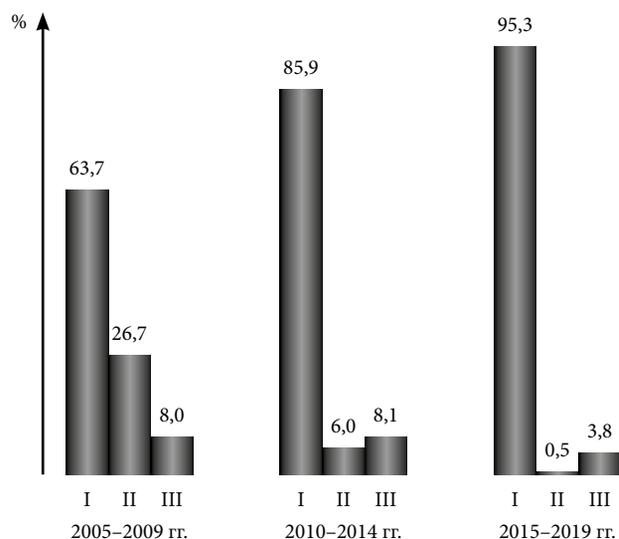


Рис. 7. Структура первичных форм туберкулеза у детей в Приморском крае в 2005–2019 гг.:

*I – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, II – туберкулезная интоксикация, III – первичный туберкулезный комплекс.*

увеличилась по сравнению с предыдущим периодом наблюдения в среднем с 7,3 до 9,7 %, а в 2015–2019 гг. снизилась до 2,1 %.

#### Обсуждение полученных данных

Приморский край относится к регионам с высокой распространенностью туберкулеза, и несмотря на некоторое снижение эпидемиологических показателей, заболеваемость туберкулезом детей на его территории значительно превышает среднероссийскую. Анализ эффективности скрининга туберкулезной инфекции у детей в различные периоды продемонстрировал зависимость эпидемических показателей от методики скрининга. В 2005–2009 гг., когда при массовом обследовании детей, а также при их дообследовании в специализированных учреждениях применялся туберкулин, доля случаев туберкулеза, выявленных при профосмотрах, составила в среднем 37,2 %. В 2010–2014 гг. внедрение в практику АТР в комплексе с компьютерной томографией привело к увеличению числа детей с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания за счет улучшения диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Даже при некотором снижении в этот период охвата детского населения туберкулиндиагностикой средний показатель выявляемости туберкулеза увеличился. Начиная с 2014 г., когда АТР вошел в практику медицинских организаций общей лечебной сети для скрининга туберкулезной инфекции детей от 8 лет и старше, произошло снижение заболеваемости: в 2019 г. по сравнению с 2015 г. в 1,3 раза. Средний показатель охвата детей иммунодиагностикой по сравнению с 2010–2014 гг. снизился до 80,04 %, при этом средняя выявляемость туберкулеза увеличилась в 1,35 раза (и в 1,9 раза по сравнению

с 2005–2009 гг.). Изменилась и клиническая структура заболеваемости – произошло увеличение доли несклонных к распаду и бактериовыделению первичных форм туберкулеза органов дыхания, а также снижение частоты регистрации туберкулезной интоксикации вплоть до исчезновения последней, начиная с 2016 г. Компьютерное томографическое исследование подтвердило мнение многих авторов о том, что под маской туберкулезной интоксикации могут протекать малые формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Соответственно, среди детей увеличился и постоянно оставался высоким удельный вес туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Генерализованные формы заболевания – диссеминированный, милиарный туберкулез легких и туберкулезный менингит – встречались во все периоды наблюдения, но в 2019 г. их число снизилось в пять раз. В клинической структуре вторичного туберкулеза уменьшилась частота инфильтративной формы заболевания. Отмечено и снижение доли бактериовыделителей, и процессов в фазе распада.

Полученные результаты позволяют утверждать, что массовая иммунодиагностика в условиях медицинских организаций общей лечебной сети с применением АТР совершенствует скрининг детского населения на туберкулезную инфекцию, что подтверждается и положительной динамикой клинической структуры впервые выявленного туберкулеза.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. *Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children.* WHO; 2014.
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(9):59–67. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Disease.* 2019;97(9):59–67 (In Russ).]
3. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру.* 2017;15:9–15. [Aksenova VA, Levi DT, Alexandrova NV, Kudlay DA, Baryshnikova LA, Klevno NI. Tuberculosis in children: Modern methods of prevention and early diagnosis. *Doctor.Ru.* 2017;15:9–15 (In Russ).]
4. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(8):63–74. [Kudlay DA. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(8):63–74 (In Russ).]
5. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Sentshichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur Resp J.* 2015;46(suppl 59):PA4524. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA4524
6. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия.* 2019;98(4):229–35. [Starshinova AA, Kudlay DA, Dovgalyuk IF, Basantsova NYu, Zinchenko YuS, Yablonsky PK. The effectiveness of the use of new methods of immunodiagnosics of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Pediatrics.* 2019;98(4):229–35 (In Russ).]
7. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия.* 2020;99(3):121–9. [Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10-year experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics.* 2020;99(3):121–9 (In Russ).]
8. Мотанова Л.Н., Лавренюк В.В. Оценка ситуации по туберкулезу в Приморском крае за последние 14 лет (2003–2016). *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2017;4:74–6. [Motanova LN, Lavrenyuk VV. Assessment of the tuberculosis situation in the Primorsky Territory over the past 14 years (2003–2016). *Pacific Medical Journal.* 2017;4:74–6 (In Russ).]
9. Мотанова Л.Н., Коваленко Г.Е., Попова Ю.В. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;9:74–6. [Motanova LN, Kovalenko GE, Popova YuV. Experience of using Diaskintest in an area with an unfavorable epidemic situation. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2013;9:74–6 (In Russ).]

УДК 616.1/4:371.315.6:37.018.46

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-90-93

## Методическое обеспечение практических занятий циклов повышения квалификации по специальности «терапия» в системе непрерывного медицинского образования как средство повышения эффективности обучения

А.Л. Христуленко, Г.Г. Тарадин, В.Б. Гнилицкая, Е.Л. Стуликова, И.В. Ракитская, И.С. Маловичко

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
Донецк, Донецкая Народная Республика/Украина*

Непрерывное медицинское образование (НМО) – новая форма повышения квалификации медицинских работников, которая отличается непрерывностью процесса, использованием инновационных технологий (дистанционных, электронных и др.), а также возможностью выстраивания персонального пути повышения квалификации, что обеспечивает получение знаний, умений, навыков и компетенций, соответствующих потребностям специалистов. В статье приводится опыт внедрения НМО на кафедре терапии им. профессора А.И. Дядька факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького. Отражены вопросы создания образовательных программ, методического обеспечения и средств обучения. Акцент сделан на методике проведения семинарско-практических занятий на циклах повышения квалификации. Особое внимание уделено ресурсному и информационному обеспечению, включая размещение учебных материалов на электронном ресурсе «Информационно-образовательная среда».

**Ключевые слова:** непрерывное медицинское образование, рабочая программа, модули, семинарско-практические занятия, информационно-образовательная среда

Поступила в редакцию 08.06.2020 г. Получена после доработки 15.09.2020 г.

**Для цитирования:** Христуленко А.Л., Тарадин Г.Г., Гнилицкая В.Б., Стуликова Е.Л., Ракитская И.В., Маловичко И.С.

Методическое обеспечение практических занятий циклов повышения квалификации по специальности «терапия» в системе непрерывного медицинского образования как средство повышения эффективности обучения.

*Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;1:90–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-90-93

**Для корреспонденции:** Тарадин Геннадий Геннадьевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядька ФИПО Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького (283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16);  
ORCID: 0000-0003-3984-8482; e-mail: taradin@inbox.ru

## Methodological support of practical lessons during postgraduate education courses for the students majoring in “therapy” in the system of continuous medical education as a tool to improve the efficiency of education

A.L. Khristulenko, G.G. Taradin, V.B. Gnilitskaya, E.L. Stulikova, I.V. Rakitskaya, I.S. Malovychko

*M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People Republic/Ukraine*

**Summary:** Continuous medical education (CME) – new format of advanced training for medical specialists which is a continuous process, using innovative technologies (distant, electronic and others), also an opportunity to develop a personal plan of advanced training. It provides knowledge, skills, abilities and competencies essential for the specialists. The article highlights the experience of the integration of CME by the Department of Therapy named after A.I. Dyadyka at the Internship and Post-graduate education Department at M. Gorky Donetsk National Medical University. Such issues as creating educational programs, methodological supply and teaching tools are highlighted. The emphasis was placed on the methods of organizing seminars and practical classes during advanced training courses. Special attention was paid to resource and informational supply including uploading study materials in electronic resource “Information-educational environment”.

**Keywords:** continuous medical education, work program, modules, seminars and practical classes, information-learning environment

Received 8 June 2020; Revised 15 September 2020

**For citation:** Khristulenko AL, Taradin GG, Gnilitskaya VB, Stulikova EL, Rakitskaya IV, Malovychko IS. Methodological support of practical lessons during postgraduate education courses for the students majoring in “therapy” in the system of continuous medical education as a tool to improve the efficiency of education. *Pacific Medical Journal.* 2021;1:90–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-90-93

**Corresponding author:** Gennadiy G. Taradin, MD, PhD, associate professor, head of the Therapy Department DIPT, M. Gorky Donetsk National Medical University (16 Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Donetsk People Republic/Ukraine); ORCID: 0000-0003-3984-8482; e-mail: taradin@inbox.ru

Непрерывное медицинское образование (НМО) – это система последиplomного обучения, обеспечивающая непрерывное совершенствование знаний, умений и навыков в течение всей профессиональной жизни врача, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение его профессиональных компетенций. Система НМО внедряется с целью повышения качества последиplomной подготовки врачей и провизоров. Она заключается в обеспечении целенаправленной подготовки специалистов для выполнения четко определенных трудовых функций [1, 2].

Вопрос о НМО имеет корни в странах Западной Европы и США, где достаточно давно действует система Continuous Medical Education. НМО считается аналогом этой образовательной системы. В Российской Федерации НМО в качестве ведущего варианта последиplomного образования уже принята и работает в течение нескольких лет [3].

В настоящее время в системе НМО нашего университета обучаются специалисты, получившие диплом об окончании интернатуры или ординатуры, сертификат специалиста или свидетельство об аттестации по специальностям «неонатология», «общая практика – семейная медицина», «урология», «травматология», «педиатрия» и «дерматовенерология». Врачи-терапевты обучаются в системе НМО с 1 января 2018 г., тогда к обучению по данной системе приступили специалисты, получившие диплом об окончании интернатуры или ординатуры, сертификат специалиста или свидетельство об аттестации по специальности «терапия» после 1 января 2017 г.

Обучение специалистов в системе НМО представляет собой комплексное формирование образовательной модели повышения квалификации, включающей программы по основной и дополнительной образовательной деятельности [4].

Коллектив кафедры терапии им. проф. А.И. Дядька факультета последиplomного образования начал проводить обучение в системе НМО с 1 января 2018 г. К 1 сентября этого года были подготовлены и утверждены рабочие программы и учебные планы по всем модулям обучения, методические указания для обучающихся и методические рекомендации для преподавателей. Совместно с сотрудниками Министерства здравоохранения ДНР проводится работа по своевременному информированию руководителей здравоохранения о новых принципах повышения квалификации с целью упорядочения набора врачей на циклы повышения квалификации в системе НМО. Формируется «база данных» врачей-курсантов различных специальностей. Особое внимание преподавателей направлено на сохранение качества преподавания. Решение этой проблемы видится, в том числе, и в создании методического обеспечения циклов НМО [5].

Характеристика модулей системы непрерывного медицинского образования

Согласно рабочим программам предполагается проведение обучения по следующей схеме: 1-й год – мо-

дуль 1 (вопросы кардиологии), 2-й год – модуль 2 (актуальные вопросы ревматологии), 3-й год – модуль 3 (актуальные вопросы гастроэнтерологии и пульмонологии). Длительность каждого модуля – 36 часов. На 4-м году обучения курсанты проходят курсы тематического усовершенствования, продолжительностью 72 часа, на 5-м году – модуль 4 (36 часов), посвященный актуальным вопросам нефрологии, эндокринологии и гематологии. После этого сдается квалификационный экзамен. В 2018 г. был выполнен только модуль 1, в 2019 г. – модули 1 и 2, в дальнейшем, с 2020 по 2022 гг. включительно, планируется «наслоение» модулей: в 2020 г. к вышеперечисленным добавляется модуль 3, в 2021 г. – тематическое усовершенствование, а в 2022 г. – модуль 4.

Методическое обеспечение модулей системы непрерывного медицинского образования

В течение ряда лет в нашем университете разрабатывалась, внедрялась и ныне успешно функционирует система программно-целевого управления качеством подготовки специалистов. Основа ее изложена в методических рекомендациях для преподавателей «Единая медицинская система управления качеством подготовки специалистов медицинского вуза». На базе этих рекомендаций создается все методическое обеспечение занятий, как на додипломном, так и на последиplomном уровнях.

На кафедре терапии им. проф. А.И. Дядька, как средство реализации единой методической системы управления качеством подготовки специалистов медицинского вуза, создано методическое обеспечение практических занятий для слушателей, повышающих квалификацию в системе НМО по специальности «терапия». Разработаны методические указания для обучающихся, рекомендации для преподавателей и фонд оценочных средств по всем темам модулей (основная образовательная деятельность) и цикла тематического усовершенствования (дополнительная образовательная деятельность) в соответствии с существующими требованиями. Методические указания и рекомендации составлены согласно последним международным и российским стандартам по ведению пациентов с соответствующими заболеваниями.

В разделе «Актуальность темы» излагается учебное, профессиональное, мировоззренческое, личностное значение каждой конкретной темы. Далее формулируются цели обучения – общая и конкретные. Раздел «Содержание обучения» начинается списком основной и дополнительной литературы, необходимой для достижения конкретной цели. Изучение материала в логике профессиональной деятельности обеспечивает граф-логическая структура содержания темы. В дальнейшем формулируются положения для теоретической подготовки, которые обучающийся должен усвоить для выполнения целевых видов деятельности в пределах данной темы. Они относятся к узловым вопросам тем и к элементам графа логической структуры.

Ориентировочной основой действия служат различные схемы, таблицы, алгоритмы и т.п. К важному условию достижения цели обучения относится выработка ориентировочной основы действий, которую необходимо сопроводить поэтапным описанием семинарско-практического занятия. Для обучения используются целевые задания и средства самоконтроля (тесты с эталонами ответов). Задания, входящие в состав тестов, охватывают все цели, задачи и узловые вопросы каждой темы. Краткие методические указания к семинарско-практическим занятиям знакомят слушателя с основными этапами и методикой их проведения. В конце методических указаний прилагаются технологическая карта, в которой отражены этапы занятия, время и место его проведения, учебные пособия, графы логической структуры, темы и алгоритм.

Структура семинарско-практического занятия в рамках системы непрерывного медицинского образования

В начале занятия, после ознакомления с актуальностью темы, общей и конкретной целями занятия, проводится определение исходного уровня знаний. Для этого используются тесты исходного уровня, правильность решения которых преподаватель проверяет по эталонам ответов. Затем слушатели участвуют в утренней клинической конференции, где они вместе с преподавателями активно участвуют в обсуждении текущих диагностических и лечебных вопросов, касающихся пациентов клиники. Далее проводится самостоятельная работа под руководством преподавателя, во время которой слушатели курируют тематических больных, осваивают методики современных методов исследования, решают ситуационные задачи. После окончания курации делается клинический разбор тематических больных, во время которого обсуждаются современные взгляды на вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики, лечения, профилактики и трудовой экспертизы изучаемых заболеваний. После выполнения слушателями всех заданий, преподаватель анализирует самостоятельную работу каждого курсанта и подводит итог занятия.

Используемые средства обучения

В качестве средств обучения на практических занятиях используются учебные пособия обучающего типа. Под руководством заслуженного деятеля науки и техники Украины, д-ра мед. наук, профессора А.И. Дядька подготовлены учебные пособия и монографии для слушателей циклов НМО «Ишемическая болезнь сердца: стенокардия», «Гипертоническая болезнь», «Сердечная недостаточность», «Артериальные гипертензии в современной клинической практике», «Осложнения инфаркта миокарда», «Клиническая нефрология», «Приобретенные пороки сердца» и др. В них изложены современные представления о диагностике и тактике ведения пациентов с учетом последних рекомендаций рабочих групп Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской

ассоциации сердца, Российские федеральные рекомендации. Создана серия электронных учебных пособий «Ишемическая болезнь сердца: стенокардия», «Сердечная недостаточность», «Артериальные гипертензии в современной клинической практике», «Приобретенные пороки сердца», «Нефрология».

Перечисленные учебные пособия относятся к руководствам управляющего типа, ориентированным на конечные цели обучения и направленным на подготовку к конкретной практической деятельности. Структура пособий идентична. Во вступлении освещены вопросы актуальности темы, эпидемиологии заболевания, представлены общая и конкретные цели обучения. Основная часть пособий состоит из глав, посвященных клинической картине, диагностике и лечению заболевания. В конце каждой главы приведены задания с ответами выборочного типа для контроля полученных знаний и навыков. В конце пособий представлены обучающие задачи кластерного типа с выборочными ответами, моделирующие работу с пациентами во внеаудиторных условиях. На некоторые задачи даны развернутые эталоны ответов и комментарии. В приложение вынесены тестовые задания формата А, аналогичные тем, которые используются при проведении текущего и итогового контроля. Прилагаются также графы логической структуры темы, диагностические, тактические и лечебные алгоритмы. Учебные пособия составлены в соответствии с требованиями системы программно-целевого управления качеством подготовки специалистов нашего университета. Содержание и объем пособий выдержаны согласно принятой дополнительной профессиональной образовательной программе повышения квалификации по специальности «терапия», утвержденной в Министерстве здравоохранения и Министерстве образования и науки ДНР. В самое последнее время издано учебное пособие «Нефрология» под соответствующим грифом. Пособия в первую очередь предназначены для самостоятельной подготовки слушателей циклов НМО к практическим занятиям.

Информационно-образовательная среда

С целью реализации программы перехода на НМО был создан и поддерживается самостоятельный электронный ресурс [6, 7]. Портал НМО нашего университета (<https://nmo.dnmu.ru/>) – это самостоятельная электронная медицинская информационно-образовательная среда, ресурсы которой доступны в интернете. Материалы, размещенные на портале, разработаны ведущими специалистами на основании современных научных знаний (доказательной медицины). Информация подготовлена с учетом позиции научно-практического медицинского сообщества (мирового, европейского и российского) по соответствующим специальностям.

Ресурс предназначен для информационного сопровождения обучения слушателей по системе НМО. В своей структуре информационно-образовательная среда содержит курсы для внеаудиторной подготовки к практическим занятиям, разделенные на модули по

тематике рабочих программ. В соответствии с положением о НМО предусматривается ежегодная самостоятельная образовательная активность слушателей, которая состоит из посещения конференций, а также прохождения информационных модулей, согласующихся по тематике с основным курсом и предоставляющих углубленную информацию. Каждый модуль рассчитан на самостоятельную работу от 1,5 до 3 часов, с последующим итоговым тестированием. При успешном прохождении итогового тестирования (наличии более 80% правильных ответов) слушатель в автоматическом режиме получает электронный сертификат о начислении кредитов (дополнительных баллов НМО), подтверждающий успешное прохождение обучающего модуля и присвоение за образовательную активность одной зачетной единицы трудоемкости. Предусматривается расширение тематики образовательных модулей для предоставления возможности формирования самостоятельной индивидуальной траектории обучения.

Так, в модуле 1, посвященном вопросам кардиологии, в ходе цикла разбираются такие базовые темы, как «Артериальная гипертензия», «Ишемическая болезнь сердца», «Хроническая сердечная недостаточность», «Нарушения ритма сердца» (с акцентом на фибрилляцию предсердий), «Реанимационные мероприятия при неотложных состояниях». Тематика материалов, предлагаемых для самостоятельного изучения в информационно-образовательной среде, не дублирует пройденный материал и включает в себя темы «Кардиомиопатии», «Миокардиты», «Основы электрокардиографии», «Симптоматические артериальные гипертензии», «Трепетание предсердий», «Электрокардиография при ишемической болезни сердца» и др.

Такие же подходы в информационно-образовательной среде практикуются для слушателей модуля 2: на очном цикле разбираются вопросы «Ревматизм», «Пороки сердца», «Системные заболевания соединительной ткани», «Системные васкулиты», а для самостоятельного изучения размещены материалы, касающиеся анкилозирующего спондилита, дерматомиозита, системной склеродермии, остеопороза, глюкокортикоидных препаратов, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и др.

Кроме того, кафедра терапии принимает активное участие в организации и проведении конференций по различным проблемам внутренних болезней: «Поражение внутренних органов при ВИЧ-инфекции», «Актуальные вопросы пульмонологии», «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней», «Избранные вопросы кардиологии», «Избранные вопросы нефрологии», «Суставной синдром в практике терапевта» и др.

Таким образом, создание и совершенствование методического обеспечения практических занятий циклов повышения квалификации по специальности «терапия» в системе НМО, средств обучения, как на очном, так и на заочном этапах, продолжается. Эту работу можно считать важным звеном повышения эффективности образования в системе НМО. С учетом

того, что внедрение этой системы продолжается, опыт организации циклов повышения квалификации по специальности «терапия» позволит кафедре им. проф. А.И. Дядыка эффективнее организовывать циклы повышения квалификации и по другим специальностям: кардиологии, ревматологии, гастроэнтерологии, нефрологии и пульмонологии.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – АЛХ, ГГТ

Сбор и обработка материала – ВБГ

Написание текста – ЕЛС, ИВР, ИСМ

Редактирование – АЛХ, ГГТ

#### Литература / References

1. Клевно В.А., Кучук С.А. Роль медицинской организации в НМО на примере ГБУЗ МО «Бюро СМЭ». *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2014;3:68–70. [Klevno VA, Kuchuk SA. The role of a medical organization in a CME based on the example of GBUZ MO "Office of forensic medicine". *Meditsinskoe obrazovanie i professionalnoe razvitie*. 2014;3:68–70. (In Russ).]
2. Найговзина Н.Б., Лучинский А.В. Непрерывное профессиональное образование врачей-стоматологов в Российской Федерации. *Российская стоматология*. 2015;8(3):48–51. [Naigovzina NB, Luchinskii AV. Continuing professional education of dentists in the Russian Federation. *Rossiiskaya Stomatologiya*. 2015;8(3):48–51 (In Russ).]
3. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Ващенко А.В., Тарадин Г.Г., Гнилицкая В.Б., Христуленко А.Л. и др. Организация циклов повышения квалификации в системе непрерывного медицинского образования на кафедре терапии им. проф. А.И. Дядыка ФИПО ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького – начало. *Университетская клиника*. 2020;1:129–34. [Ignatenko GA, Bagriy AE, Vashchenko AV, Taradin GG, Gnilitckaya VB, Khristulenko AL, et al. Organization of continuing education courses in the system of continuing medical education on the department of therapy named after prof. A.I. Dyadyk State Educational Organization of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University". *Universitetskaya Klinika*. 2020;1:129–34 (In Russ).]
4. Ибрагимов Т.И. Совершенствование системы последипломного образования врачей-стоматологов. *Маэстро стоматологии*. 2012;145:10–2. [Ibragimov TI. Improving the system of postgraduate education of dentists. *Maestro Stomatologii*. 2012;145:10–2 (In Russ).]
5. Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н., Чуднов В.П., Купряшина Н.В., Елманова Т.В. Опыт организации непрерывного профессионального образования для врачей общей практики Московской области. *Земский врач*. 2011;1:39–42. [Agafonov BV, Shevtsova NN, Chudnov VP, Kupryashina NV, Elmanova TV. Experience in organizing continuing professional education for general practitioners in the Moscow Region. *Zemskii Vrach*. 2011;1:39–42 (In Russ).]
6. Андреев А.А. Становление и развитие дистанционного обучения в России. *Высшее образование в России*. 2012;10:107–11. [Andreev AA. The formation and development of distance learning in Russia. *Vysshee Obrazovanie v Rossii*. 2012;10:107–11 (In Russ).]
7. Буянкина Р.Г., Соколова О.Р. Опыт внедрения интернет-технологий дистанционного обучения в подготовке детских стоматологов. *Cathedra*. 2016;57:62–5. [Buyankina RG, Sokolova OR. Experience in implementing Internet distance learning technologies in the training of pediatric dentists. *Cathedra*. 2016;57:62–5 (In Russ).]

УДК 613.9:371.7:371.39:004.382.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-94-97

## Особенности режима дня студентов вузов г. Владивостока при использовании электронных средств коммуникации в период пандемии COVID-19

О.П. Грицина, А.К. Яценко, Л.В. Транковская, Р.Н. Джафаров

*Тихоокеанский государственный медицинский университет*

**Цель:** анализ особенностей режима дня студентов вузов, обусловленных применением электронных средств коммуникации в период пандемии COVID-19. **Материал и методы.** У 634 обучающихся в вузах г. Владивостока методом анкетирования проанализированы предпочтения в использовании средств коммуникации, изучены режим сна, двигательная активность, питание, учебная и досуговая деятельность, самочувствие. **Результаты.** Установлено, что излюбленным средством электронного обучения среди респондентов был смартфон, а у  $5,8 \pm 0,9\%$  исследуемых он оказался единственным предметом коммуникации. Обучающиеся дистанционно чаще превышали гигиенические нормативы по продолжительности непрерывной работы с компьютером/ноутбуком, в сравнении со студентами, находящимися на традиционном обучении ( $39,4 \pm 2,2$  против  $28,5 \pm 3,8\%$ ;  $\chi^2=5,69$ ,  $p=0,018$ ), а также чаще превышали временной регламент ночного сна ( $15,9 \pm 1,6$  против  $6,9 \pm 2,1\%$ ;  $\chi^2=7,49$ ,  $p=0,007$ ). Среди студентов, находящихся на онлайн-обучении, было меньше питавшихся однократно ( $9,8 \pm 1,3$  против  $24,3 \pm 3,6\%$ ;  $\chi^2=20,59$ ,  $p<0,001$ ) и незадолго до сна ( $52,2 \pm 2,3$  против  $64,6 \pm 4,0\%$ ;  $\chi^2=6,85$ ,  $p=0,009$ ). Обучающиеся дистанционно чаще совершали прогулки, чем посещавшие занятия очно:  $56,7 \pm 2,2$  против  $29,9 \pm 3,8\%$  ( $\chi^2=8,32$ ,  $p=0,004$ ). **Заключение.** Дистанционное образование позволило не прерывать учебный процесс, однако этот способ получения знаний сопровождался изменением привычных режимов и перераспределением временных затрат, что не может не сказаться на здоровье подрастающего поколения.

**Ключевые слова:** студенты, дистанционное обучение, электронные устройства, образ жизни, питание, двигательная активность

Поступила в редакцию 26.02.2021 г. Получена после доработки 02.03.2021 г.

**Для цитирования:** Грицина О.П., Яценко А.К., Транковская Л.В., Джафаров Р.Н. Особенности режима дня студентов вузов г. Владивостока при использовании электронных средств коммуникации в период пандемии COVID-19. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:94–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-94-97

**Для корреспонденции:** Грицина Ольга Павловна – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-2484-9442; e-mail: g2010o@mail.ru

## Features of the daily routine of students in Vladivostok universities when using electronic means of communication during the COVID-19 pandemic

O.P. Gritsina, A.K. Yatsenko, L.V. Trankovskaya, R.N. Jafarov

*Pacific State Medical University*

**Objective:** The analysis of the features of the daily routine of University students, determined to the usage of electronic means of communication during COVID-19 pandemic period. **Methods:** Communication means preferences of the 634 University students were analyzed using questionnaire survey. Their sleep schedules, physical activity, feeding, educational and leisure activities and wellbeing were analyzed. **Results:** It was determined that favorite means of electronic study among respondents was smartphone. It turned out to be the only mean of communication among  $5.8 \pm 0.9\%$  of examined. Those who studied in the distant format often exceeded hygiene standards of the duration of ongoing work in front of a computer/laptop compared to students focused on traditional learning ( $39.4 \pm 2.2$  against  $28.5 \pm 3.8\%$ ;  $\chi^2=5.69$ ,  $p=0.018$ ), and also those who exceeded night sleep time limit ( $15.9 \pm 1.6$  against  $6.9 \pm 2.1\%$ ;  $\chi^2=7.49$ ,  $p=0.007$ ). Among online students there were less respondents who had one meal a day ( $9.8 \pm 1.3$  against  $24.3 \pm 3.6\%$ ;  $\chi^2=20.59$ ,  $p<0.001$ ) and who had meal shortly before sleep ( $52.2 \pm 2.3$  against  $64.6 \pm 4.0\%$ ;  $\chi^2=6.85$ ,  $p=0.009$ ). Those who studied in the distant format more often took strolls than those who attended full-time classes:  $56.7 \pm 2.2$  against  $29.9 \pm 3.8\%$  ( $\chi^2=8.32$ ,  $p=0.004$ ). **Conclusions:** Distant education allowed to make educational process ongoing. However this way of studying caused changes in the regular schedule and the reallocation of the time burden. It can't stop influencing health of the younger generation.

**Keywords:** students, distance learning, electronic devices, lifestyle, nutrition, physical activity

Received 26 February 2021; Revised 2 March 2021

**For citation:** Gritsina OP, Yatsenko AK, Trankovskaya LV, Jafarov RN. Features of the daily routine of students in Vladivostok universities when using electronic means of communication during the COVID-19 pandemic. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:94–7. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-94-97

**Corresponding author:** Olga P. Gritsina, MD, PhD, associate professor, Department of Hygiene, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2484-9442; e-mail: g2010o@mail.ru

В марте 2020 г. в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по COVID-19 на территории России был введен режим самоизоляции с переходом образовательных организаций на дистанционное

обучение. В подобных условиях возникла необходимость сохранения качества образования с овладением обучающимся всеми социально значимыми и профессиональными компетенциями, которые обеспечат ему творческую, интеллектуальную и личностную самореализацию, а также достижение намеченных целей. Изменения в системе образования носили экстренный характер, что не могло не сказаться на образе жизни и, как следствие, – здоровье обучающихся. В условиях пандемии студенты были вынуждены поменять режим дня, что было связано не только с внедрением новых информационно-коммуникационных технологий обучения, но и с изменениями в организации сна, приеме и качестве потребляемой пищи, двигательной активности, пребывании на свежем воздухе [1–10]. В этой связи особую актуальность приобрела проблема обучения в условиях современной высшей школы для своевременного выявления, диагностики и профилактики нарушений здоровья подрастающего поколения.

Цель исследования состояла в анализе особенностей режима дня студентов вузов, обусловленных использованием электронных средств коммуникации (ЭСК) в период пандемии COVID-19.

#### Материал и методы

Выполнено проспективное когортное исследование в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования утвержден на заседании междисциплинарного комитета по этике ТГМУ (протокол № 9 от 29 мая 2020 г.).

Проведено анкетирование обучающихся в вузах г. Владивостока в октябре и ноябре 2020 г. В опросе приняли участие 634 студента 1–4 курсов 18–24 лет, 362 девушки и 272 юноши. Были проанализированы предпочтения в использовании различных современных ЭСК, кратность, продолжительность и режим их эксплуатации. Кроме того, в анкету были включены вопросы о режиме сна, двигательной активности, питания, учебной и досуговой деятельности, самочувствии.

Статистическая обработка данных осуществлена с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Были рассчитаны средние арифметические значения ( $M$ ), их стандартные ошибки ( $m$ ), средние квадратичные отклонения ( $\sigma$ ), относительные величины ( $P$ ) и ошибки относительных величин ( $m_p$ ). При сравнительном анализе применялись  $t$ -критерий Стьюдента и критерий  $\chi^2$  Пирсона; для изучения взаимосвязи признаков выполняли параметрический корреляционный анализ Пирсона ( $r$ ), использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). Проверялась достоверность полученных коэффициентов с указанием достигнутого уровня значимости ( $p$ ) и фактическим значением критерия. При статистической обработке полученных материалов использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 в операционной среде Windows 2010 [11].

#### Результаты исследования

Самым популярным ЭСК у респондентов был смартфон: абсолютно все пользовались им ежедневно. Однако лишь для  $5,8 \pm 0,9\%$  студентов смартфон оставался единственным средством коммуникации,  $63,6 \pm 1,9\%$  опрошенных ежедневно использовали еще одно,  $19,1 \pm 1,6\%$  – два и  $11,5 \pm 1,3\%$  – три устройства.

Большинство студентов обучалось с применением дистанционных образовательных технологий (ДОТ). Так, у  $27,1 \pm 1,8\%$  респондентов треть занятий реализовывалась с их применением, в  $18,3 \pm 1,5\%$  случаев половина дисциплин проходила дистанционно, у  $17,0 \pm 1,5\%$  студентов дистанционная форма превалировала над аудиторной работой и  $15,1 \pm 1,4\%$  опрошенных полностью находились на дистанционном обучении. Занимались очно  $22,7 \pm 1,7\%$  респондентов.

Все обучающиеся для освоения учебного материала использовали ЭСК. Помимо учебной деятельности  $90,2 \pm 1,2\%$  студентов общались в социальных сетях,  $72,2 \pm 1,8\%$  просматривали фильмы и прослушивали музыку,  $44,8 \pm 2,0\%$  – читали книги, а  $18,6 \pm 1,5\%$  – применяли ЭСК для компьютерных игр (табл. 1).

Общая продолжительность эксплуатации различных ЭСК составляла  $6,1 \pm 1,9$  часа в день. Не выявлено значимых различий по общему времени использования компьютерных устройств между обучающимися, осваивавшими учебный материал с применением ДОТ и посещавшими занятия очно:  $6,3 \pm 1,7$  и  $5,3 \pm 1,5$  часа, соответственно ( $p \geq 0,05$ ). При этом продолжительность использования ЭСК в учебных целях составляла  $3,9 \pm 1,2$  часа. У студентов, обучавшихся с применением ДОТ, этот показатель был значимо больше, чем у респондентов, посещавших занятия очно:  $5,2 \pm 1,1$  и  $2,1 \pm 1,0$  часа, соответственно ( $t=2,09$ ,  $p=0,037$ ). Вместе с тем  $39,4 \pm 2,2\%$  респондентов, обучавшихся дистанционно, превышали гигиенические нормативы по продолжительности непрерывной работы с ЭСК, что было значимо выше аналогичного показателя среди лиц, обучавшихся очно –  $28,5 \pm 3,8\%$  ( $\chi^2=5,69$ ,  $p=0,018$ ).

Средняя продолжительность ночного сна анкетированных составляла  $6,9 \pm 1,4$  часа. Она была достаточной и равнялась 7–8 часам у  $44,8 \pm 2,0\%$  студентов. Спали менее 7 часов  $41,3 \pm 2,0\%$  и более 9 часов –  $13,9 \pm 1,4\%$  опрошенных. Обучающиеся, занимавшиеся дистанционно, значимо реже посещавшие аудиторные занятия, соблюдали регламент ночного сна и значимо чаще превышали его: спали по 7–8 часов  $43,3 \pm 2,2\%$  занимавшихся дистанционно против  $52,8 \pm 4,2\%$  «очников» ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,04$ ); спали более 7–8 часов  $15,9 \pm 1,6$  и  $6,9 \pm 2,1\%$  человек, соответственно ( $\chi^2=7,49$ ,  $p=0,007$ ). Большинство студентов предпочитало поздний отход ко сну. Так, лишь  $8,8 \pm 1,1\%$  из них ложились спать в 21:00–23:00,  $24,9 \pm 1,7\%$  – в 23:00–24:00 и  $66,2 \pm 1,9\%$  – после полуночи.

Ежедневно 3–4 раза принимали пищу  $50,8 \pm 1,2\%$ , два раза –  $36,1 \pm 1,2\%$ , и один раз –  $13,1 \pm 1,4\%$  участников опроса. Около половины респондентов ( $44,9 \pm 2,0\%$ ) ужинали менее чем за два часа до сна

и  $74,3 \pm 1,7\%$  студентов регулярно отмечали перерывы между приемами пищи в 5–6 часов. Среди обучающихся дистанционно было значимо меньше людей, питающихся однократно ( $9,8 \pm 1,3$  против  $24,3 \pm 3,6\%$ ;  $\chi^2 = 20,59$ ,  $p < 0,001$ ) и незадолго до сна ( $52,2 \pm 2,3$  против  $64,6 \pm 4,0\%$ ;  $\chi^2 = 6,85$ ,  $p = 0,009$ ).

Продолжительность пребывания студентов на свежем воздухе равнялась  $2,2 \pm 0,4$  часа в день. Нахождение на улице  $49,4 \pm 2,0\%$  опрошенных было обусловлено необходимостью перемещения в учебное заведение и/или на работу. Обучающиеся с применением ДОТ значимо чаще совершали прогулки на открытой территории, чем их коллеги, посещавшие занятия очно ( $56,7 \pm 2,2$  против  $29,9 \pm 3,8\%$ ;  $\chi^2 = 8,32$ ,  $p = 0,004$ ). Двигательная активность анкетированных составляла  $5483,0 \pm 2402,7$  шага в день.

Изучение самочувствия обучающихся показало, что  $67,5 \pm 1,9\%$  опрошенных предъявляли различные жалобы при работе с ЭСК. Чаще других жаловались на дискомфорт студенты, работающие с компьютером ( $65,4 \pm 2,7\%$ ), далее в порядке убывания следовали пользователи ноутбуков ( $53,8 \pm 2,0\%$ ), электронных книг ( $41,7 \pm 7,1\%$ ), мобильных телефонов ( $38,2 \pm 1,9\%$ ) и планшетов ( $18,1 \pm 1,8$ ). Первое ранговое место среди жалоб занимало ощущение усталости глаз, второе – головные боли, третье – чувство тяжести в голове (табл. 2). Перечисленные жалобы появлялись у  $65,2 \pm 2,3\%$  опрошенных обычно через два часа непрерывной работы с ЭСК.

Корреляционный анализ зафиксировал наличие значимой прямой связи между уровнем дистанционного образовательного компонента в учебном процессе, с одной стороны, и продолжительностью использования ЭСК ( $R = 0,16$ ,  $p = 0,03$ ), временем работы в учебных целях ( $R = 0,21$ ,  $p = 0,03$ ), кратностью приема пищи ( $R = 0,18$ ,  $p = 0,01$ ) – с другой. Также выявлена значимая обратная корреляция между суммарным временем использования ЭСК и длительностью ночного сна ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,02$ ).

#### Обсуждение полученных данных

Результаты проведенной работы согласуются с данными, полученными отечественными и зарубежными специалистами при аналогичных исследованиях. Изучение особенностей жизнедеятельности и самочувствия школьников 5–11 классов из 79 регионов России, выполненное В.Р. Кучма и др. (2020), показало, что основным средством коммуникации, которое ежедневно использовалось при дистанционном обучении, был смартфон ( $73,1\%$ ). Вместе с тем, авторами выявлено значимое увеличение времени непрерывной работы перед экранами ЭСК [2]. Другими

Таблица 1

Использование ЭСК студентами вузов г. Владивостока

ЭКС	Количество студентов									
	Обучение		Социальные сети		Фильмы и музыка		Компьютерные игры		Художественная литература	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Компьютер	186	$29,3 \pm 1,8$	24	$4,2 \pm 0,8$	56	$12,2 \pm 1,5$	49	$41,5 \pm 4,5$	–	–
Ноутбук	281	$44,3 \pm 2,0$	48	$8,4 \pm 1,4$	247	$53,9 \pm 2,3$	41	$34,7 \pm 4,4$	–	–
Планшет	81	$12,8 \pm 1,3$	116	$20,3 \pm 1,7$	63	$13,8 \pm 1,6$	28	$23,7 \pm 3,9$	164	$57,7 \pm 2,9$
Смартфон	86	$13,6 \pm 1,4$	384	$67,1 \pm 2,0$	92	$20,1 \pm 1,9$	–	–	72	$25,3 \pm 2,6$
ЭЛК*	–	–	–	–	–	–	–	–	48	$16,9 \pm 2,2$

\* Электронная книга.

Таблица 2

Ранговое распределение жалоб на самочувствие у обучающихся при использовании ЭСК

Ранг	Жалоба	Кол-во респондентов ( $P \pm m_p$ ), %
1	Усталость глаз	$63,8 \pm 2,3$
2	Головные боли	$27,3 \pm 2,1$
3	Тяжесть в голове	$26,2 \pm 2,1$
4	Расплывчатость изображения	$16,6 \pm 1,8$
5	Боль в спине	$13,1 \pm 1,6$
6	Боль в шее	$12,1 \pm 1,6$

авторами также было зафиксировано возрастание непрерывной продолжительности применения цифровых устройств при обучении с использованием ДОТ почти в два раза. Особое внимание обращалось на то, что дистанционные формы обучения сопряжены с негативными тенденциями в суточном бюджете времени учащихся, в частности, с нарушениями режимов сна и питания [3–6]. Среди итальянских студентов в период распространения новой коронавирусной инфекции отмечены, как наиболее частые, такие нарушения психического здоровья, как тревожность и подавленность. Они также в качестве образовательного ресурса чаще пользовались смартфоном и отмечали снижение физической активности в сравнении с предыдущими академическими семестрами [7, 9]. При опросе обучающихся в вузах Канады в период пандемии COVID-19 выяснено, что  $46,9\%$  респондентов стали спать ночью меньше рекомендуемого норматива, и почти все они жаловались на плохое качество сна и низкую физическую активность. При этом показано, что канадцы, несоблюдавшие режим сна, достоверно чаще переждали по сравнению с их коллегами, придерживающимися физиологических регламентов ночного отдыха [10].

В апреле–мае 2020 г. было проведено перекрестное исследование студентов из стран Китая, Ирландии, Малайзии, Тайваня, Южной Кореи, Нидерландов и США. На Тайване оказалось значимо меньше респондентов, потреблявших пищу более низкого качества по сравнению с предшествующим периодом, в то время как в США возросло количество обучающихся с нарушением пищевого поведения во время пандемии COVID-19. Сокращенная продолжительность сна значимо чаще определялась среди ирландцев,

и реже – среди студентов Тайваня. Сократили физическую активность достоверно больше студентов в Китае, а меньше – в Ирландии. Здоровье студентов из Европы и США пострадало в период пандемии COVID-19 в большей степени, чем у обучающихся из стран Азии [8].

Несмотря на определенные общие закономерности один аспект нашей работы вошел в противоречие с результатами других исследований. Так, ученые из центральной России, Европы и Азии указывали на снижение времени пребывания студентов на открытом воздухе и, как следствие, – на уменьшение двигательной активности в период распространения новой коронавирусной инфекции [1, 2, 7–10]. Однако на нашем материале показано, что в столице Дальневосточного федерального округа обучающиеся, напротив, стали больше времени проводить на улице. Подобные различия можно объяснить тем, что во многих регионах России, за исключением ее Европейской части, не вводились строгие ограничения на передвижения вне дома или они вводились на короткий промежуток времени.

#### Заключение

Полученные данные позволили определить объем временных затрат у студентов вузов г. Владивостока на такие важные компоненты жизнедеятельности, как учеба, сон, питание и двигательная активность в период пандемии COVID-19. Определены значимые различия перечисленных факторов среди лиц, обучающихся с применением ДОТ, и посещающих традиционные занятия. Выявлены связи уровня дистанционного компонента в образовательном процессе и затрат времени на различные составляющие режима дня.

Не вызывает сомнения, что ограничительные мероприятия, направленные на борьбу с пандемией, внесли существенные коррективы в образ жизни каждого человека. Дистанционное образование позволило не прерывать учебный процесс, несмотря на ограничения. Однако этот способ получения знаний сопровождается изменением привычных режимов и перераспределением временных затрат, что наглядно продемонстрировано в данном исследовании. Считаем целесообразным дальнейшее изучение влияния ДОТ на различные аспекты жизнедеятельности и состояние здоровья обучающихся.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Богомолова Е.С., Бадеева Т.В., Котова Н.В., Максименко Е.О., Олюшина Е.А., Лангуев К.А. Гигиенические аспекты дистанционного образования обучающихся. *Вопросы школь-*

*ной и университетской медицины и здоровья.* 2020;3:35–8. [Bogomolova ES, Badeeva TV, Kotova NV, Maksimenko EO, Olyushina EA, Languev KA. Hygienic aspects of distance education. *Problems of School and University Medicine and Health.* 2020;3:35–8 (In Russ).]

2. Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И., Рапопорт И.К., Поленова М.А., Соколова С.Б. и др. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья.* 2020;2:4–23. [Kuchma VR, Sedova AS, Stepanova MI, Rapoport IK, Polenova MA, Sokolova SB, et al. Life and wellbeing of children and adolescents studying remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *Problems of School and University Medicine and Health.* 2020;2:4–23 (In Russ).]
3. Милушкина О.Ю., Попов В.И., Скоблина Н.А., Маркелова С.В., Соколова Н.В. Использование электронных устройств участниками образовательного процесса при традиционной и дистанционной формах обучения. *Вестник РГМУ.* 2020;3:85–91. [Milushkina OYu, Popov VI, Skoblina NA, Markelova SV, Sokolova NV. The use of electronic devices by students, parents and teachers before and after the transition to distance learning. *Bulletin of RSMU.* 2020;3:85–91 (In Russ).]
4. Попов В.И., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Маркелова С.В., Соколова Н.В., Дементьев А.А. Поведенческие риски здоровью студентов в период проведения дистанционного обучения. *Гигиена и санитария.* 2020;99(8):854–60. [Popov VI, Milushkina OYu, Skoblina NA, Markelova SV, Sokolova NV, Deментев AA. Behavioral health risks for students during distance education. *Hygiene and Sanitation.* 2020;99(8):854–60 (In Russ).]
5. Попов В.И., Милушкина О.Ю., Судаков Д.В., Судаков О.В. Особенности образа жизни и здоровья студентов в период дистанционного обучения. *Здоровье населения и среда обитания.* 2020;11:14–21. [Popov VI, Milushkina OYu, Sudakov DV, Sudakov OV. Lifestyle and health characteristics of students during distance learning. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2020;11:14–21 (In Russ).]
6. Скоблина Н.А., Шпаков А.И., Маркелова С.В., Обелевский А.Г., Кузнецов О.Е. Субъективная оценка студентами влияния факторов риска на зрение при использовании электронных устройств. *Здоровье населения и среда обитания.* 2020;4:48–51. [Skoblina NA, Shpakou AI, Markelova SV, Obelevskiy AG, Kuznetsov OE. Subjective evaluation of effects of vision risk factors related to the use of electronic devices by students. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2020;4:48–51 (In Russ).]
7. Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res.* 2020:e13074. doi: 10.1111/jsr.13074
8. Du C, Zan MCH, Cho MJ, Fenton JI, Hsiao PY, Hsiao R, et al. Health behaviors of higher education students from 7 countries: poorer sleep quality during the COVID-19 pandemic predicts higher dietary risk. *Clocks Sleep.* 2021;3(1):12–30.
9. Huckins JF, daSilva AW, Wang W, Hedlund E, Rogers C, Nepal SK, et al. Mental health and behavior of college students during the early phases of the COVID-19 pandemic: longitudinal smartphone and ecological momentary assessment study. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e20185. doi: 10.2196/20185
10. Papaconstantinou E, Quick V, Vogel E, Coffey S, Miller A, Zitzelsberger H. Exploring relationships of sleep duration with eating and physical activity behaviors among Canadian university students. *Clocks Sleep.* 2020;2(2):194–207.
11. Минжасова А.И. Статистический анализ медицинских данных. *Прикладная математика и фундаментальная информатика.* 2015;2:193–8. [Minzhasova AI. Statistical analysis of medical data. *Applied Mathematics and Fundamental Informatics.* 2015;2:193–8 (in Russ).]

УДК 616.234-089.819.843

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-98-100

## Случай хирургического лечения отрыва правого главного бронха

С.А. Белов<sup>1</sup>, Н.А. Пименов<sup>1</sup>, А.С. Шаповалов<sup>2</sup><sup>1</sup> Центр торакальной хирургии Медицинского центра Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия; <sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Сочетанная травма остается социально значимой проблемой в нашей стране. Летальность при разрыве бронхов достигает 50%. Основным методом лечения травматических повреждений дыхательных путей – хирургический. Лучшие результаты достигаются при ранних вмешательствах, однако диагностика разрывов бронхов трудна из-за тяжести состояния пациента и наличия сочетанных травм. Вовремя нераспознанный разрыв приводит к формированию стеноза бронха или его полной окклюзии и потере органа. Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения отрыва правого главного бронха у пациентки 34 лет через три месяца после травмы. Реконструкция проходимости дыхательных путей осуществлена путем реимплантации главного бронха в трахею. Спустя год после вмешательства отмечено полное восстановление функции легкого.

**Ключевые слова:** политравма, отрыв главного бронха, диагностика, реконструкция

Поступила в редакцию 04.12.2020 г. Получена после доработки 16.12.2020 г.

**Для цитирования:** Белов С.А., Пименов Н.А., Шаповалов А.С. Случай хирургического лечения отрыва правого главного бронха. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-98-100

**Для корреспонденции:** Пименов Николай Александрович – торакальный хирург Медицинского центра ДВФУ (690950, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, кор. 25); ORCID: 0000-0002-1319-2289; e-mail: nikpimenv@yandex.ru

## Case of surgical treatment of rupture of the main right bronchus

S.A. Belov,<sup>1</sup> N.A. Pimenov,<sup>1</sup> A.S. Shapovalov<sup>2</sup><sup>1</sup> Center for Thoracic Surgery, Medical Center of the Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

**Summary:** Combination of traumas is still socially-significant problem in our country. The lethality rate from rupture of the main bronchus reaches 50%. The main method of treatment of the traumatic damages of the respiratory tract is surgical. The best results are achieved during early interventions. However diagnostics of the rupture of the main bronchus is hard because of the severity of the patient's condition and the existence of polytraumas. If the rupture isn't defined on time, it can lead to the formation of bronchostenosis or its overall occlusion and loss of the organ. Clinical observation of the surgical treatment of the rupture of the main right bronchus is shown for the patient 34 years old 3 months after trauma. The reconstruction of the airway patency was made by reimplanting of the main bronchus into trachea. Full recovery of the bronchus functioning was noticed in a year after operation.

**Keywords:** polytrauma, rupture of the main bronchus, diagnostics, reconstruction

Received 4 December 2020; Revised 16 December 2020

**For citation:** Belov SA, Pimenov NA, Shapovalov AS. Case of surgical treatment of rupture of the main right bronchus. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-98-100

**Corresponding author:** Nikolay A. Pimenov, MD, Medical Center, Far Eastern Federal University (690950, Vladivostok, Russky Island, Ajax settlement, 10, build. No. 25); ORCID: 0000-0002-1319-2289; e-mail: nikpimenv@yandex.ru;

Сочетанная травма остается социально значимой проблемой в нашей стране, и до 40 % тяжелых политравм сопровождаются повреждениями грудной клетки [1, 2]. При этом частота разрыва бронхов достигает 5 % и сопровождается более чем 50 %-ной летальностью. В основном повреждаются главные бронхи, при этом правый бронх травмируется чаще [3]. К наиболее характерным клиническим признакам травматического повреждения бронхов относятся кашель, нередко с кровохарканьем, напряженный пневмоторакс и пневмомедиастинум, подкожная эмфизема [4]. Критическое состояние при описанной патологии тесно связано с нарушением легочной вентиляции и перфузии, флуктуацией органов средостения.

Основной метод лечения разрывов бронхов – хирургический, лучшие результаты достигаются при

ранних вмешательствах [5]. Однако диагностика разрывов бронхов зачастую трудна вследствие тяжелого состояния пациента и сочетанных повреждений и требует компьютерной томографии и бронхоскопии, что не всегда выполнимо в ургентной ситуации [6]. С этим и связано редкое выявление трахеобронхиальных повреждений в остром периоде.

Вовремя нераспознанный разрыв бронха – причина его последующего стеноза или полной окклюзии, требующих сложных реконструктивных вмешательств. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Женщина 34 лет обратилась в поликлинику МЦ ДВФУ с жалобами на малопродуктивный кашель и одышку при умеренной физической нагрузке. В анамнезе за три месяца до этого автодорожная травма с сочетанным повреждением головного мозга и грудной клетки и закрытым переломом V–VI ребер

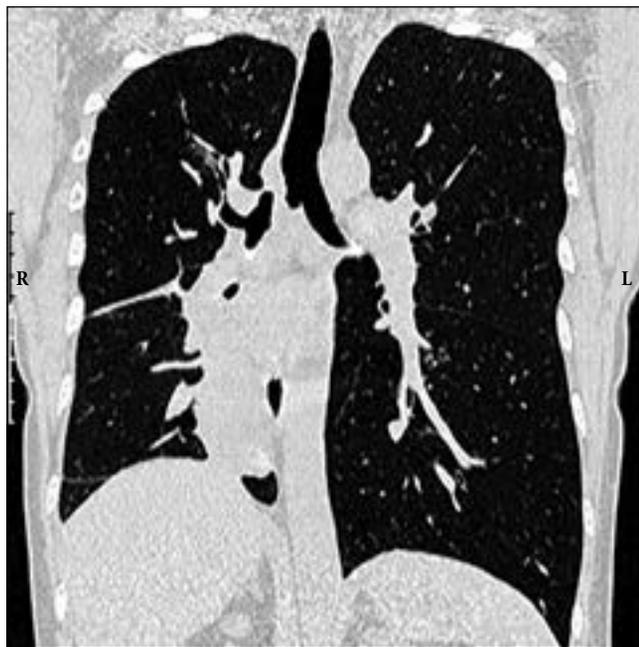


Рис. 1. Отрыв правого главного бронха, ателектаз средней и нижней долей правого легкого. Компьютерная томография.

справа с гемопневмотораксом. Экстренная помощь была оказана в хирургическом отделении районной больницы, выполнено дренирование правой плевральной полости. Через две недели после устранения urgentных повреждений пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, наблюдалась в поликлинике по месту жительства. Спустя два месяца у нее появилась одышка при небольшой физической нагрузке (подъем на 2-й этаж). При обследовании в терапевтическом стационаре по месту жительства обнаружена рентгенологическая картина правосторонней нижнедолевой пневмонии с гидротораксом. Исследование функции внешнего дыхания выявило выраженную генерализованную обструкцию смешанного типа: жизненная емкость легких – 37 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 46,3 %, индекс Тиффно – 42,2 %. Рентгенографически выявлено нарастание признаков воспаления и появление ателектаза нижней и средней долей правого легкого. Эндоскопическое исследование позволило диагностировать поперечный разрыв правого главного бронха с подслизистой гематомой и сужением его просвета до 5 мм. При компьютерной томографии выявлено уменьшение объема правого легкого, ателектаз его средней и нижней долей. Определялась циркулярная инфильтрация вокруг правого главного бронха с переходом на карину. 3D-реконструкция подтвердила полный поперечный разрыв правого главного бронха со смещением проксимального отдела вниз и кзади, с окклюзией просвета до 3 мм. Визуализировалась культя правого главного бронха длиной до 2 см с нечеткими контурами. В правой плевральной полости определялось небольшое количество (150–200 мл) свободной жидкости. Тень средостения была смещена вправо, правый купол диафрагмы – вверх до переднего отрезка 5-го ребра. Диагностированы переломы 2–5-го ребер справа со смещением в стадии консолидации, переломы остистых отростков 6-го и 7-го грудных позвонков (рис. 1).

Пациентка консультирована торакальным хирургом центра торакальной хирургии МЦ ДВФУ, определены показания к восстановительному оперативному лечению и выполнена операция: торакотомия справа, плеврэктомия, пластика правого главного бронха с наложением переднего трахеобронхиального анастомоза.

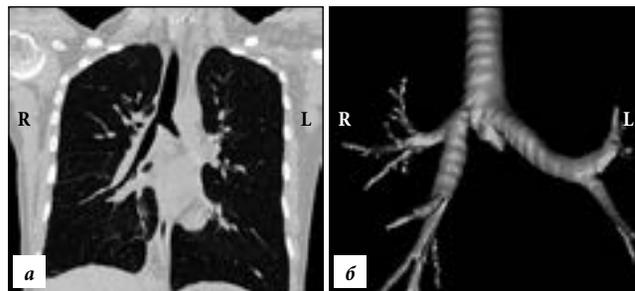


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной полости (а) и 3D-реконструкция трахеобронхиального дерева (б) через год после оперативного лечения (пояснения в тексте).

*Из протокола операции.* Правая плевральная полость облитерирована, легкое тестоватой консистенции, не спадается. Выполнены тотальная плеврэктомия, пневмолиз. Нижняя и средняя доли легкого значительно уменьшены в размере, маловоздушны, фиброзно изменены. В заднем средостении стекловидная инфильтрация вокруг главного бронха и трахеи. Непарная вена прошита и пересечена. С техническими трудностями из срощенный выделены трахея и правый главный бронх. Последний ампутирован на уровне бифуркации трахеи, его культя соединилась с трахеей извитым свищевым ходом до 3 мм в диаметре. После вскрытия периферической части культи проведено удаление слизи и пробное раздувание легкого: последнее расправлялось во всех отделах. Краниальная культя главного бронха ушита узловыми швами на атравматической игле, каудальный конец узловыми швами вшит в овальное окно на передней стенке трахеи в области карины. Анастомоз проверен на герметичность. Выполнена санационная фибробронхоскопия. Легкое расправлено под визуальным контролем. Послеоперационный диагноз: полный отрыв правого главного бронха, посттравматическая окклюзия культи правого главного бронха.

Спустя сутки после операции на обзорной рентгенограмме отмечено увеличение объема легкого, исчезновение ателектазов. Дренажи удалены на четвертые сутки. Через восемь дней пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

При обследовании у пульмонолога по месту жительства через месяц после операции: жизненная емкость легких 77 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 74 %, индекс Тиффно – 68,1 % (показатели на уровне нижней границы нормы). Качественные непосредственные результаты хирургического лечения подтверждены контрольным сканированием, которое удостоверило хорошую проходимость анастомоза, аэрацию всех отделов правого легкого.

Через год после хирургического вмешательства проведены исследования функции внешнего дыхания, бронхоскопия и компьютерная томография органов грудной полости: трахея обычного диаметра, культя правого главного бронха слепо заканчивается в виде кармана длиной 6 мм. Правый главный бронх отходит от трахеи чуть выше карины, просвет до 5 мм, анастомоз деформирован, проходим. Слева главный и сегментарные бронхи 1–3-го порядка проходимы, не деформированы. Средостение расположено по средней линии, нормальной ширины (рис. 2). Эндоскопическое исследование подтвердило хорошее состояние трахео-бронхиального анастомоза с диаметром просвета до 7 мм. Показатели функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких – 84,6 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 83 %, индекс Тиффно – 71 %. Пациентка вернулась к обычным бытовым нагрузкам, продолжает работать, занимается спортом.

Повреждение трахеи и главных бронхов относится к критическим состояниям организма, поэтому исход в данной ситуации зависит от ранней диагностики и своевременного хирургического лечения [7–9]. В алгоритм обследования политравмы должна входить компьютерная томография грудной клетки, а при подтверждении патологии трахеобронхиального дерева – привлекаться торакальный хирург [10]. Проведение реконструктивных операций способствует эффективному восстановлению утраченных функций поврежденного легкого и реабилитации пациента.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Сушко А.А., Куль С.А., Можейко М.А., Могилевец Э.В., Олейник А.О., Гаврон И.В., Досько Д.В. Современные аспекты диагностики и тактики хирургического лечения осложненной травмы грудной клетки. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(4):463–7. [Sushko AA, Kul SA, Mozheiko MA, Mogilevets EV, Oleinik AO, Gavron IV, Dossko DV. Modern aspects of diagnosis and tactics of surgical treatment of complicated chest injury. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(4):463–7 (In Russ).]
2. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Савелло В.Е., Сафоев М.Т., Бабич А.И. Разрыв бифуркации трахеи при тяжелой закрытой сочетанной травме груди. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018;144(2):74–7. [Tulupov AN, Manukovsky VA, Savello VE, Safoev MT, Babich AI. Rupture of bifurcation of the trachea in severe closed chest injury. *Herald of Surgery named after I.I. Grekov*. 2018;144(2):74–7 (In Russ).]
3. Вагнер Е.А., Перельман А.П., Кузьмичев А.П., Фирсов В.Д., Седова Т.Н. *Разрывы бронхов*. Пермь: Пермское книжное издательство, 1985. [Wagner EA, Perelman AP, Kuzmichev AP, Firsov VD, Sedova TN. *Bronchial ruptures*. Perm: Perm Book Publishing House; 1985 (In Russ).]
4. van Roozendaal LM, van Gool MH, Sprooten RTM, Maesen BAE, Poeze M, Hulsewe KWE, et al. Surgical treatment of bronchial rupture in blunt chest trauma: A review of literature. *J Thorac Dis*. 2018;10(9):5576–83.
5. Bagheri R, Afghani R, Haghi SZ, Fattahi Masoum SH, Sadrizadeh A. Outcome of repair of bronchial injury in 10 patients with blunt chest trauma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(2):180–4.
6. Tamura M, Oda M, Matsumoto I, Fujimori H, Shimizu Y, Watanabe G. Double-barrel reconstruction for complex bronchial disruption due to blunt thoracic trauma. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):2008–10.
7. Wiese MN, Kawel-Boehm N, de la Santa PM, Al-Shahrabani F, Toffel M, Rosenthal R, et al. Functional results after chest wall stabilization with a new screwless fixation device. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):868–975.
8. Dasa O, Siddiqui N, Ruzieh M, Javaid T. Endobronchial cartilage rupture: A rare cause of lobar collapse. *Case Rep Pulmonol*. 2016. doi: 10.1155/2016/8178129
9. Миронов А.В., Даниелян Ш.Н., Гасанов А.М., Рабаданов К.М., Макаров А.В. Успешное консервативное лечение разрыва правого главного и промежуточного бронхов у пациента с тяжелой закрытой травмой груди. *Эндоскопическая хирургия*. 2016;22(1):69–73. [Mironov AV, Lanielyan SN, Gasanov AM, Rabadanov KM, Makarov AV. Successful conservative treatment of rupture the right main and intermediate bronchus in a patient with severe closed chest trauma. *Endoscopic surgery*. 2016;22(1):69–73 (In Russ).]
10. Черешнев В.А., Палатова Л.Ф., Нечаев О.И. Травма груди в научной школе академика Е.А. Вагнера. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2017;14(1):95–103. [Chereshnev VA, Palatova LF, Nechaev OI. Breast injury in academic school of academician EA Wagner. *Bulletin of the Ural medical academic science*. 2017;14(1):95–103 (In Russ).]