

ISSN 2075-1230 (Print)  
ISSN 2542-1506 (Online)

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:  
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS  
WEB of Science platform – RSCI

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

---

ТОМ  
100

---

1  
2022

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://WWW.TIBL-JOURNAL.COM)

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- **Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции<sup>1</sup>**
- **Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>**
- **Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>**

**АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94**

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17  
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. — №1. — С.99-103. | 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). | 3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — №1. — С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 100

1

2022

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА**

д.м.н., профессор,  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

### **АКСЕНОВА Валентина Александровна**

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

### **БАТЫРОВ Фарит Ахатович**

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

### **БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна**

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

### **БОРИСОВ Сергей Евгеньевич**

д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

### **БРИНО Николай Иванович**

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

### **ВЛАСОВ Василий Викторович**

д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

### **ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович**

д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

### **КРАСНОВ Владимир Александрович**

д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

### **КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич**

д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

### **ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна**

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

### **МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич**

д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

### **ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна**

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

### **ПАРШИН Владимир Дмитриевич**

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

### **РАВИЛЬОНЕ Марио**

директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

### **СКРЯГИНА Елена Михайловна**

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

### **СМЕРДИН Сергей Викторович**

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

### **ФАРМЕР Пол**

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

### **ШМЕЛЕВ Евгений Иванович**

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

### **ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович**

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

### **ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович**

д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

### **ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич**

д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

### **ГУРЕВИЧ Геннадий Львович**

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

### **САФАРЯН Марина Дмитриевна**

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

### **УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович**

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

### **ЧУГАЕВ Юрий Петрович**

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 100

1  
2022

EDITOR-IN-CHIEF

**IRINA A. VASILYEVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

**Valentina A. AKSENOVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious  
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Farit A. BATYROV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society,  
Moscow, Russia

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society,  
Moscow, Russia

**Sergey E. BORISOV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical  
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

**Nikolay I. BRIKO**

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Vasily V. VLASOV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,  
Russia

**Leonid I. DVORETSKY**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Vladimir A. KRASNOV**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

**Dmitry A. KUDLAY**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy  
Institute. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Olga V. LOVACHEVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious  
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Batarbek M. MALIEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

**Elena S. OVSYANKINA**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research  
Institute, Moscow, Russia

**Vladimir D. PARSHIN**

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Moscow, Russia

**Mario RAVIGLIONE**

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization  
(WHO), Geneva, Switzerland

**Elena M. SKRYAGINA**

Doctor of Medical Sciences,  
Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthiology,  
Minsk, Belarus

**Sergey V. SMERDIN**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,  
Moscow, Russia

**Paul FARMER**

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

**Evgeny I. SHMELEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

**Atadzhan E. ERGESHOV**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

**Petr K. YABLONSKY**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute,  
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

**Ravil Sh. VALIEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

**Gennady L. GUREVICH**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical  
Center of Pulmonology and Phthiology, Minsk, Belarus

**Marina D. SAFARYAN**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

**Abdulla M. UBAYDULLAEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized  
Scientific Practical Medical Center of Phthiology  
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

**Yury P. CHUGAEV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthiopulmonology Research  
Institute, Yekaterinburg, Russia

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»  
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

[www.tibl-journal.com](http://www.tibl-journal.com)

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

**Том 100, № 1, 2022**

**Свидетельство о регистрации** в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

**Периодичность** – 12 раз в год

**Тираж** – 1 000 экз.

**Подписка через ГК «Урал-Пресс»:**

индекс – **71460**;

**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,  
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

**Главный редактор**

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

**Ответственный секретарь**

проф. О. В. Ловачева

**Научный редактор**

к.б.н. Д. В. Вахрушева

**Зав. редакцией**

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Издатель:** ООО «НЬЮ ТЕРРА»

**Тел.:** +7 (499) 665 28 01

**E-mail:** info@tibl-journal.com

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Корректор**

Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

**Типография:** «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

**Подписано в печать:** 31 января 2022 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

**Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.**

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

**Volume 100, no. 1, 2022**

**Registration Certificate** no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

**Publication frequency** – 12 issues per year

**Run:** 1 000 copies.

**Distribution through Ural-Press subscription:**

index – **71460**;

**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

**Editor-in-Chief**

Prof. I. A. VASILYEVA

**Executive Secretary**

Prof. O. V. Lovacheva

**Science Editor**

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

**Managing Editor**

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

**Publisher:** ООО NEW TERRA

**Phone:** +7 (499) 665 28 01

**Email:** info@tibl-journal.com

**Publication Manager**

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

**Editor**

E. N. Kuryuchina

**Corrector**

E. G. Nikolaeva

**Layout and Computer Design**

A. D. Fufaev

**Advertisement Service**

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

**Printed by** Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

**Signed to print:** January 31, 2022

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)**

**The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.**

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

## COVID-19

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19

*Визель А. А., Визель И. Ю., Сагдыева М. Н., Ярнаева Ф. Ф. .... 7*

Влияние легочной гипертензии на функциональные и морфологические показатели сердечной деятельности при COVID-19

*Шилин Д. С., Чистякова М. В., Шилина В. В., Шаповалов Н. Г. .... 19*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7-15 лет)

*Аксенова В. А., Гордина А. В., Стерликов С. А., Нудлай Д. А., Нучерявая Д. А., Докторова Н. П. .... 26*

Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом

*Дегтярева С. Ю., Зимина В. Н., Покровская А. В., Волченков Г. В. .... 33*

Сравнение различных методов определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину

*Умпелева Т. В., Мазурина Е. А., Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И. .... 41*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Лечение микобактериоза с деструкцией легких применением длительной установки эндобронхиального клапана

*Ловачева О. В., Русских А. Е., Грачева А. Н., Панова А. Е., Самойлова А. Г., Васильева И. А. .... 49*

Лекарственная пневмопатия (организующаяся пневмония), ассоциированная с приемом месалазина

*Смирнова Е. В., Стрелкова Д. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Арютина О. В., Карпова О. Ю. .... 55*

## ОБЗОР

Клиническое значение мелатонина при бронхиальной астме

*Будневский А. В., Авдеев С. Н., Кожевникова С. А., Антакова Л. Н., Овсянников Е. С., Шишкина В. В. .... 61*

## COVID-19

- The use of inhaled glucocorticosteroids (ICS) during the COVID-19 pandemic  
*Vizel A. A., Vizel I. Yu., Sagdieva M. K., Yarkaeva F. F.* ..... 7
- The impact of pulmonary hypertension on functional and morphological parameters  
of heart function in COVID-19  
*Shilin D.S., Chistyakova M.V., Shilina V.V., Shapovalov K.G.*..... 19

## ORIGINAL ARTICLES

- Impact of active case finding on clinical structure and severity of tuberculosis  
in school-aged children (7-15 years old)  
*Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kudlay D.A., Kucheryavaya D.A.,  
Doktorova N.P.*..... 26
- Safety and efficacy of multiple drug resistant tuberculosis treatment in patients  
with different HIV statuses  
*Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V.*..... 33
- Comparison of different methods for drug susceptibility testing of *Mycobacterium  
tuberculosis* to rifampicin  
*Umpeleva T.V., Mazurina E.A., Vakhrusheva D.V., Eremeeva N.I.* ..... 41

## CLINICAL CASES

- Treatment of mycobacteriosis with lung destruction using long-term endobronchial  
valve implantation  
*Lovacheva O.V., Russkikh A.E., Gracheva A.N., Panova A.E., Samoylova A.G.,  
Vasilyeva I.A.*..... 49
- Drug-induced lung disease (organizing pneumonia) associated with mesalazine  
*Smirnova E.V., Strelkova D.A., Ratchina S.A., Avdeev S.N., Aryutina O.V., Karpova O.Yu.* .... 55

## REVIEW

- Clinical significance of melatonin in bronchial asthma  
*Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Kozhevnikova S.A., Antakova L.N., Ovsyannikov E.S.,  
Shishkina V.V.*..... 61

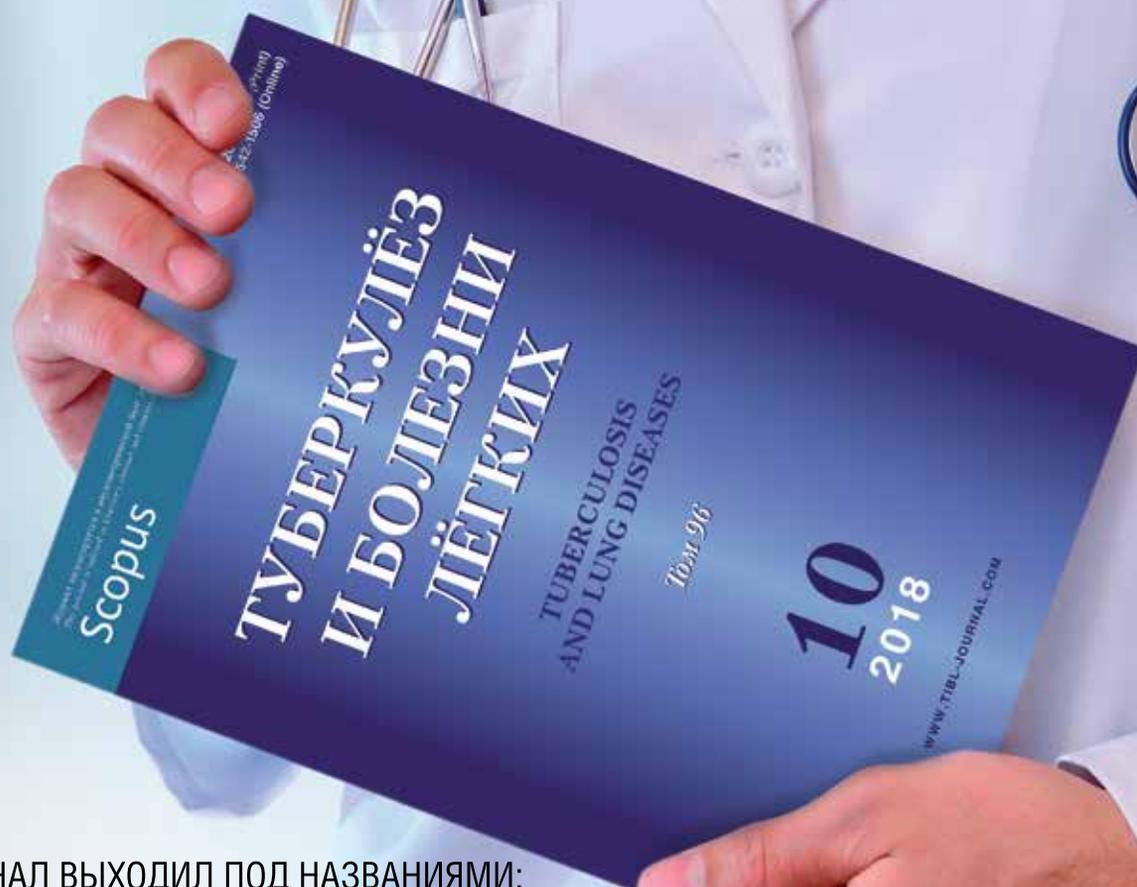
ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 Г.

[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://WWW.TIBL-JOURNAL.COM)

ПОДПИШИСЬ  
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)
  - «Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)
  - «Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)
  - «Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)
- С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

**ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS**

**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:**

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»  
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)  
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com



## Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19

А. А. ВИЗЕЛЬ<sup>1</sup>, И. Ю. ВИЗЕЛЬ<sup>1,2</sup>, М. К. САГЪДИЕВА<sup>3</sup>, Ф. Ф. ЯРКАЕВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

<sup>2</sup>ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

<sup>3</sup>ГАУЗ «Городская поликлиника № 10», г. Казань, РФ

<sup>4</sup>Министерство здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ 46 публикаций, посвященных применению ИГКС при COVID-19. Представлены как результаты исследований, так и их обсуждение специалистами. Показана целесообразность продолжения базисной терапии, включающей ИГКС, при возникновении COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Сопоставлен риск локального иммуносупрессивного действия ИГКС со способностью подавлять воспалительный процесс в начальном периоде COVID-19. Анализ публикаций свидетельствует о безопасности назначения ИГКС пациентам с COVID-19, а также целесообразности их применения на начальных этапах этого заболевания.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Визель А. А., Визель И. Ю., Сагдиева М. К., Яркаева Ф. Ф. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 7-18. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-7-18>

## The Use of Inhaled Glucocorticosteroids (ICS) during the COVID-19 Pandemic

A. A. VIZEL<sup>1</sup>, I. YU. VIZEL<sup>1,2</sup>, M. K. SAGDIEVA<sup>3</sup>, F. F. YARKAEVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, RF

<sup>2</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, RF

<sup>3</sup>City Polyclinic no. 10, Kazan, RF

<sup>4</sup>Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, RF

ABSTRACT

The article analyzes 46 publications on the use of ICS for COVID-19. Both research results and their discussion by specialists are presented. The expediency of continuing basic therapy, including ICS, has been demonstrated in the event of COVID-19 in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The risk of local immunosuppressive action of ICS has been compared with the ability to suppress inflammation in the initial period of COVID-19. Analysis of the publications suggests that it is safe to prescribe ICS to patients with COVID-19 as well as it is advisable to use them in the initial stages of this disease.

**Key words:** novel coronavirus infection COVID-19, inhaled glucocorticosteroids, efficacy, safety

**For citations:** Vizel A. A., Vizel I. Yu., Sagdieva M. K., Yarkaeva F. F. The use of inhaled glucocorticosteroids (ICS) during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 7-18. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-7-18>

Для корреспонденции:  
Визель Александр Андреевич  
E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:  
Aleksandr A. Vizel  
Email: lordara@inbox.ru

Новая вирусная инфекция COVID-19, вспыхнувшая в конце 2019 г., поставила перед медицинской наукой и практикой вопросы, ответы на которые требуют большого пула информации, реально позволяющего понять эффективность каждого из препаратов и путей их введения. COVID-19 нарушил стройную логику внедрения препаратов в практику, основанную на положениях доказательной медицины. Высокая контагиозность и значительная летальность поставили перед системами здравоохранения задачу реагировать быстро и эффективно [5]. Драматизм этого процесса можно отследить по временным методическим рекомендациям Минздрава России, над

которыми работали ведущие специалисты страны, равно как и по рекомендациям других стран [4]. Одним из таких меняющихся подходов было применение препаратов коры надпочечников как при системном, так и при ингаляционном введении. Этот путь можно отследить по анализу ситуации, который проведен исследователями из Великобритании. В первые месяцы пандемии предлагаемое лечение основывалось на анализе исследований эффективности кортикостероидов при вирусной пневмонии, вызванной другими типами вирусов, когда эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пришли к выводу об отсутствии целесообразности

использования гормонов для лечения COVID-19. На тот момент не существовало доказательств того, что при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусом *SARS-CoV-2*, окажется эффективным использование системных кортикостероидов [33]. Настораживало то, что применение системных глюкокортикостероидов до возникновения COVID-19 способствовало более тяжелому течению вирусной инфекции у пациентов с аутоиммунным гепатитом [15]. Однако в одном из первых больших исследований была показана целесообразность введения дексаметазона госпитализированным пациентам с прогрессированием процесса, который снижал смертность у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [39]. Иначе говоря, было определено временное «окно» для назначения системной гормональной терапии. Новая пандемия показала, насколько осторожно и критично следует относиться к первым впечатлениям от анализа исходов лечения ранее неизвестного заболевания. Примером тому служит вывод, сделанный аналитиками такой авторитетной группы, как OpenSAFELY (<https://www.opensafely.org>), о том, что использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) связано с худшими клиническими исходами COVID-19 [41]. Британские эксперты призвали быть осторожными с такими выводами. Во-первых, согласно данным анализа OpenSAFELY, пациенты, которые получали ИГКС, имели больше сопутствующих заболеваний, чем пациенты, не получавшие ИГКС, что является признанным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19, во-вторых, большинство пациентов с БА и ХОБЛ в этой когорте не умерли от COVID-19. Более того, они предположили, что применение ИГКС может быть целесообразно при COVID-19 по ряду причин. Во-первых, использование ИГКС у пациентов с риском острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) улучшает физиологические параметры, снижает уровни воспалительных маркеров и уменьшает вероятность развития ОРДС почти на 50%. Во-вторых, данные *in vitro* предполагают роль ИГКС в ингибировании репликации коронавирусов (включая *SARS-CoV-2*) в инфицированных эпителиальных клетках [17]. Авторы обсуждения ознакомились с этой работой за 6 мес. до ее публикации [42]. Исследование экспрессии генов АПФ2 и TMPRSS2 в мокроте пациентов с астмой показало снижение экспрессии этих рецепторов в присутствии ИГКС и ослабление рецепторов АПФ2 на моделях человека и мыши *in vitro* и *in vivo*. В первые дни развития COVID-19 происходит, с одной стороны, активная репликация вируса, но с другой – имеются доказательства развития ускоренного избыточного воспаления. В этот момент видится логичным подход, который бы не нарушал системную иммунную защитную реакцию организма, формирование

иммунитета, но снижал бы степень избыточного воспаления, которое при неблагоприятном течении переходит в так называемый цитокиновый шторм. В этом ключе британские авторы предположили, что ИГКС может играть двойную роль: во-первых, уменьшать воспалительный ОРДС-подобный ответ, затрагивающий меньшую часть пациентов с COVID-19; во-вторых, непосредственно подавлять репликации вируса. Публикуя свой материал еще в сентябре 2020 г., они написали, что «отвергать эту гипотезу как чепуху преждевременно» и сообщили об исследованиях ИГКС при COVID-19 во многих странах (NCT04416399, Великобритания; NCT04355637, Испания; NCT04193878, США; NCT04331470, Иран; NCT04377711, США; NCT04330586, Южная Корея) [33]. Несколько лет тому назад мы опубликовали обзор работ, посвященный применению ИГКС при ХОБЛ. Парадокс состоял в том, что эти препараты учащали случаи пневмонии, но снижали частоту обострений ХОБЛ и вероятность развития ОРДС при вирусных инфекциях [2], а применение ИГКС у больных туберкулезом на фоне этиотропной терапии было не только безопасным, но и благоприятно влияло на показатели внешнего дыхания [3].

Цель: анализ данных литературы о наблюдениях и клинических исследованиях применения ИГКС при COVID-19.

**Методы сбора информации.** Проведен поиск работ по ключевым словам COVID-19 и ИГКС в отечественной электронной библиотеке (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>), на электронном ресурсе PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) и на сайте клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov/>).

#### Результаты анализа данных литературы

**ИГКС при развитии COVID-19 у пациентов с ХОБЛ и БА.** Первоначально место ИГКС при COVID-19 было определено их применением при БА и ХОБЛ. Эксперты двух глобальных инициатив GINA и GOLD рекомендовали продолжать базисную терапию обоих заболеваний, включая ИГКС [18, 19]. Отечественная практика подтвердила правильность такого подхода [6, 44], более строгое соблюдение режимов базисной терапии, основанных на ИГКС / длительно действующих бета-2-адреномиметиках (ДДБА), привело к тому, что эти пациенты с БА реже посещали клиники и меньше использовали препараты экстренной помощи во время пандемии COVID-19 [46]. Проведенный в Корее анализ показал, что COVID-19 не приводил к более частому применению ИГКС пациентами с БА и ХОБЛ, а ИГКС не влияли на клинические исходы у пациентов с COVID-19 [11]. В отличие от этого, в Великобритании потребность в ИГКС в условиях пандемии значительно возросла до такой степени, что система здравоохранения испытывала перегрузку в снабжении этими препаратами, в частности беклометазоном, с мелкодисперсной доставкой по-

средством дозирующего аэрозольного ингалятора. Производители стероидных ингаляторов испытывали большую нагрузку, спрос на эти ингаляторы увеличился на 400%, что связывали прежде всего с тревогой пациентов за свое состояние и риск обострений в период пандемии COVID-19 [31].

Вопрос о применении ИГКС при БА и ХОБЛ в пандемии COVID-19 стал предметом дальнейшей дискуссии. Существует ряд парадоксов относительно их влияния на вирусные инфекции и частоту обострений, которые актуальны при рассмотрении использования ИГКС во время пандемии COVID-19. Отмечено, что распространенность хронических респираторных заболеваний среди пациентов с SARS и COVID-19 оказалась ниже, чем среди населения в целом. Использование ИГКС при ХОБЛ связывали с повышением риска инфекций верхних дыхательных путей, с более высокой распространенностью пневмонии и изменением микробиома легких, но не с изменением выявления респираторных вирусов. Только в одном обсервационном исследовании авторы метаанализа выявили в исследованиях *in vitro*, что кортикостероиды могут нарушать противовирусные врожденные иммунные ответы и что использование ИГКС приводит к замедлению выведения вируса, но в других работах ИГКС-ответ на вирусную инфекцию не менялся. Справедливо отмечено, что большинство исследований касалось риновирусов, а реакция на другие вирусы может быть иной. Авторы анализа отметили, что имеются данные, позволяющие предположить пользу ИГКС в борьбе с вирусными инфекциями при БА и ХОБЛ. Рассуждения вели к тому, что если пациенты во время пандемии из-за опасения иммуносупрессии и развития COVID-19 снижат дозу ИГКС, то риск обострения обструктивного заболевания увеличится. Хорошо известно, что примерно 40-60% обострений ХОБЛ и до 80% обострений астмы вызваны вирусными инфекциями, это позволяет предположить, что ИГКС должны снизить риск последующей воспалительной реакции и повреждения легких. *In vitro* кортикостероиды подавляли высвобождение цитокинов, вызванное риновирусом и респираторно-синцитиальным вирусом, но в этом случае предварительное применение ИГКС было менее эффективным, чем непосредственно во время инфекции. У пациентов с COVID-19 кортикостероиды теоретически могут модулировать воспалительную реакцию и снижать риск развития ОРДС. Авторы обзора сделали заключение о том, что в условиях пандемии COVID-19 нет никаких доказательств в поддержку отмены ИГКС у пациентов, получавших эти препараты, или что их назначение может нанести вред [20].

В сентябре 2020 г. опубликован анализ данных Управления национальной статистики Великобритании за период с марта до мая 2020 г. 148 557 пациентов с ХОБЛ и 818 490 пациентов с БА, которые получали различные ингаляционные препараты.

Авторы установили, что пациенты с ХОБЛ, получавшие ИГКС, имели повышенный риск смерти, связанной с COVID-19, по сравнению с теми, кому прописывались двойные бронхолитики (отношение рисков 1,39). Среди пациентов с БА повышенный риск смерти, связанной с COVID-19, был у получавших высокие дозы ИГКС, тогда как те, кто получал низкую или среднюю дозу, такого не имели. Авторы сделали заключение о том, что исследование не подтвердило важную роль регулярного использования ИГКС в защите от смерти, связанной с COVID-19, среди лиц с БА или ХОБЛ. Данные о негативном влиянии ИГКС на повышенный риск смерти, связанной с COVID-19, авторы соотнесли с неизмеримым искажением данных, связанным с тяжестью самого обструктивного заболевания, потребовавшего применения высоких доз ИГКС, и тяжестью течения трудно прогнозируемого COVID-19 [41]. В пользу того, что в интерпретации результатов этого исследования имеется искажение, высказались также ученые из Дании. Они отметили, что в этой работе были исходные различия в группах, в частности повышенный риск смерти без COVID у пациентов с ХОБЛ, получавших ИГКС, и потенциальные нескорректированные факторы, влияющие на результаты. Они подчеркнули, что ИГКС играют важную роль в лечении пациентов с БА и ХОБЛ. По этой причине назначение ИГКС следует продолжать в соответствии с действующими рекомендациями, результаты этого исследования не должны препятствовать отказу от ИГКС при наличии показаний [25]. Подобные результаты получены в большом мультицентровом анализе регистра АКТИВ, созданного по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов, включавшего 5 808 пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями. При первичном анализе авторы связали повышение риска летального исхода с применением ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Однако сам представленный материал и его обсуждение свидетельствовали о неоднозначности такого вывода. Так, среди пациентов с БА ИГКС получали 36,0%, причем 44,53% – среди госпитализированных и только 3,23% – среди амбулаторных. Группа с ХОБЛ была представлена госпитализированными пациентами, которые получали ИГКС только в 33,62% случаев. Авторы отметили неоднозначность и сложность интерпретации данных о приеме лекарственных препаратов госпитализированными и амбулаторными пациентами и запланировали анализ второго регистра [1]. Опасения относительно применения ИГКС при лечении пациентов с ХОБЛ в период пандемии COVID-19 были обусловлены также фактом, что у 192 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, которым потребовалась госпитализация, включая отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в 41,2% случаев это было связано с наличием риновирусов и энтеровирусов и применением ИГКС [24]. Однако это исследование не было непосредственно связано с COVID-19.

На момент написания данного обзора сформировалось четкое понимание, что для проникновения коронавируса *SARS-CoV-2* (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2), возбудителя пандемии COVID-19, в клетку необходимо взаимодействие поверхностного шиповидного S-белка этого вируса с внеклеточным доменом мембранно-связанной формы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2). После сайт-специфичного гидролиза, осуществляемого локализованной в инфицируемой клетке трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2, вирусный S-белок специфично связывается с АПФ2, что является триггером проникновения вируса в клетку путем эндоцитоза. Подавление этого процесса с помощью препаратов, ингибирующих протеазу TMPRSS2 и нарушающих взаимодействие S-белка с АПФ2, позволяет предотвратить инфицирование и тем самым является перспективным подходом для лечения и профилактики COVID-19. В процессе инфицирования вирус, образуя комплекс с АПФ2, снижает количество АПФ2 на поверхности клеток, нарушает зависимые от АПФ2 физиологические процессы, и это является одной из причин ОРДС и сердечной недостаточности у больных COVID-19 [7]. Предполагается, что различия в экспрессии генов АПФ2 или TMPRSS2 в клетках мокроты у пациентов с астмой могут определять подгруппы с риском заболеваемости COVID-19. В связи с этим проанализирована экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2, а также ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) в клетках мокроты у 330 участников программы исследования тяжелой БА (SARP-3) и у 79 здоровых контрольных субъектов. Установлено, что среди пациентов с БА мужской пол, афроамериканская раса и сахарный диабет в анамнезе связаны с более высокой экспрессией АПФ2 и TMPRSS2. Использование ИГКС было связано с более низкой экспрессией АПФ2 и TMPRSS2, тогда как лечение триамцинолона ацетонидом не уменьшало экспрессию ни одного гена. Авторы отметили, что более низкая экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 при использовании ИГКС требует проспективного исследования использования ИГКС в качестве предиктора снижения восприимчивости к инфекции *SARS-CoV-2* и снижения заболеваемости COVID-19 [35].

В исследовании *in vitro* оценили влияние ИГКС на экспрессию АПФ2 в легких в культурах эпителиальных клеток дыхательных путей человека и *in vivo* на мышинных моделях введения ИГКС. Цель этого исследования – оценить эффект ИГКС после легочной экспрессии АПФ2-рецептора проникновения вируса *SARS-CoV-2*. Введение ИГКС ослабляло экспрессию АПФ2 в культурах эпителиальных клеток дыхательных путей от пациентов с ХОБЛ и у мышей с индуцированными эластазой изменениями, подобными ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ, получавшие ИГКС, также имели пониженную экспрессию АПФ2 в мокроте. Сделан вывод о том, что терапия

ИГКС при ХОБЛ снижает экспрессию рецептора входа *SARS-CoV-2* АПФ2 и этот эффект может способствовать изменению восприимчивости к COVID-19 у пациентов с ХОБЛ [17].

В исследовании DISARM (NCT02833480) 63 пациента с ХОБЛ получали комбинации формотерола/будесонида 12/400 мкг или салметерола/флутиказона пропионата 25/250 мкг 2 раза в день в течение 12 нед. Для получения материала бронхов проводилась трансбронхиальная браш-биопсия. Было показано, что комбинация ИГКС/ДДБА снижала экспрессию бронхиального эпителия генов АПФ2 и металлопротеиназы ADAM17, связанных с *SARS-CoV-2*, по сравнению с одним бронхолитиком длительного действия. Авторы отметили, что ингибирование ADAM17, по крайней мере частично, блокирует проникновение SARS-CoV в культивируемые эпителиальные клетки. Кроме того, ADAM17 играет решающую роль в передаче сигналов интерлейкина-6, который активируется при тяжелой форме COVID-19. В отсутствие каких-либо эпидемиологических доказательств того, что терапия ИГКС увеличивает тяжесть или смертность от COVID-19, они поддержали международный консенсус о том, что применение ИГКС у пациентов с ХОБЛ следует продолжать, если к тому есть клинические показания [32].

Австралийские ученые констатировали существенную разницу в риске осложнений от БА при COVID-19 в сравнении с опытом пандемии гриппа 2009 г., когда люди с астмой явно подвергались повышенному риску, по крайней мере, госпитализации. Пациенты с ХОБЛ и курящие люди, напротив, в нынешнюю пандемию оказались в большей степени подвержены риску неблагоприятных исходов. Курение стимулирует экспрессию рецептора АПФ2 в эпителии дыхательных путей, в то время как ИГКС снижают экспрессию АПФ2 при астме по сравнению с ХОБЛ. Отмечено, что пациенты с БА в некоторой степени защищены от инфекции *SARS-CoV-2*, что частично может быть связано со снижением уровня АПФ2 и воспаления 2-го типа или защитного эффекта от применения ИГКС [45].

Интересен результат оценки влияния тройной комбинации гликопиррония, фенотерола и будесонида на первичные культуры эпителиальных клеток человека и трахеи, которые инфицированы другим коронавирусом – HCoV-229E. Коронавирус 229E (HCoV-229E) является одной из причин простуды и обостряет ХОБЛ и БА. Результаты этой работы позволяют предположить, что гликопирроний, формотерол и комбинация гликопиррония, формотерола и будесонида частично ингибируют репликацию HCoV-229E, подавляя экспрессию рецептора и/или эндосомную функцию, и что эти препараты модулируют вызванное инфекцией воспаление в дыхательных путях [47]. Однако данная работа интересна как экстраполяция данных, поскольку COVID-19 вызывает другой коронавирус.

В США было обследовано 27 810 пациентов с ХОБЛ из реестра Кливлендской клиники COVID-19 в период с 8 марта по 16 сентября 2020 г. для оценки безопасности применения ИГКС. Среди пациентов с ХОБЛ с положительным тестом на COVID-19 ИГКС получали 44,1%, а с отрицательным – 47,2%. Среди пациентов с положительным тестом госпитализированы 28,8%. Получавшие и не получавшие ИГКС в стационаре не различались по частоте попадания в ОРИТ, эндотрахеальной интубации или смертности как при прямом сравнении, так и при многофакторной логистической регрессии. Авторы высказались в пользу продолжения назначения ИГКС пациентам с ХОБЛ во время пандемии COVID-19 [43].

#### **Использование ИГКС при COVID-19 у пациентов без БА и ХОБЛ**

Использование ИГКС при новой коронавирусной инфекции имеет два аспекта – безопасно ли их применение с точки зрения снижения локальной резистентности к вирусу дыхательных путей, их влияние на течение уже развившегося вирусного заболевания. Безопасность их применения была показана в общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Южной Корее (44 968 человек с хроническими респираторными заболеваниями, протестированных на SARS-CoV-2). Будесонид, флутиказон, беклометазон и циклосонид назначались в 3,7; 8,9; 2,3; 0,6% от общего числа случаев соответственно. Многофакторный анализ не показал увеличения инфицирования при использовании ИГКС, более того, не было никакой связи между частотой инфицирования и назначенными дозами или типами ИГКС [29].

**Циклесонид.** В июне 2020 г. японские исследователи опубликовали три наблюдения применения ИГКС циклосонида у пациентов с паром «Diamond Princess» с поражением легких при COVID-19, успешно вылеченных с помощью ингаляций циклосонида. Обоснованием к его применению было намерение уменьшить местное воспаление с помощью ИГКС и подавить распространение вируса за счет противовирусной активности.

Первая пациентка (73 года) получала кислород через назальную канюлю, азитромицин/цефтриаксон, на фоне которых состояние ухудшилось, лопинавир/ритонавир также не уменьшил прогрессию поражения (по КТ), но вызвал диарею и изменения функции печени, и это лечение было отменено. Назначены ингаляции циклосонида в дозе 200 мкг 2 раза в день, и через 48 ч отмечено улучшение состояния и оксигенации. Через 4 дня ПЦР тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным, на 7-й день было улучшение, подтвержденное КТ, на 8-й день она была выписана.

Второй пациент (78 лет) также был на назальной оксигенации, наряду с поражением легких (по КТ), у него был водянистый стул. Ингаляции циклосонида в дозе 200 мкг 2 раза в день были назначены

на 4-й день госпитализации (16-й день от первых симптомов), и улучшение наступило через 48 ч, доза была увеличена до 400 мкг 3 раза в день. На 5-й день лечения ПЦР тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным.

Третья пациентка (67 лет) начала получать ингаляции циклосонида в дозе 200 мкг 2 раза в день на 4-й день госпитализации в связи с ухудшением клинической картины и десатурацией. Оксигенация и общее состояние также улучшились через 48 ч. На 11-й день лечения ПЦР тест на SARS-CoV-2 стал отрицательным и доза циклосонида была увеличена до 400 мкг 3 раза в день.

Авторы сделали заключение, что стандартная доза циклосонида для взрослых составляет 400 мг/день (400 мг один раз в день), а максимальная доза составляет 800 мг в день (400 мг 2 раза в день). Основываясь на времени репликации вируса 6-8 ч, они сочли, что частое введение высоких доз необходимо для достижения достаточного количества препарата в альвеолах. Кроме того, желательно продолжать лечение в течение примерно 14 дней или дольше после начала, чтобы избежать реактивации остаточного вируса и появления резистентного вируса. Поскольку вирус реплицируется в альвеолярных эпителиальных клетках, считается, что как можно более глубокий вдох усилит эффект. Основываясь на вышеприведенных соображениях и лекарственной форме, авторы предложили использовать эти дозы в качестве стандартных [23].

В США было проведено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) 3-й фазы (NCT04377711) для оценки безопасности и эффективности циклосонида (ДАИ) в дозе 160 мкг по 2 вдоха 2 раза в день (640 мкг/сут) в течение 30 дней для лечения негоспитализированных пациентов с симптоматическим течением COVID-19 в период с июня до ноября 2020 г. Авторы в качестве первичной конечной точки определили облегчение всех симптомов, связанных с COVID-19 (кашель, одышка, озноб, ощущение лихорадки, повторяющаяся дрожь с ознобом, мышечная боль, головная боль, боль в горле и новая потеря вкуса и запаха) к 30-му дню. Вторичные конечные точки включали последующие посещения отделения неотложной помощи или госпитализацию по причинам, связанным с COVID-19. Среднее значение срока достижения облегчения всех симптомов не отличалось от плацебо и составляло 19 дней, значимой разницы к 30-му дню также не было. Однако пациенты, которые получали циклосонид, значительно реже обращались в отделения неотложной помощи или были госпитализированы по причинам, связанным с COVID-19 (отношение шансов 0,18; 95%-ный ДИ 0,04-0,85). Ни один участник во время исследования не умер [12].

**Будесонид.** Эффективность будесонида при этой вирусной инфекции показана в открытом РКИ 2-й фазы в параллельных группах (стероиды при

COVID-19; STOIC; NCT04416399). Будесонид ингалировали посредством дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) Турбухалер в дозе 400 мкг 2 раза в сутки и сравнивали с обычным лечением у взрослых. Лечение начинали в период от 1-го до 7-го дня после возникновения симптомов легкой формы COVID-19. Будесонид сократил время клинического выздоровления на один день по сравнению с группой обычного лечения (8 дней против 7 дней). Средняя доля дней с лихорадкой в первые 14 дней в группе будесонида составляла 2%, а в группе обычного лечения – 8%, в группе будесонида было меньше пациентов, у которых наблюдалась лихорадка в течение суток и более, потребность в жаропонижающих также была ниже (27% против 50%). Среднее изменение общего балла опросников простуды (CCQ) и InFLUenza (FLUPro) по температуре тела, сатурации и вирусной нагрузке SARS-CoV-2 за 14 дней было значительно лучше в группе будесонида по сравнению с группой обычного лечения. Насыщение крови кислородом и нагрузка SARS-CoV-2 между группами не различались. Будесонид был безопасен, и только 5 (7%) участников сообщили о побочных эффектах, которые прошли самостоятельно. Был сделан вывод о том, что раннее применение ингаляционного будесонида снизило вероятность потребности в срочной медицинской помощи и сократило время до выздоровления после раннего COVID-19 [37]. Этот вывод имел большой резонанс в публикациях, комментирующих исследование STOIC и подтверждающих целесообразность применения будесонида в начальной фазе COVID-19. Авторы подчеркивали, что исследование завершено досрочно ввиду убедительности положительного эффекта будесонида [14], аналогичные выводы сделали и немецкие авторы [28]. Исследователи из Индии отметили, что, поскольку системы здравоохранения во многих странах не выдерживают огромной нагрузки из-за роста числа случаев заболевания COVID-19, препарат, который бы снизил риск развития тяжелого течения болезни был бы огромным благом, и в этом плане результаты исследования STOIC очень обнадеживали – вдыхание будесонида, безопасное и простое вмешательство, снижало количество посещений больницы почти на 90% среди легких случаев COVID-19. В то же время авторы отметили, что в обеих группах было по 15% пациентов с БА, эффект будесонида мог быть связан с устранением гиперреактивности дыхательных путей у тех, кто уже находится в группе риска. Системные эффекты 800 мкг вдыхаемого будесонида минимальны, и было бы необычно ожидать уменьшения системного воспаления. К сожалению, в исследовании не были собраны данные о воспалительных маркерах для изучения этого аспекта [38]. Группа ведущих испанских исследователей акцентировали внимание на том, что применение будесонида в исследовании STOIC на ранних стадиях COVID-19 в суточной дозе 1 600 мкг привело

к снижению относительного риска обращения за неотложной помощью или госпитализации на 91%, ускорило клиническое выздоровление. Исследование впервые показало, что легкодоступное терапевтическое вмешательство было эффективным для предотвращения клинически значимого ухудшения состояния пациентов с COVID-19. В то же время авторы указали на потенциально важное ограничение, которое требует внимательного рассмотрения: исследование STOIC было прекращено досрочно из-за «воздействия национальных мер контроля пандемии и национальных правил приоритизации клинических исследований в Великобритании» и, как следствие, количество рандомизированных пациентов (146) было намного ниже, чем предполагалось первоначально (398). Хотя логистические условия, ограничивающие набор в исследование, понятны, в этой ситуации невозможно исключить потенциальную ошибку I типа, при которой *p*-значения могут быть недействительными. Чтобы устранить это потенциальное ограничение для независимой статистической оценки была использована имитация начальной загрузки виртуального исследования с тем же дизайном, первичной конечной точкой и продолжительностью, которая позволила достичь расчетной мощности исследования более 99% для опровержения нулевой гипотезы [8]. Другая группа испанских исследователей сочла, что основным выводом исследования является влияние будесонида на профилактику первичного события, определяемого как обращение за неотложной помощью в связи с COVID-19 (включая обращение в отделения неотложной помощи или госпитализацию). По их мнению, описание клинических состояний, приведших к неотложной терапии 11 пациентов (10 – в группе обычного лечения и 1 – в группе будесонида), которые достигли первичного результата, является неполным и несколько запутанным. На основании предоставленных данных можно сделать вывод, что только 5 пациентов, по-видимому, нуждались в срочной медицинской помощи из-за обострения COVID-19 (4 пациента с ухудшением дыхания и 1 – с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии). У еще 3 участников исходы вряд ли были связаны с COVID-19 (диабетический кетоацидоз, острое повреждение почек и подозрение на переломы ребер). Для 3 оставшихся пациентов никакой дополнительной информации о характере лечения не предоставлено. Они сочли необходимым более тщательный анализ этих 11 случаев, чтобы определить потенциальную пользу будесонида для снижения риска прогрессирования легкой формы COVID-19 [40]. Канадские ученые заметили, что открытый дизайн исследования оставляет результаты, сообщаемые пациентом, не лишены предвзятости. Досрочное прекращение исследования также снижает информативность результатов. Они сделали заключение о том, что, несмотря на полученный положительный результат от применения ИГКС

при COVID-19, преждевременно говорить о рутинном их использовании на ранних стадиях заболевания COVID-19 [27].

В другое многоцентровое открытое многопрофильное рандомизированное контролируемое адаптивное исследование PRINCIPLE, проведенное удаленно из центрального исследовательского центра и в центрах первичной медицинской помощи в Великобритании, включено 4 700 пациентов в возрасте 65 лет и старше или 50 лет и старше с сопутствующими заболеваниями (диабет, инсульт, ожирение, артериальная гипертензия, снижение иммунной защиты, включая химиотерапию), имевших симптомы COVID-19 в течение 14 дней, но которые не были госпитализированы. В этом исследовании пациенты были случайным образом распределены на получавших обычную помощь ( $n = 1\ 988$ ), обычную помощь плюс ингаляционный будесонид (800 мкг два раза в день в течение 14 дней,  $n = 1\ 073$ ) или другие виды лечения ( $n = 1\ 639$ ), которых наблюдали в течение 28 дней. Техника использования ДПИ была подтверждена видео, присланным пациентом. Обычная терапия состояла в использовании антипиретиков и по показаниям антибиотиков. Получавшие будесонид имели выраженное превосходство по времени улучшения, о котором сообщали сами пациенты – 2,94 дня (95%-ный доверительный интервал 1,19–5,12) по сравнению с группой обычного лечения (11,8 дня, 10,0–14,1) и другой терапии (14,7 дня, 12,3–18,0). Частота госпитализаций или летальных исходов составила 6,8% в группе будесонида по сравнению с 8,8% в группе обычного лечения. У 2 участников в группе будесонида и у 4 в группе обычного лечения были госпитализации, не связанные с COVID-19. Сделано заключение о том, что вдыхание будесонида увеличивает время до выздоровления, повышает шансы снизить количество госпитализаций или смертей у людей с COVID-19 в популяции пациентов, которые подвержены более высокому риску осложнений [48]. Результаты исследования PRINCIPLE вызывают доверие, поскольку в нем также оценивали эффекты гидроксихлорохина, азитромицина, доксициклина, колхицина, фавипиравира и будесонида. Рутинное использование азитромицина и доксициклина для сокращения времени до выздоровления или риска госпитализации людей с подозрением на COVID-19 по итогам этого проекта не рекомендовано, ненадлежащее использование антибиотиков приводило к повышению устойчивости к противомикробным препаратам, поскольку использование азитромицина увеличилось во время пандемии в Великобритании [10, 36].

В исследовании, проведенном в Германии, в эксперименте на клетках Vero E6, инфицированных двумя штаммами SARS-CoV-2, было дозозависимое ингибирование SARS-CoV-2 будесонидом, которое сопоставимо между изученными штаммами вируса, при этом жизнеспособность клеток осталась неиз-

менной. Авторы констатировали, что результаты работы обнадеживают, поскольку они могут указывать на мультимодальный механизм действия будесонида против SARS-CoV-2 и COVID-19, однако они отметили, что результаты, полученные в первичной клеточной культуре или *in vivo*, могут различаться [21].

В национальной когорте из 6 267 лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 в Дании 614 (9,8%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 677 (10,8%) умерли в течение 30 дней (исследование EUPAS35897). Установлено, что среди получавших будесонид, в сравнении с другими ИГКС и не получавшими ИГКС в когорте больных COVID-19, отмечено значимое снижение риска поступления в ОРИТ и смерти. Эти данные дополнили РКИ STOIC, в котором была меньшая когорта больных, что не позволило оценить влияние на частоту госпитализаций или смертность в ОИТ. Результаты свидетельствовали именно в пользу будесонида, поскольку при анализе всех ИГКС вместе эффект не подтвердился [22].

В Саудовской Аравии было проведено многоцентровое когортное исследование тяжелобольных пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с COVID-19, получавших ИГКС/ДБА с марта 2020 г. до марта 2021 г. После выравнивания по ключевым критериям сопоставлены 130 пациентов. У пациентов, получавших ИГКС, была значимо ниже 30-дневная смертность, но внутрибольничная летальность, дни без искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре не были статистически значимыми между двумя группами [9].

На сайте клинических исследований (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331054?cond=NCT04331054&draw=2&rank=1>) зарегистрировано и начато клиническое исследование «Protective Role of Inhaled Steroids for COVID-19 Infection (INHASCO)», целью которого является сравнение времени до клинического улучшения у пациентов, получающих стандартную помощь, связанную с комбинацией будесонид/формотерол, или только стандартную помощь. Его разработка была основана на гипотезе о том, что ингаляционная стероидная терапия и бета-2-адренергические агонисты длительного действия, широко назначаемые пациентам с астмой, также могут иметь местный защитный эффект против коронавирусной инфекции даже у пациентов без астмы. В этом исследовании, анонсированном на сайте ВОЗ (<https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-001306-35-FR>), комбинация будесонид/формотерол доставляется посредством ДАИ Рапихалер®, а не ДПИ, как это рекомендовано в методических рекомендациях МЗ РФ [4]. Результаты исследования пока не представлены.

Во Франции было запланировано открытое рандомизированное контролируемое исследование в двух параллельных группах местного интрана-

зального лечения будесонидом (орошение носа) в дополнение к обонятельной реабилитации в лечении потери обоняния у пациентов с COVID-19 без признаков тяжести и со стойкой гипосмией через 30 дней после появления симптомов (NCT04361474). Согласно представленному протоколу, в основной группе проводится орошение носа будесонидом и физиологическим раствором в каждую носовую полость утром и вечером в течение 30 дней в дополнение к обонятельной реабилитации 2 раза в день, а в контрольной группе – только орошение носа физиологическим раствором в дополнение к обонятельной реабилитации 2 раза в день. Критерием оценки станет процент пациентов с улучшением более чем на 2 балла по шкале ODORATEST после 30 дней лечения [13].

Наряду с публикациями исследований в литературе, отслеживается реакция других ученых на полученные результаты и выводы. Исследователи из Индии подтвердили целесообразность продолжения применения ИГКС при БА и ХОБЛ, но также, опираясь на результаты исследования STOIC и PRINCIPLE, а также на доказанное *in vitro* снижение репликации SARS-CoV-2 ингаляционными глюкокортикоидами, предположили, что раннее лечение ИГКС, такими как будесонид, будет эффективно и актуально для клинической практики при COVID-19. Ускорение выздоровления и сокращение количества госпитализаций пациентов с COVID-19 при использовании ингаляционного будесонида может снизить текущую нагрузку на системы здравоохранения, которая уже разрушена в большинстве развивающихся стран. Ингаляционный будесонид – простой, безопасный, хорошо изученный, широко доступный и недорогой ИГКС, который может оказаться решающим в легких случаях COVID-19. Кроме того, будесонид может дать медицинским работникам больше возможностей для лечения пациентов с COVID-19, тем более что он легко доступен в большинстве учреждений первичной медико-санитарной помощи и внесен в Список основных лекарственных средств ВОЗ. Более того, будесонид можно легко использовать даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями и потенциально ослабленных пожилых пациентов. Однако прежде чем включать будесонид в одобренную схему лечения и широко применять против SARS-CoV-2, его эффективность и безопасность должны быть установлены с использованием подходящей животной модели и клеточных линий [34].

В кратком сообщении из Шотландии отмечено, что ранее [17] наглядно было продемонстрировано на мышах, что вдыхание ИГКС снижает экспрессию рецептора входа SARS-CoV-2 АПФ2 через подавление

интерферона 1-го типа. Также обнаружено, что у 36 пациентов с ХОБЛ использование ИГКС снижало экспрессию АПФ2 по сравнению с пациентами, не использующими ИГКС, тогда как экспрессия АПФ2 повышена в культивируемых эпителиальных клетках бронхов пациентов с ХОБЛ и в свою очередь подавляется воздействием ИГКС. Они высказали мнение о том, что этот эффект может снизить восприимчивость пациентов с ХОБЛ к COVID-19. Комментируя результаты изучения пациентов когорты OpenSAFELY, они также предположили, что возможно пациенты, получавшие ИГКС, имели более тяжелое заболевание [30].

Ученые из Лондона предположили взвесить любые потенциально полезные эффекты ИГКС при COVID-19, такие как ослабление экспрессии АПФ2 и/или подавление воспаления, с одной стороны, и подавление ИГКС интерферона типа I, с другой, создает риск вторичных бактериальных инфекций. Анализируя данные OpenSAFELY, они указали: повышенный риск для пациентов с ХОБЛ при применении содержащей ИГКС терапии не достиг статистической значимости (ОШ 1,29; 95%-ный ДИ, 0,96-1,74), что позволяет предположить, что этот риск может быть связан именно с более тяжелым течением ХОБЛ. Это подтверждается анализом отрицательного контроля, показывающим увеличение числа смертей, не связанных с COVID-19, у пациентов с ХОБЛ, которым назначали ИГКС (1,23; 95%-ный ДИ 1,08-1,40). Таким образом, неизмеренная тяжесть заболевания может быть важным фактором, влияющим на результаты анализа OpenSAFELY. Ответ на этот вопрос смогут дать только РКИ [16].

На момент написания данного обзора доступны результаты четырех РКИ с более чем 3 000 участниками, которые свидетельствуют о том, что ИГКС могут привести к более раннему клиническому улучшению и снижению частоты госпитализаций у пациентов с легкой формой COVID-19, в то время как 9 текущих РКИ, как ожидается, предоставят больше доказательств для использования ИГКС при COVID-19 [26].

### Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что имеющиеся на текущий момент данные о применении ИГКС при COVID-19 однозначно обосновывают их применение при БА и ХОБЛ (по показаниям) и дают надежду на снижение тяжести течения COVID-19 при их применении на ранних этапах заболевания. Проводимые в настоящее время рандомизированные исследования позволят сформировать окончательную позицию.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // Кардиология. - 2021. - Т. 61, № 9. - С. 20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Визель А., Визель И., Гизатуллина Э. Пневмония у больных ХОБЛ, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды // Врач. - 2017. - № 1. - С. 17-23.
3. Визель А. А., Яушев М. Ф., Халфиев И. Н. Применение ингаляционного стероида ингакорта в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких // Пульмонология. - 2000. - № 1. - С. 31-34.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 13.1 (09.11.2021): 209-2010.
5. Гудима Г. О., Хаитов Р. М., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции // Иммунология. - 2021. - Т. 42, № 3. - С. 198-210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
6. Фомина Д. С., Сердотецкова С. А., Иванова М. С., Белевский А. С., Княжеская Н. П., Лунцов А. В., Чернов А. А. Ведение пациентов с COVID-19 и бронхиальной астмой: обзор литературы и клинический опыт авторов // Практическая пульмонология. - 2020. - № 2. - С. 3-15.
7. Шпаков О. А. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2020. - Т. 106, № 7. - С. 795-810.
8. Agusti A., Torres F., Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19 // *Lancet Respir Med.* - 2021. - Vol. 9, № 7. - P. 682-683. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00171-5.
9. Al Sulaiman K., Aljuhani O., Al Aamer K., Al Shaya O., Al Shaya A., Alsaeedi A. S., Alhubaishi A., Altebainawi A. F., Al Harthi A., Albelwi S., Almutairi R., Alsubaie N., Alsallum A., Korayem G. B., Alfahed A., Kensara R., Altebainawi E. F., Alenezi R. S., Alsulaiman T., Al Enazi H., Vishwakarma R., Al Dabbagh T., Bakhsh U., Al Ghamdi G. The Role of inhaled corticosteroids (ICS) in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, cohort study // *J. Intens. Care Med.* - 2021. - Nov 10:8850666211053548. doi: 10.1177/08850666211053548.
10. Butler C. C., Yu L. M., Dorward J., Gbinigie O., Hayward G., Saville B. R., Van Hecke O., Berry N., Detry M. A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Djukanovic R., Gadola S., Kirkpatrick J., de Lusignan S., Ogburn E., Evans P. H., Thomas N. P. B., Patel M. G., Hobbs F. D. R. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet Respir. Med.* - 2021. - Vol. 9, № 9. - P. 1010-1020. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00310-6.
11. Choi J. C., Jung S. Y., Yoon U. A., You S. H., Kim M. S., Baek M. S., Jung J. W., Kim W. Y. Inhaled corticosteroids and COVID-19 risk and mortality: A Nationwide Cohort Study // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, № 11. - P. 3406. doi: 10.3390/jcm9113406.
12. Clemency B. M., Varughese R., Gonzalez-Rojas Y., Morse C. G., Phipatanakul W., Koster D. J., Blaiss M. S. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* - 2021 Nov 22. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6759. Epub ahead of print.
13. Daval M., Corré A., Palpacuer C., Housset J., Poillon G., Eliezer M., Verillaud B., Slama D., Ayache D., Herman P., Jourdaine C., Hervé C., El Bakkouri W., Salmon D., Hautefort C. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* - 2020. - Vol. 21, № 1. - P. 666. doi: 10.1186/s13063-020-04585-8.
14. Ebell M. H. Inhaled budesonide reduces the risk of emergency department evaluation or hospitalization in early COVID-19 // *Am. Fam. Physician.* - 2021. - Vol. 104, № 2. - P. 207-208. PMID: 34383442.
15. Efe C., Lammert C., Taşçılar K., Dhanasekaran R., Ebik B., Higuera-de la Tijera F., Calışkan A. R., Peralta M., Gerussi A., Massoumi H., Catana A. M., Purnak T., Rigamonti C., Gomez Aldana A. J., Khakoo N., Nazal L., Frager S., Demir N., Irak K., Melekoğlu Ellik Z., Kacmaz H., Balaban Y., Atay K., Eren F., Alvares-da-Silva M. R., Cristoferi L., Urzua A., Eşkanan T., Magro B., Snijders R.,

REFERENCES

1. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2). *Kardiologia*, 2021, vol. 61, no. 9, pp. 20-32. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Vigel A., Vigel I., Gizatullina E. Pneumonia in COPD patients receiving inhaled glucocorticosteroids. *Vrach*, 2017, no. 1, pp. 17-23. (In Russ.)
3. Vigel A.A., Yaushev M.F., Khalfiev I.N. The use of the inhaled steroid of Ingacort in treatment of infiltrative pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2000, no. 1, pp. 31-34. (In Russ.)
4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (2019-nCoV) Versiya 13.1 (09.11.2021): 209-2010.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (2019-nCoV). Version 13.1 (09.11.2021): 209-2010].
5. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 3, pp. 198-210. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>.
6. Fomina D.S., Serdotetskova S.A., Ivanova M.S., Belevskiy A.S., Knyazheskaya N.P., Luntsov A.V., Chernov A.A. Management of patients with concurrent COVID-19 and bronchial asthma: literature review and clinical experience of the authors. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2020, no. 2, pp. 3-15. (In Russ.)
7. Shpakov O.A. Type 2 angiotensin-converting enzyme as a molecular mediator of cell infection by SARS-CoV and SARS-CoV-2 viruses. *Rossiyskiy. Fiziologicheskij. Journal Im. I.M. Sechenova*, 2020, vol. 106, no. 7, pp. 795-810. (In Russ.)
8. Agusti A., Torres F., Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. 682-683. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00171-5.
9. Al Sulaiman K., Aljuhani O., Al Aamer K., Al Shaya O., Al Shaya A., Alsaeedi A.S., Alhubaishi A., Altebainawi A.F., Al Harthi A., Albelwi S., Almutairi R., Alsubaie N., Alsallum A., Korayem G.B., Alfahed A., Kensara R., Altebainawi E.F., Alenezi R.S., Alsulaiman T., Al Enazi H., Vishwakarma R., Al Dabbagh T., Bakhsh U., Al Ghamdi G. The Role of inhaled corticosteroids (ICS) in critically ill patients with COVID-19: A multicenter, cohort study. *J. Intens. Care Med.*, 2021, Nov 10:8850666211053548. doi: 10.1177/08850666211053548.
10. Butler C.C., Yu L.M., Dorward J., Gbinigie O., Hayward G., Saville B.R., Van Hecke O., Berry N., Detry M.A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Djukanovic R., Gadola S., Kirkpatrick J., de Lusignan S., Ogburn E., Evans P.H., Thomas N.P.B., Patel M.G., Hobbs F.D.R. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 9, pp. 1010-1020. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00310-6.
11. Choi J.C., Jung S.Y., Yoon U.A., You S.H., Kim M.S., Baek M.S., Jung J.W., Kim W.Y. Inhaled corticosteroids and COVID-19 risk and mortality: A Nationwide Cohort Study. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 11, pp. 3406. doi: 10.3390/jcm9113406.
12. Clemency B.M., Varughese R., Gonzalez-Rojas Y., Morse C.G., Phipatanakul W., Koster D.J., Blaiss M.S. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.*, 2021 Nov 22. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6759. Epub ahead of print.
13. Daval M., Corré A., Palpacuer C., Housset J., Poillon G., Eliezer M., Verillaud B., Slama D., Ayache D., Herman P., Jourdaine C., Hervé C., El Bakkouri W., Salmon D., Hautefort C. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2020, vol. 21, no. 1, pp. 666. doi: 10.1186/s13063-020-04585-8.
14. Ebell M.H. Inhaled budesonide reduces the risk of emergency department evaluation or hospitalization in early COVID-19. *Am. Fam. Physician.*, 2021, vol. 104, no. 2, pp. 207-208. PMID: 34383442.
15. Efe C., Lammert C., Taşçılar K., Dhanasekaran R., Ebik B., Higuera-de la Tijera F., Calışkan A.R., Peralta M., Gerussi A., Massoumi H., Catana A.M., Purnak T., Rigamonti C., Gomez Aldana A.J., Khakoo N., Nazal L., Frager S., Demir N., Irak K., Melekoğlu Ellik Z., Kacmaz H., Balaban Y., Atay K.,

- Barutçu S., Lytvyak E., Miranda Zazueta G., Demirezer Bolat A., Aydın M., Heurgue-Berlot A., De Martin E., Ekin N., Yıldırım S., Yavuz A., Bıyık M., Castro Narro G., Kıyıcı M., Akyıldız M., Kahramanoğlu-Aksoy E., Vincent M., Carr R.M., Günşar F., Cerda Reyes E., Harputoğlu M., Aloman C., Gatselis N.K., Üstündağ Y., Brahm J., Chris Escajadillo Vargas N., Güzelbulut F., Ruiz Garcia S., Aguirre J., Anders M., Ratusnu N., Hatemi I., Mendizabal M., Floreani A., Fagioli S., Silva M., Idilman R., Satapathy S.K., Silveira M., Drenth J.P.H., Dalekos G.N., Assis D.N., Björnsson E., Boyer J.L., Yoshida E.M., Invernizzi P., Levy C., Montano-Loza A.J., Schiano T.D., Ridruejo E., Wahlin S. Effects of immunosuppressive drugs on COVID-19 severity in patients with autoimmune hepatitis // *Liver Int.* - 2021. - Nov 30. doi: 10.1111/liv.15121. Epub ahead of print.
16. Farne H., Singanayagam A. Reply // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147, № 3. - P. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
17. Finney L.J., Glanville N., Farne H., Anisenco J., Fenwick P., Kemp S.V., Trujillo-Torralbo M.B., Loo S.L., Calderazzo M.A., Wedzicha J.A., Mallia P., Bartlett N.W., Johnston S.L., Singanayagam A. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147, № 2. - P. 510-519.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068560; PMCID: PMC7558236.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (Accessed: December, 2021).
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2022 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: December, 2021).
20. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55 (2001009). doi: 10.1183/13993003.01009-2020.
21. Heinen N., Meister T.L., Klöhn M., Steinmann E., Todt D., Pfaender S. Antiviral effect of budesonide against SARS-CoV-2 // *Viruses.* - 2021. - Vol. 13, № 7. - P. 1411. doi: 10.3390/v13071411.
22. Husby A., Pottegård A., Hviid A. Association between inhaled corticosteroid use and COVID-19 outcomes // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* - 2021. - Vol. 30, № 11. - P. 1486-1492. doi: 10.1002/pds.5345.
23. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y., Takahashi K., Kato Y., Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases // *J. Infect. Chemother.* - 2020. - Vol. 26, № 6. - P. 625-632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
24. Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2021. Vol. 7, № 16. - P. 1265-1273. doi: 10.2147/COPD.S306916.
25. Jordan A., Sivapalan P., Jensen J.U. Does inhaled corticosteroid use affect the risk of COVID-19-related death? // *Breathe (Sheff).* - 2021. - Vol. 17, № 1. - P. 200275. doi: 10.1183/20734735.0275-2020.
26. Karampela I., Vallianou N.G., Tsiligris D., Christodoulatos G.S., Muscogiuri G., Barrea L., Vitale G., Dalamaga M. Could inhaled corticosteroids be the game changers in the prevention of severe COVID-19? A review of current evidence // *Panminerva Med.* - 2021. - Dec 3. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04595-X. Epub ahead of print.
27. Kareemi H., Rosenberg H., Yadav K. Is inhaled budesonide an effective treatment for patients with mild early symptoms of COVID-19? // *CJEM.* - 2021. - Vol. 23, № 5. - P. 611-612. doi: 10.1007/s43678-021-00154-3.
28. Kluge S., Nitschmann S., Scherer M. Inhalatives budesonid zur therapie bei COVID-19 [Inhaled budesonide in the treatment of COVID-19] // *Internist (Berl).* - 2021. - Vol. 62, № 8. - P. 887-889. German. doi: 10.1007/s00108-021-01071-4.
29. Lee S.C., Son K.J., Han C.H., Jung J.Y., Park S.C. Association between inhaled corticosteroid use and SARS-CoV-2 infection: A nationwide population-based study in South Korea // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* - 2021. - Nov 30. doi: 10.4046/trd.2021.0102. Epub ahead of print.
30. Lipworth B., Chan R., Kuo C. Inhaled corticosteroids and angiotensin-converting enzyme-2 in COPD // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2021. - Vol. 147, № 3. - P. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
31. Mahase E. COVID-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. // *BMJ.* - 2020. - № 369. - P.m1393. doi: 10.1136/bmj.m1393.
32. Milne S., Li X., Yang C.X., Leitao Filho F.S., Hernández Cordero A.I., Yang C.W.T., Shaipanich T., van Eeden S.F., Leung J.M., Lam S., Sin D.D. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from Eren F., Alvares-da-Silva M.R., Cristoferi L., Urzua Á., Eşkazan T., Magro B., Sniijders R., Barutçu S., Lytvyak E., Miranda Zazueta G., Demirezer Bolat A., Aydın M., Heurgue-Berlot A., De Martin E., Ekin N., Yıldırım S., Yavuz A., Bıyık M., Castro Narro G., Kıyıcı M., Akyıldız M., Kahramanoğlu-Aksoy E., Vincent M., Carr R.M., Günşar F., Cerda Reyes E., Harputoğlu M., Aloman C., Gatselis N.K., Üstündağ Y., Brahm J., Chris Escajadillo Vargas N., Güzelbulut F., Ruiz Garcia S., Aguirre J., Anders M., Ratusnu N., Hatemi I., Mendizabal M., Floreani A., Fagioli S., Silva M., Idilman R., Satapathy S.K., Silveira M., Drenth J.P.H., Dalekos G.N., Assis D.N., Björnsson E., Boyer J.L., Yoshida E.M., Invernizzi P., Levy C., Montano-Loza A.J., Schiano T.D., Ridruejo E., Wahlin S. Effects of immunosuppressive drugs on COVID-19 severity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int.*, 2021, Nov 30. doi: 10.1111/liv.15121. Epub ahead of print.
16. Farne H., Singanayagam A. Reply. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 3, pp. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
17. Finney L.J., Glanville N., Farne H., Anisenco J., Fenwick P., Kemp S.V., Trujillo-Torralbo M.B., Loo S.L., Calderazzo M.A., Wedzicha J.A., Mallia P., Bartlett N.W., Johnston S.L., Singanayagam A. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 2, pp. 510-519.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068560; PMCID: PMC7558236.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (Accessed: December 2021).
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2022 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (Accessed: December, 2021).
20. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55 (2001009). doi: 10.1183/13993003.01009-2020.
21. Heinen N., Meister T.L., Klöhn M., Steinmann E., Todt D., Pfaender S. Antiviral effect of budesonide against SARS-CoV-2. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 7, pp. 1411. doi: 10.3390/v13071411.
22. Husby A., Pottegård A., Hviid A. Association between inhaled corticosteroid use and COVID-19 outcomes. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2021, vol. 30, no. 11, pp. 1486-1492. doi: 10.1002/pds.5345.
23. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y., Takahashi K., Kato Y., Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J. Infect. Chemother.*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 625-632. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
24. Jang J.G., Ahn J.H., Jin H.J. Incidence and prognostic factors of respiratory viral infections in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2021, vol. 7, no. 16, pp. 1265-1273. doi: 10.2147/COPD.S306916.
25. Jordan A., Sivapalan P., Jensen J.U. Does inhaled corticosteroid use affect the risk of COVID-19-related death? *Breathe (Sheff)*, 2021, vol. 17, no. 1, pp. 200275. doi: 10.1183/20734735.0275-2020.
26. Karampela I., Vallianou N.G., Tsiligris D., Christodoulatos G.S., Muscogiuri G., Barrea L., Vitale G., Dalamaga M. Could inhaled corticosteroids be the game changers in the prevention of severe COVID-19? A review of current evidence. *Panminerva Med.*, 2021, Dec 3. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04595-X. Epub ahead of print.
27. Kareemi H., Rosenberg H., Yadav K. Is inhaled budesonide an effective treatment for patients with mild early symptoms of COVID-19? *CJEM*, 2021, vol. 23, no. 5, pp. 611-612. doi: 10.1007/s43678-021-00154-3.
28. Kluge S., Nitschmann S., Scherer M. Inhalatives budesonid zur therapie bei COVID-19 [Inhaled budesonide in the treatment of COVID-19]. *Internist (Berl)*, 2021, vol. 62, no. 8, pp. 887-889. German. doi: 10.1007/s00108-021-01071-4.
29. Lee S.C., Son K.J., Han C.H., Jung J.Y., Park S.C. Association between inhaled corticosteroid use and SARS-CoV-2 infection: A nationwide population-based study in South Korea. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2021, Nov 30. doi: 10.4046/trd.2021.0102. Epub ahead of print.
30. Lipworth B., Chan R., Kuo C. Inhaled corticosteroids and angiotensin-converting enzyme-2 in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 147, no. 3, pp. 1117-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.019.
31. Mahase E. COVID-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ*, 2020, no. 369, pp. m1393. doi: 10.1136/bmj.m1393.
32. Milne S., Li X., Yang C.X., Leitao Filho F.S., Hernández Cordero A.I., Yang C.W.T., Shaipanich T., van Eeden S.F., Leung J.M., Lam S., Sin D.D. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from

- results from a randomised controlled trial // *Eur. Respir. J.* - 2021. - Vol. 58, № 1. - P. 2100130. doi: 10.1183/13993003.00130-2021.
33. Nicolau D. V., Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 9. - P. 846-847. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30314-3.
34. Patel S. K., Kumar R., Rana J., Agrawal A., Singh A., Kumar A. Budesonide: A promising candidate therapeutic for early COVID-19 // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. - 2021. - № 68. - P. 102605. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102605.
35. Peters M. C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C. L., Montgomery M. T., Woodruff P. G., Mauger D. T., Erzurum S. C., Johansson M. W., Denlinger L. C., Jarjour N. N., Castro M., Hastie A. T., Moore W., Ortega V. E., Bleecker E. R., Wenzel S. E., Israel E., Levy B. D., Seibold M. A., Fahy J. V. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 202, № 1. - P. 83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
36. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet*. 2021. - Mar 20. - № 397 (10279). - P. 1063-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
37. Ramakrishnan S., Nicolau D. V. Jr., Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C., Krassowska K., Fox R., Binnian I., Glover V., Bright S., Butler C., Cane J. L., Halner A., Matthews P. C., Donnelly L. E., Simpson J. L., Baker J. R., Fadai N. T., Peterson S., Bengtsson T., Barnes P. J., Russell R. E. K., Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* - 2021. - Vol. 9, № 7. - P. 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
38. Rathi S., Ish P., Kalantri A., Kalantri S. Inhaled budesonide for mild COVID-19. Is there more to it than just airways? // *Adv. Respir. Med.* - 2021. - Vol. 89, № 5. - P. 552-553. doi: 10.5603/ARM.a2021.0082.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W. S., Emberson J. R., Mafham M., Bell J. L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L. C., Faust S. N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J. K., Haynes R., Landray M. J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* - 2021. - Vol. 25, № 384 (8). - P. 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
40. San-Juan R., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Aguado J. M. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19 // *Lancet Respir. Med.* - 2021. - Vol. 9, № 7. - P. e58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00211-3.
41. Schultze A., Walker A. J., MacKenna B., Morton C. E., Bhaskaran K., Brown J. P., Rentsch C. T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H. J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H. I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A. Y. S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S. J. W., Quint J., Smeeth L., Douglas I. J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 11. - P. 1106-1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
42. Schultze A., Walker A. J., MacKenna B., Morton C. E., Bhaskaran K., Brown J. P., Rentsch C. T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H. J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H. I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A. Y. S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S. J. W., Quint J., Smeeth L., Douglas I. J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis // *MedRxiv*. - 2020; published online June 20. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20135491v1> (preprint).
43. Sen P., Majumdar U., Zein J., Hatipoğlu U., Attaway A. H. Inhaled corticosteroids do not adversely impact outcomes in COVID-19 positive patients with COPD: An analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 registry // *PLoS One*. - 2021. - Vol. 16, № 6. - P. e0252576. doi: 10.1371/journal.pone.0252576.
44. Starshinova A., Malkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Zinchenko U., Dovgalyk I., Kudlay D., Glushkova A. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: a comprehensive review // *Life*. - 2021. - Vol. 11, № 8. - P. 753.
45. Wark P. A. B., Pathinayake P. S., Eapen M. S., Sohal S. S. Asthma, COPD and SARS-CoV-2 infection (COVID-19): potential mechanistic insights // *Eur. Respir. J.* 2021. - Vol. 58, № 2. - P. 100920. doi: 10.1183/13993003.00920-2021.
46. Xiong R., Zhao Z., Lu H., Ma Y., Zeng H., Chen Y. Asthma patients benefit more than chronic obstructive pulmonary disease patients in the coronavirus disease 2019 pandemic // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2021. - № 8. - P. 709006. doi: 10.3389/fmed.2021.709006.
- a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 1, pp. 2100130. doi: 10.1183/13993003.00130-2021.
33. Nicolau D.V., Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. 846-847. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30314-3.
34. Patel S.K., Kumar R., Rana J., Agrawal A., Singh A., Kumar A. Budesonide: A promising candidate therapeutic for early COVID-19. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 2021, no. 68, pp. 102605. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102605.
35. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T., Woodruff P.G., Mauger D.T., Erzurum S.C., Johansson M.W., Denlinger L.C., Jarjour N.N., Castro M., Hastie A.T., Moore W., Ortega V.E., Bleecker E.R., Wenzel S.E., Israel E., Levy B.D., Seibold M.A., Fahy J.V. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 1, pp. 83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
36. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 2021, Mar 20, no. 397 (10279), pp. 1063-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
37. Ramakrishnan S., Nicolau D.V.Jr., Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C., Krassowska K., Fox R., Binnian I., Glover V., Bright S., Butler C., Cane J.L., Halner A., Matthews P.C., Donnelly L.E., Simpson J.L., Baker J.R., Fadai N.T., Peterson S., Bengtsson T., Barnes P.J., Russell R.E.K., Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. 763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
38. Rathi S., Ish P., Kalantri A., Kalantri S. Inhaled budesonide for mild COVID-19. Is there more to it than just airways? *Adv. Respir. Med.*, 2021, vol. 89, no. 5, pp. 552-553. doi: 10.5603/ARM.a2021.0082.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 25, no. 384(8), pp. 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
40. San-Juan R., Fernández-Ruiz M., López-Medrano F., Aguado J.M. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. e58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00211-3.
41. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B., Morton C.E., Bhaskaran K., Brown J.P., Rentsch C.T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A.Y.S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S.J.W., Quint J., Smeeth L., Douglas I.J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 11, pp. 1106-1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
42. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B., Morton C.E., Bhaskaran K., Brown J.P., Rentsch C.T., Williamson E., Drysdale H., Croker R., Bacon S., Hulme W., Bates C., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., Tomlinson L., Mathur R., Wing K., Wong A.Y.S., Forbes H., Parry J., Hester F., Harper S., Evans S.J.W., Quint J., Smeeth L., Douglas I.J., Goldacre B. OpenSAFELY Collaborative. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *MedRxiv*, 2020; published online June 20. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20135491v1> (preprint).
43. Sen P., Majumdar U., Zein J., Hatipoğlu U., Attaway A.H. Inhaled corticosteroids do not adversely impact outcomes in COVID-19 positive patients with COPD: An analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 registry. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. e0252576. doi: 10.1371/journal.pone.0252576.
44. Starshinova A., Malkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Zinchenko U., Dovgalyk I., Kudlay D., Glushkova A. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: a comprehensive review. *Life*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 753.
45. Wark P.A.B., Pathinayake P.S., Eapen M.S., Sohal S.S. Asthma, COPD and SARS-CoV-2 infection (COVID-19): potential mechanistic insights. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 2, pp. 100920. doi: 10.1183/13993003.00920-2021.
46. Xiong R., Zhao Z., Lu H., Ma Y., Zeng H., Chen Y. Asthma patients benefit more than chronic obstructive pulmonary disease patients in the coronavirus disease 2019 pandemic. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, no. 8, pp. 709006. doi: 10.3389/fmed.2021.709006.

47. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K., Shimotai Y., Momma H., Ichinose M., Kawase T. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, № 3. – P. 155-168. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
48. Yu L. M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B. R., Gbinigie O., Van Hecke O., Ogburn E., Evans P. H., Thomas N. P. B., Patel M. G., Richards D., Berry N., Detry M. A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Shanyinde M., de Lusignan S., Andersson M. I., Barnes P. J., Russell R. E. K., Nicolau D. V. Jr., Ramakrishnan S., Hobbs F. D. R., Butler C. C. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, № 10303. – P. 843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
47. Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K., Shimotai Y., Momma H., Ichinose M., Kawase T. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir. Investig.*, 2020, vol. 58, no. 3, pp. 155-168. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005.
48. Yu L.M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O., Van Hecke O., Ogburn E., Evans P.H., Thomas N.P.B., Patel M.G., Richards D., Berry N., Detry M.A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Shanyinde M., de Lusignan S., Andersson M.I., Barnes P.J., Russell R.E.K., Nicolau D.V.Jr., Ramakrishnan S., Hobbs F.D.R., Butler C.C. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10303, pp. 843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

**Визель Александр Андреевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.  
E-mail: lordara@inbox.ru  
orcid.org/0000-0001-5028-5276  
SPIN-kod: 5918-5465  
Author ID: 195 447

**Визель Ирина Юрьевна**  
доктор медицинских наук,  
профессор РАЕ,  
доцент кафедры фтизиопульмонологии.  
E-mail: tatpulmo@mail.ru  
orcid.org/0000-0002-8855-8177  
SPIN-код: 6000-3813  
Author ID: 246946

**Сагдиева Мария Константиновна**  
ГАОУЗ «Городская поликлиника № 10»,  
врач-терапевт участковый.  
420066, г. Казань, ул. Бондаренко, д. 4А.  
Тел.: +7 (843) 523-88-02.  
E-mail: mariaselemeneva@gmail.com

**Яркаева Фариды Фатыховна**  
Министерство здравоохранения Республики Татарстан,  
доктор фармацевтических наук, заместитель министра  
здравоохранения Республики Татарстан.  
4420043, г. Казань, ул. Вишневого, д. 59 (Управление по  
фармации и медтехнике Министерства здравоохранения  
Республики Татарстан).  
Тел.: +7 (843) 233-34-00.  
E-mail: farida.yarkaeva@tatar.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University,  
49, Butlerova St.,  
Kazan, 420012.

**Aleksandr A. Vizel**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiopulmonology Department.  
Email: lordara@inbox.ru  
orcid.org/0000-0001-5028-5276  
SPIN-code: 5918-5465  
Author ID: 195,447

**Irina Yu. Vizel**  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of the Russian Academy of Natural History,  
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.  
Email: tatpulmo@mail.ru  
orcid.org/0000-0002-8855-8177  
SPIN-code: 6000-3813  
Author ID: 246946

**Maria K. Sagdieva**  
City Polyclinic no. 10,  
District General Practitioner.  
4A, Bondarenko St., Kazan, 420066.  
Phone: +7 (843) 523-88-02.  
Email: mariaselemeneva@gmail.com

**Farida F. Yarkaeva**  
Ministry of Health of the Republic of Tatarstan,  
Doctor of Pharmaceutical Sciences,  
Deputy Minister of Health of the Republic of Tatarstan.  
59, Vishnevskogo St., Kazan, 4420043.  
(Directorate of Pharmacy and Medical Equipment  
of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan).  
Phone: +7 (843) 233-34-00.  
Email: farida.yarkaeva@tatar.ru

Поступила 3.12.2021

Submitted as of 3.12.2021



## Влияние легочной гипертензии на функциональные и морфологические показатели сердечной деятельности при COVID-19

Д. С. ШИЛИН<sup>1,2</sup>, М. В. ЧИСТЯКОВА<sup>1</sup>, В. В. ШИЛИНА<sup>2</sup>, К. Г. ШАПОВАЛОВ<sup>1,2</sup>

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита, РФ

<sup>1</sup>ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», г. Чита, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить функциональные и морфологические параметры сердечной деятельности при легочной гипертензии у пациентов с COVID-19.

**Методы.** Исследование выполнено у 53 пациентов обоего пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, находившихся на лечении в реанимационных отделениях. Пациенты разделены на три группы по величине среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА): группа 1 ср.ДЛА < 25 мм рт. ст., группа 2 ср.ДЛА 25-40 мм рт. ст., группа 3 ср.ДЛА ≥ 40 мм рт. ст.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с COVID-19 при ср.ДЛА > 40 мм рт. ст. были выше значения объема левого и правого предсердий, толщины миокарда, частоты пульса, а также летальность. При этом у них отмечались меньшие значения показателя ударного артериального давления, податливости сосудистой стенки, удельного периферического сопротивления, ниже реакция прекапилляров.

**Заключение.** Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с наличием выраженной легочной гипертензии, сформированной на фоне развития обширной пневмонии, в сочетании с сопутствующей патологией. При этом у пациентов выявляются изменения состояния гемодинамики и размеров камер сердца.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, COVID-19, гемодинамика, летальность

**Для цитирования:** Шилин Д. С., Чистякова М. В., Шилина В. В., Шаповалов К. Г. Влияние легочной гипертензии на функциональные и морфологические показатели сердечной деятельности при COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 19-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-19-25>

## The Impact of Pulmonary Hypertension on Functional and Morphological Parameters of Heart Function in COVID-19

D. S. SHILIN<sup>1,2</sup>, M. V. CHISTYAKOVA<sup>1</sup>, V. V. SHILINA<sup>2</sup>, K. G. SHAPOVALOV<sup>1,2</sup>

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Chita, RF

<sup>1</sup>City Clinical Hospital no. 1, Chita, RF

ABSTRACT

**The objective of the study:** to evaluate functional and morphological parameters of cardiac function in patients with pulmonary hypertension and COVID-19.

**Subjects:** The study included 53 patients of both genders with community-acquired multisegmental viral-bacterial pneumonia and COVID-19 who were treated in intensive care units. Patients were divided into three groups according to mean pulmonary artery pressure (mean PAP): in Group 1, mean PAP was < 25 mm Hg, in Group 2, mean PAP was 25-40 mm Hg, and in Group 3, mean PAP was ≥ 40 mm Hg.

**Results.** Patients with COVID-19 and mean PAP > 40 mm Hg were found to have higher values of left and right atrial volume, myocardial thickness, heart rate, and mortality. However, they had lower values of arterial stroke pressure index, arterial compliance, specific peripheral resistance, and lower precapillary response.

**Conclusion.** The severe course of COVID-19 is associated with severe pulmonary hypertension developed during extensive pneumonia combined with concomitant pathology. At the same time, impaired hemodynamics and altered sizes of heart chambers are observed in such patients.

**Key words:** pulmonary hypertension, COVID-19, hemodynamics, mortality

**For citations:** Shilin D.S., Chistyakova M.V., Shilina V.V., Shapovalov K.G. The impact of pulmonary hypertension on functional and morphological parameters of heart function in COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 19-25. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-19-25>

Для корреспонденции:  
Шилин Дмитрий Сергеевич  
E-mail: Untara100@gmail.com

Correspondence:  
Dmitry S. Shilin  
Email: Untara100@gmail.com

Гемодинамические нарушения у пациентов с COVID-19 часто приводят к развитию различных

тромбоэмболических осложнений, коррекция которых необходима для успешного лечения. Заме-

чена взаимосвязь между уровнем давления в легочной артерии и тяжестью клинической картины, выраженностью повреждения легочной ткани, что сопровождается высокой частотой осложнений и неблагоприятных исходов [1].

Цель исследования: оценить функциональные и морфологические параметры сердечной деятельности при легочной гипертензии у пациентов с COVID-19.

### Материалы и методы

Проспективное нерандомизированное исследование выполнено у 53 пациентов в возрасте от 24 до 87 лет обоюбого пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, находившихся в реанимационных отделениях и требующих респираторной поддержки. Больным назначалось необходимое лечение согласно актуальной версии временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Исследование выполнялось на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Работа проводилась в соответствии с решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол № 102

от 15.05.2020 г.) и утвержденными локальными протоколами лечения. Диагноз выставлялся в соответствии с принятыми временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Рентгенологическая картина поражения при компьютерной томографии у них определена как «не менее 50% легочных полей».

Критерии не включения в исследование: наличие онкологических заболеваний, тяжелого иммунодефицита, нестабильной гемодинамики, инфузии вазопрессоров; признаки гиповолемии; респираторная поддержка в форме инвазивной искусственной вентиляции легких.

Пациенты распределены в три группы в зависимости от выраженности легочной гипертензии. В группу 1 включено 19 пациентов (8 мужчин и 11 женщин) со средним давлением в легочной артерии (ср.ДЛА) до 25 мм рт. ст., в группу 2 – 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) с ср.ДЛА от 25 до 40 мм рт. ст., в группу 3 – 19 человек (10 мужчин и 9 женщин) с ср.ДЛА  $\geq$  40 мм рт. ст. (табл. 1).

При анализе характеристик групп выявлены статистически значимые различия. Пациенты группы 3 (ср.ДЛА  $\geq$  40 мм рт. ст.) были статистически значимо старше пациентов групп 1 и 2

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов

*Table 1.* Characteristics of the patients' groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Статистическая значимость*
	медиана М и [квартили 25; 75]			
Медиана значений ср.ДЛА	19,000 [19,000; 20,000]	30,000 [27,500; 34,000]	45,000 [43,000; 51,000]	
				критерий Манна – Уитни
Средний возраст, лет	54,000 [39,750; 63,000]	48,500 [41,250; 62,250]	69,000 [62,750; 75,250]	$p_{1-2} = 0,909$ $p_{1-3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,003}$
Индекс массы тела	30,394 [28,243; 33,108]	29,411 [27,537; 35,737]	30,394 [25,381; 34,802]	$p_{1-2} = 0,864$ $p_{1-3} = 0,975$ $p_{2-3} = 0,482$
	Число пациентов			$\chi^2$
Кислородотерапия	12	5	11	$p_{1-2} = 0,168$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,281$
Высокопоточная оксигенация	2	3	2	$p_{1-2} = 0,775$ $p_{1-3} = 0,468$ $p_{2-3} = 0,152$
Неинвазивная вентиляция	5	7	6	$p_{1-2} = 0,384$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,587$
НТ-3	5	3	11	$p_{1-2} = 0,981$ $p_{1-3} = 0,602$ $p_{2-3} = 0,385$
НТ-4	14	12	8	$p_{1-2} = 0,981$ $p_{1-3} = 0,101$ $p_{2-3} = 0,069$
Летальность	3 (15,8%)	5 (33,3%)	11 (57,9%)	$p_{1-2} = 0,430$ $p_{1-3} = \mathbf{0,019}$ $p_{2-3} = 0,281$

*Примечание:* \* – здесь и далее  $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$  – уровень статистической значимости между указанными группами. Жирным шрифтом выделены показатели, имеющие статистическую значимость

( $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,003$  соответственно). Разница по летальности значима только между группами 1 и 3,  $p_{1-3} = 0,019$ .

Легочная гипертензия у пациентов с COVID-19 является не только результатом наличия обширных изменений в сосудах малого круга кровообращения, но и коморбидного фона. Статистически значимые различия по частоте сопутствующих заболеваний наблюдались между группами 1 и 3: по ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (табл. 2).

Исследование проводилось в два этапа, на первом этапе пациенту выполнялась ЭхоКГ. Комплексное трансторакальное ЭхоКГ-исследование с акцентом на легочную гемодинамику проводили по определенному согласованному протоколу с применением стандартных доступов и их модифицированных позиций с использованием ультразвуковой системы Vivid E9 (GE Healthcare).

В протоколе оценивали ср.ДЛА. Измеряли ср.ДЛА по короткой оси по спектру кровотока в легочной артерии, на уровне клапанов в режиме импульсно-волнового доплера. Использовали метод Китабатаке: АсТ/ЕТ, где АсТ – время ускорения кровотока в легочной артерии (мс); ЕТ – общая длительность кровотока в легочной артерии (мс). Полученное соотношение подставляли в номограмму и рассчитывали ср.ДЛА. Конечный диастолический размер желудочков (КДР правого и левого желудочков, мм) измеряли по длинной оси левого желудочка. В четырехкамерной позиции изучали: объем предсердий (объем правого, левого предсердия, см<sup>3</sup>), в том числе индексированный (см<sup>3</sup>/кг/м<sup>2</sup>), толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка (мм) и фракцию выброса левого желудочка по Симпсону (%). Толщину свободной стенки правого желудочка оценивали из эпигастрального доступа (толщина миокарда, мм). Систолическую скорость и пиковый градиент дав-

ления в аорте (PG peak аорты) измеряли в пятикамерной позиции.

На основании первого протокола исследования сформированы группы исследования по среднему давлению легочной артерии.

Далее в течение суток измерения осуществлялись с помощью комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии «КАП ЦГ осм-«Глобус» (Россия).

Показатели сердечной деятельности: параметры сердечного выброса и сердечного индекса, ударного объема и ударного индекса, объемная скорость выброса, мощность сокращения левого желудочка и расход энергии на 1 л сердечного выброса за минуту, пульса, ударное артериальное давление (АДуд).

Показатели сосудистой деятельности: податливость сосудистой системы (ПСС), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), УПСС фактическое/УПСС рабочее (ФР).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac (v8.1 AnalystSoft Inc).

Полученные данные не соответствовали нормальному распределению. Нормальность проверяли с помощью критериев Шапиро – Уилка. Далее вычисляли медиану (М) и 25% и 75% квартиль [25; 75] исследуемых параметров.

Для сравнения частоты параметра между группами использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При сравнении медианных значений между группами пациентов по возрасту, индексу массы тела и гемодинамике использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Характеристика сопутствующей патологии в группах**

**Table 2. Description of concurrent conditions in the groups**

Нозология	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 19)	Статистическая значимость $\chi^2$
	число пациентов			
Ишемическая болезнь сердца	3 (15,8%)	4 (26,7%)	12 (63,2%)	$p_{1-2} = 0,024$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,077$
Хроническая сердечная недостаточность	3 (15,8%)	4 (26,7%)	12 (63,2%)	$p_{1-2} = 0,024$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,077$
Бронхиальная астма	3 (15,8%)	0	0	$p_{1-2} = 0,316$ $p_{1-3} = 0,229$
Хроническая обструктивная болезнь легких	0	0	1 (5,3%)	$p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,905$
Гипертоническая болезнь	6 (31,6%)	6 (40,0%)	15 (78,9%)	$p_{1-2} = 0,728$ $p_{1-3} = 0,882$ $p_{2-3} = 0,050$
Сахарный диабет	4 (21,0%)	0	5 (26,3%)	$p_{1-2} = 0,176$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,097$

Результаты исследования

При сравнении данных ЭхоКГ (табл. 3) обнаружили, что между всеми группами пациентов имелись статистически значимые различия по объему правого предсердия, тенденция увеличения объема при повышении давления. При подсчете индексированного объема различия были между группами 1-3 и 2-3. Значимые различия между группами 1-3 и 2-3 также обнаружены по объему левого предсердия и по индексированному объему левого предсердия. Одновременно отмечены различия по КДР правого желудочка на 6,25% между группами 1-2 ( $p_{1,2} = 0,012$ ). Также выявлена разница по толщине миокарда между группами 1-3 на 25% ( $p_{1,3} = 0,021$ ), между группами 2 и 3 на 25% ( $p_{2,3} = 0,022$ ).

При оценке показателей сердечной деятельности выявили статистически значимое различие ударного артериального давления и пульса у пациентов групп 1 и 3. Разница медиан значений составляла: АДуд – 25,8% ( $p_{1,3} = 0,038$ ), пульса – 23,2% ( $p_{1,3} = 0,012$ ) (табл. 4). Иных статистически значимых различий по группам не отмечено.

Как видно из табл. 5, зафиксированы следующие отличия показателей сосудистой стенки по группам. Статистически значимое различие податливости сосудистой системы (ПСС) и коэффициента ФР установлено между группами 1-3, медианы значений ПСС имели разницу в этих группах на 31% ( $p_{1,3} = 0,009$ ). ФР статистически значимо различалось в группах 1-3 и 2-3.

Очевидно, что легочная гипертензия у пациентов с COVID-19 имеет смешанный генез: за счет изменения состояния сосудов малого круга кровообращения при обширной пневмонии и широко распространенных фоновых сердечно-сосудистых заболеваниях. Венозная тромбоэмболия встречается чаще, чем артериальная, у госпитализированных пациентов с COVID-19 [11].

При аутопсии пациентов с COVID-19 наблюдаются микрососудистые тромбозы, что способствует вовлечению в патологический процесс и выключению из газообмена большого количества альвеолярных единиц. Это потенцируют множественные патогенетические механизмы, такие как активация коагуляции и агрегации тромбоцитов, гипофибри-

Таблица 3. Показатели эхокардиографического исследования в группах

Table 3. Echocardiographic findings in the groups

Показатель	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 19)	Статистическая значимость критерий Манна – Уитни
	М и [квартили 25; 75]			
Объем правого предсердия, см <sup>3</sup>	27,563 [21,383; 29,479]	32,400 [29,274; 36,532]	44,1 [37,972; 59,832]	$p_{1,2} = 0,035$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,003$
Индексированный объем правого предсердия, см <sup>3</sup> /кг/м <sup>2</sup>	13,720 [10,275; 15,660]	16,367 [13,757; 19,135]	22,252 [16,168; 28,682]	$p_{1,2} = 0,068$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,007$
Объем левого предсердия, см <sup>3</sup>	28,512 [26,075; 33,725]	31,217 [28,710; 37,047]	43,89 [34,873; 53,874]	$p_{1,2} = 0,144$ $p_{1,3} \leq 0,001$ $p_{2,3} = 0,012$
Индексированный объем левого предсердия, см <sup>3</sup> /кг/м <sup>2</sup>	14,950 [13,015; 16,662]	16,321 [14,292; 18,075]	22,710 [16,007; 29,336]	$p_{1,2} = 0,362$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,015$
КДР правого желудочка, мм	32,000 [29,500; 34,000]	35,000 [31,500; 36,500]	34,000 [30,500; 40,000]	$p_{1,2} = 0,012$ $p_{1,3} = 0,101$ $p_{2,3} = 0,985$
КДР левого желудочка, мм	49,000 [45,500; 50,000]	48,000 [47,500; 50,000]	49,000 [46,000; 52,000]	$p_{1,2} = 0,578$ $p_{1,3} = 0,294$ $p_{2,3} = 0,444$
Толщина миокарда, мм	4,000 [4,000; 5,000]	4,000 [4,000; 4,500]	5,000 [4,500; 5,000]	$p_{1,2} = 0,833$ $p_{1,3} = 0,021$ $p_{2,3} = 0,022$
Фракция выброса по Симпсону, %	55,000 [55,000; 60,500]	55,000 [55,000; 58,000]	55,000 [53,500; 58,500]	$p_{1,2} = 0,457$ $p_{1,3} = 0,221$ $p_{2,3} = 0,766$
Задняя стенка левого желудочка, мм	10,000 [10,000; 11,000]	10,000 [9,000; 11,500]	11,000 [10,000; 12,000]	$p_{1,2} = 0,800$ $p_{1,3} = 0,289$ $p_{2,3} = 0,290$
Межжелудочковая перегородка, мм	12,000 [10,000; 12,500]	11,000 [10,000; 13,000]	12,000 [11,500; 14,000]	$p_{1,2} = 0,907$ $p_{1,3} = 0,250$ $p_{2,3} = 0,130$
Систолическая скорость в аорте, см/с	136,000 [117,500; 144,500]	132,000 [112,500; 145,000]	120,000 [110,500; 157,500]	$p_{1,2} = 0,834$ $p_{1,3} = 0,764$ $p_{2,3} = 0,939$
PG реак аорты, мм рт. ст.	7,320 [5,500; 8,100]	11,000 [4,900; 8,430]	5,480 [4,250; 8,355]	$p_{1,2} = 0,403$ $p_{1,3} = 0,411$ $p_{2,3} = 0,985$

**Таблица 4. Показатели сердечной деятельности в группах**  
**Table 4. Heart function rates in the groups**

Показатель гемодинамики	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 19)	Статистическая значимость критерий Манна – Уитни
	М и [квартили 25; 75]			
Сердечный выброс, л/мин	6,000 [5,350; 6,700]	6,100 [5,350; 6,650]	6,400 [5,450; 7,200]	$p_{1-2} = 0,568$ $p_{1-3} = 0,274$ $p_{2-3} = 0,594$
Сердечный индекс, л/(мин×м <sup>2</sup> )	3,100 [2,850; 3,200]	3,100 [2,800; 3,350]	3,300 [2,800; 3,550]	$p_{1-2} = 0,848$ $p_{1-3} = 0,295$ $p_{2-3} = 0,401$
Ударный объем, мл	87,000 [75,000; 102,500]	91,000 [68,000; 111,500]	74,000 [65,500; 91,500]	$p_{1-2} = 0,924$ $p_{1-3} = 0,229$ $p_{2-3} = 0,342$
Ударный индекс, мл/м <sup>2</sup>	45,000 [38,000; 54,000]	43,000 [33,000; 63,500]	40,000 [36,000; 44,500]	$p_{1-2} = 0,849$ $p_{1-3} = 0,145$ $p_{2-3} = 0,718$
Объемная скорость выброса, мл/с	271,000 [236,000; 319,500]	259,000 [206,000; 407,000]	246,000 [200,000; 268,000]	$p_{1-2} = 0,924$ $p_{1-3} = 0,211$ $p_{2-3} = 0,506$
АДуд, мм рт. ст.	31,000 [27,000; 36,500]	31,000 [26,000; 36,500]	23,000 [15,000; 31,500]	$p_{1-2} = 0,924$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,055$
Пульс	63,000 [58,000; 80,000]	72,000 [52,500; 94,500]	82,000 [74,000; 95,500]	$p_{1-2} = 0,543$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} = 0,270$

**Таблица 5. Показатели гемодинамики в группах**  
**Table 5. Hemodynamic parameters in the groups**

Показатель гемодинамики	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 19)	Статистическая значимость критерий Манна – Уитни
	М и [квартили 25; 75]			
ПСС, мл/мм рт. ст.	1,720 [1,280; 1,945]	1,470 [1,170; 1,890]	1,170 [0,945; 1,455]	$p_{1-2} = 0,805$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,057$
ОПСС, дин×с/см <sup>5</sup>	1 215,000 [1 090,000; 1 283,000]	1 272,000 [1 195,500; 1 450,500]	1 110,000 [995,500; 1 228,500]	$p_{1-2} = 0,231$ $p_{1-3} = 0,137$ $p_{2-3} = 0,057$
УПСС, мм рт. ст./л/(мин×м <sup>2</sup> )	28,500 [27,250; 30,000]	30,000 [28,500; 31,500]	27,000 [25,500; 28,500]	$p_{1-2} = 0,262$ $p_{1-3} = 0,135$ $p_{2-3} = 0,012$
ФР, отн. ед.	0,706 [0,531; 0,785]	0,666 [0,444; 0,815]	0,286 [0,103; 0,525]	$p_{1-2} = 0,849$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,014$

*Примечание:* ПСС – податливость сосудистой системы, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление, ФР – УПСС фактическое/УПСС рабочее

нолиз, дисфункция эндотелиальных клеток, неконтролируемое системное воспаление, внеклеточные ловушки нейтрофилов, чрезмерная активность системы комплемента [8]. Из-за тотального вовлечения в патологический процесс легочной ткани это отражается на системной гемодинамике, увеличении давления в легочных сосудах, расширении полостей сердца [3]. Недавние исследования легочной гипертензии сместились с аспектов рассмотрения легочной сосудистой сети и правых отделов сердца как отдельных объектов и определяются как единая сердечно-легочная единица [4].

В нашем исследовании при оценке эхокардиографических параметров пациентов выявлялись значимые различия в объеме как правых, так и левых предсердий при легочной гипертензии. Толщина миокарда свидетельствует о хронической патоло-

гии у пациентов группы 3, и маловероятно, что она сформирована в период развития пневмонии.

Однако изменения сердца, выявленные при эхокардиографии, практически не отражаются на его функции. Показатели пульса у пациентов группы 1 были значительно ниже, чем у пациентов группы 3, в отличие от ударного пульсового давления, значения которых повышались. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов группы 3 возникающая нагрузка на сердечно-сосудистую систему была чувствительнее к гипоксическому стрессу и проявлялись компенсаторные механизмы за счет тахикардии, как следствие, снижалось ударное артериальное давление.

Обширное поражение легочной ткани отражалось в показателях табл. 5. Значительное снижение податливости сосудистой стенки свидетельствует об исто-

щении адаптационных механизмов эндотелия на фоне гипоксии и является важным показателем развития легочной гипертензии [6]. Податливость артерий также связана с соотношением эластина и коллагена при ремоделировании сосудистой стенки [5, 10].

Изменения показателя ФР свидетельствуют о степени соответствия проходимости прекапилляров величине сердечного выброса. Прекапиллярная легочная гипертензия характерна для ремоделирования сосудов легких, что также приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления [4].

В нормальных условиях податливость легочных сосудов является адекватной, а сопротивление легочных сосудов достаточно реактивным, чтобы принимать заметное увеличивающийся объем легочного кровотока при минимальном повышении легочного артериального давления [2].

Коморбидный фон пациентов является фундаментом развития легочной гипертензии и тяжелого течения COVID-19. Длительное течение сопутствующих заболеваний приводит к ремоделированию сосудистой стенки, правых отделов сердца, что может индуцировать развитие острого легочно-сердечного и критических состояний [9]. Даже при благоприятном исходе COVID-19 изменения этой сердечно-сосудистой единицы будут способствовать развитию хронической патологии [7].

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что коморбидный фон в сочетании с легочной гипертензией необходимо рассматривать в качестве предикторов развития осложненного течения COVID-19 и неблагоприятного исхода заболевания.

## Выводы

1. Установлено, что у больных COVID-19 с ср.ДЛА 40 мм рт. ст. и выше имеются изменения как абсолютных значений объемов левого и правого предсердия, так и индексированных, увеличена толщина миокарда относительно других групп с более низким ср.ДЛА.

2. Высокое давление в малом круге кровообращения при COVID-19 приводит к изменениям гемодинамики. Показатели ударного артериального давления, податливости сосудистой стенки, удельного периферического сопротивления, реакции прекапилляров были снижены в группе с ср.ДЛА 40 мм рт. ст. и выше относительно групп с более низкой гипертензией.

3. В группе пациентов с COVID-19 с ср.ДЛА 40 мм рт. ст. и выше чаще встречалась сопутствующая патология, были больше возраст и выше показатель летальности.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Маратов Д. И. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 12. - С. 4136.
2. Bogaard H. J., Abe K., Noordegraaf A. V., Voelkel N. F. The right ventricle under pressure: Cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension // *Chest*. - 2009. - № 135. - С. 794-804.
3. Cassady S. J., Ramani G. V. Right heart failure in pulmonary hypertension // *Cardiol. Clin.* 2020. - Vol. 38, № 2. - P. 243-255.
4. Champion H. C., Michelakis E. D., Hassoun P. M. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications // *Circulation*. - 2009. - Vol. 120, № 3. - P. 992-1007.
5. Chemla D., Lau E. M., Papelier Y. et al. Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 46. - 1178-1189.
6. Guigui S., Zaidi S.I., Lee J. J., Elajami T., Mihos C. G., Escolar E., Relationship between compliance and pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension // *J. Thorac. Dis.* - 2020. - Vol. 12, № 5. - P. 2971-2976.
7. Kamal M., Omirah M. A., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations // *Int. J. Clin. Pract.* - 2021. - Vol. 75, № 3. - e13746. Epub 2020 Nov 3.
8. Mackman N., Antoniak S., Wolberg A.S., Kasthuri R., Key N. S., Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* - 2020. - Vol. 40, № 9. - P. 2033-2044.
9. Pinsky M. R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation // *Crit. Care*. - 2016. - Vol. 10, № 20 (1). - P. 266.

## REFERENCES

1. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Alekhin M.N., Klyuchnikov I.V., Antonova D.E., Marapov D.I. Pulmonary hypertension as a risk factor for an unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 12, 4136. (In Russ.)
2. Bogaard H.J., Abe K., Noordegraaf A.V., Voelkel N.F. The right ventricle under pressure: Cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*, 2009, no. 135, pp. 794-804.
3. Cassady S.J., Ramani G.V. Right heart failure in pulmonary hypertension. *Cardiol. Clin.*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 243-255.
4. Champion H.C., Michelakis E.D., Hassoun P.M. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 3, pp. 992-1007.
5. Chemla D., Lau E.M., Papelier Y. et al. Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 1178-1189.
6. Guigui S., Zaidi S.I., Lee J.J., Elajami T., Mihos C.G., Escolar E. Relationship between compliance and pulmonary vascular resistance in pulmonary arterial hypertension. *J. Thorac. Dis.*, 2020, vol. 12, no. 5, pp. 2971-2976.
7. Kamal M., Omirah M.A., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int. J. Clin. Pract.*, 2021, vol. 75, no. 3, pp. e13746. Epub 2020 Nov 3.
8. Mackman N., Antoniak S., Wolberg A.S., Kasthuri R., Key N.S., Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 2020, vol. 40, no. 9, pp. 2033-2044.
9. Pinsky M.R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit. Care*, 2016, vol. 10, no. 20 (1), pp. 266.

10. Thenappan T., Prins K. W., Pritzker M. R. et al. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2016. - № 13. - P. 276-284.
11. Woodard P. K. Pulmonary thromboembolism in COVID-19 // *Radiology.* - 2021. - Vol. 298, № 2. - P. E107-E108.
10. Thenappan T., Prins K.W., Pritzker M.R. et al. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2016, no. 13, pp. 276-284.
11. Woodard P.K. Pulmonary thromboembolism in COVID-19. *Radiology*, 2021, vol. 298, no. 2, pp. E107-E108.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,  
672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а.

**Шилин Дмитрий Сергеевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог, преподаватель  
кафедры физической культуры.  
ORCID: 0000-0003-4665-1960

**Чистякова Марина Владимировна**

врач функциональной диагностики,  
профессор кафедры функциональной диагностики.  
ORCID: 0000-0001-6280-0757

**Шаповалов Константин Геннадьевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий кафедрой  
анестезиологии и реанимации.  
ORCID: 0000-0002-3485-5176

**Шилина Вера Викторовна**

ГУЗ «Городская клиническая больница № 1»,  
врач функциональной диагностики.  
672010, г. Чита, ул. Ленина, д. 8.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Chita State Medical Academy,  
39a, Gorkogo St.,  
Chita, 672000.*

**Dmitry S. Shilin**

*Anesthesiologist and Emergency Physician,  
Teacher of Physical Training Department.  
ORCID: 0000-0003-4665-1960*

**Marina V. Chistyakova**

*Functional Diagnostics Specialist,  
Professor of Functional Diagnostics Department.  
ORCID: 0000-0001-6280-0757*

**Konstantin G. Shapovalov**

*Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Anesthesiologist and Emergency Physician,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
ORCID: 0000-0002-3485-5176*

**Vera V. Shilina**

*City Clinical Hospital no. 1,  
Functional Diagnostics Specialist.  
8, Lenina St., Chita, 672010.*

Поступила 11.11.2021

Submitted as of 11.11.2021



## Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7-15 лет)

В. А. АКСЕНОВА<sup>1,3</sup>, А. В. ГОРДИНА<sup>2</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>2</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>3,4</sup>, Д. А. КУЧЕРЯВАЯ<sup>2</sup>,  
Н. П. ДОКТОРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

<sup>4</sup>ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить влияние активного выявления туберкулеза у детей 7-15 лет на клиническую структуру туберкулеза и эпидемическую опасность выявленных пациентов.

**Материалы и методы:** 1 679 детей в возрасте 7-15 лет, больных туберкулезом.

**Результат.** Установлено, что при активном выявлении случаев туберкулеза по сравнению с выявлением при обращении за медицинской помощью отмечаются: 9-кратное снижение риска диссеминированного и генерализованного туберкулеза; снижение в 4,5 раза риска развития эпидемически опасных случаев туберкулеза; 6-кратное снижение риска развития деструктивных форм туберкулеза легких. Случаи внелегочного туберкулеза чаще выявлялись при обращении за медицинской помощью.

Таким образом, принятая в России стратегия активного выявления туберкулеза у детей приводит к значимым результатам: предотвращению распространения туберкулезной инфекции в детском коллективе и снижению доли тяжелых форм туберкулеза, создающих риск инвалидности и смерти от него.

**Ключевые слова:** туберкулез у детей, активное выявление туберкулеза, выявление туберкулеза у детей, периодические осмотры с целью выявления туберкулеза

**Для цитирования:** Аксенова В. А., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кудлай Д. А., Кучерявая Д. А., Докторова Н. П. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7-15 лет) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 26-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>

## Impact of Active Case Finding on Clinical Structure and Severity of Tuberculosis in School-Aged Children (7-15 Years Old)

V. A. AKSENOVA<sup>1,3</sup>, A. V. GORDINA<sup>2</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>2</sup>, D. A. KUDLAY<sup>3,4</sup>, D. A. KUCHERYAVAYA<sup>2</sup>,  
N. P. DOKTOROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, RF

<sup>2</sup>Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, RF

<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RF

<sup>4</sup>Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, RF

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the impact of active case finding in children 7-15 years old on the clinical structure of tuberculosis and epidemic risk of detected patients.

**Subjects and Methods:** 1,679 children aged 7-15 ill with tuberculosis.

**Result.** The following has been observed in active case finding of tuberculosis versus tuberculosis detection when the patient is seeking medical care: A 9-fold reduction in the risk of disseminated and generalized tuberculosis; a 4.5-fold reduction in the risk of epidemically dangerous cases of tuberculosis; a 6-fold reduction in the risk of destructive forms of pulmonary tuberculosis. Cases of extrapulmonary tuberculosis were more frequently detected when patients were seeking medical care.

Thus, the strategy adopted in Russia for active tuberculosis detection in children leads to significant results: preventing the spread of tuberculous infection in children's communities and reducing the proportion of severe forms of tuberculosis that create the risk of disability and death from tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis in children, active tuberculosis detection, detection of tuberculosis in children, regular screening for tuberculosis

**For citations:** Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kudlay D.A., Kucheryavaya D.A., Doktorova N.P. Impact of active case finding on clinical structure and severity of tuberculosis in school-aged children (7-15 years old). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 26-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32>

Для корреспонденции:

Стерликов Сергей Александрович  
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:

Sergey A. Sterlikov  
Email: sterlikov@list.ru

Активное выявление туберкулеза у детей при массовом скрининге широко применяется в Российской Федерации. По данным О. Б. Нечаевой [5], ежегодно осматривается с целью выявления туберкулеза 85,0-92,5% детского населения. При этом выявляется 87-90% детей 0-14 лет и 79-83% детей 15-17 лет, больных туберкулезом [5]. Активное выявление туберкулеза является важным компонентом стратегии «End TB» [16].

В то же время активное выявление туберкулеза и подходы к нему у детей существенно отличаются от таковых у взрослых, в том числе при имплементации DOTS. Традиционные методы DOTS, основанные на микробиологическом исследовании мокроты, исключают детей, поскольку они не могут откашливать мокроту и, в принципе, вносят небольшой вклад в передачу инфекции [12]. Это приводит к тому, что в отдельных странах Западной Африки не диагностируется около 70% детей с активным туберкулезом [6]. На этом фоне происходит поиск вмешательств, направленных на улучшение выявления туберкулеза у детей, в том числе достаточно сложных и многоступенчатых [8, 14, 15]. Однако в общемировой практике значительная часть вмешательств основана на скрининге лиц из контакта с больными туберкулезом [8, 9, 13, 18].

Вместе с тем эффекты активного выявления туберкулеза изучены слабо. Существенная часть зарубежных исследователей отмечают только увеличение числа диагностированных случаев туберкулеза [8, 13, 17], хотя D. C. Oshia et al. также отмечают тенденцию к снижению доли бактериовыделителей среди выявленных активно [13]. Изучение эффектов, связанных с активным выявлением случаев туберкулеза, необходимо для оптимального внедрения, рентабельности и доступности активного выявления в странах с высоким бременем туберкулеза [16].

Оценка клинических эффектов, связанных с выявлением туберкулеза у детей, будет полезной для понимания целесообразности проведения скрининговых мероприятий и ожиданий их эффекта. Для исследования выбрана группа детей 7-15 лет, детальные сведения о выявлении туберкулеза и посттуберкулезных изменений были собраны нами ранее в рамках изучения эффектов, связанных с вакцинацией и ревакцинацией БЦЖ [1].

Цель: оценить влияние активного выявления туберкулеза у детей 7-15 лет на клиническую структуру туберкулеза и эпидемиологическую опасность выявленных пациентов.

### Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное сплошное исследование случай – контроль. Участники исследования: больные туберкулезом дети от

7 до 15 лет, зарегистрированные в 2018-2020 гг. в медицинских организациях, оказывающих специализированную помощь по профилю «фтизиатрия». Размер выборки предварительно не рассчитывали, поскольку планировалось собрать заведомо больше данных, чем обеспечивающее точность 90% и погрешность 5%. Сбор деперсонализированных данных проводился в специально разработанную онлайн-форму с последующим формированием единой базы пациентов.

Из 3 705 собранных записей исключены:

- пациент с неуточненным диагнозом – 1;
- пациенты с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза – 2 020;
- пациенты с неуточненными формами туберкулеза – 4;
- пациент, зарегистрированный в 2016 г., – 1.

В дальнейшее исследование включено 1 679 детей от 7 до 15 лет, у 171 (10,2%) из них туберкулез был выявлен при обращении за медицинской помощью, у 558 (33,2%) – при обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом, у 949 (56,6%) – при популяционном скрининге. Всего активно выявлено 1 507 детей (89,8%; 95%-ный ДИ 88,2-91,1).

Использованы следующие методы активного выявления: кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – 1 271 чел. (84,3%; 95%-ный ДИ 82,4-86,1), пробы с аллергеном туберкулезным очищенным – 119 чел. (7,9%; 95%-ный ДИ 6,6-9,4), рентгенологическая диагностика – 81 чел. (5,4%; 95%-ный ДИ 4,4-6,6), другие неуточненные методы – 36 чел. (2,4%; 95%-ный ДИ 1,7-3,3).

Медиана возраста включенных в исследование детей составила 11,1 года [25% квартиль – 9 лет, 75% квартиль – 13 лет), в том числе выявленных активно – 11 лет [8,9-12,9], выявленных при обращении за медицинской помощью – 12,1 года [9,8-13,5]; различия возраста (тест Манна – Уитни) статистически значимы ( $p = 0,0003$ ). Поскольку с увеличением возраста пациентов повышается риск вторичного туберкулеза с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани [10], возраст пациента тестировался на предмет возможного его влияния как вмешивающегося фактора. Также в роли возможного вмешивающегося фактора тестировалось наличие и отсутствие иммунизации вакциной БЦЖ. Тестирование влияния вмешивающихся факторов проводилось с использованием логистической регрессии.

Оценку эффектов активного выявления проводили путем расчета скорректированного отношения шансов в группах детей, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью:

- доля больных туберкулезом детей с диссеминированной и генерализованной (с поражением нескольких органов и систем) формами туберкулеза;

- доля больных туберкулезом детей с бактериовыделением, определяемым любым методом (бактериоскопия или посев на питательные среды);  
- доля больных туберкулезом легких детей с деструктивными изменениями в легочной ткани.

Статистическую обработку проводили с использованием языка R (версия 3.6.2).

### Результаты исследования

Анализ форм туберкулеза у детей, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью, представлен в табл. 1 и 2.

Возможного вмешивающегося влияния вакцинации БЦЖ и возраста при анализе не выявлено ( $p = 0,8$  и  $0,9$  соответственно).

Отношение шансов выявления диссеминированной и генерализованной форм туберкулеза при активном выявлении составило 0,01 (95%-ный ДИ 0,05-0,20;  $p < 0,001$ ), однако оно не было нулевым. Мы проанализировали 19 случаев диссеминированного и генерализованного туберкулеза, выявленных активно. Из них 18 были с диссеминированным туберкулезом легких и 1 – с генерализованным туберкулезом без уточненной локализации. Лишь 3 пациента из них ранее не наблюдались в диспансерных группах риска по заболеванию туберкулезом (при этом у 1 из 3 ретроспективно выявлен контакт с больным туберкулезом). Наблюдались 10 детей по поводу контакта с больным туберкулезом, 5 – в VI группе диспансерного наблюдения, 1 – по поводу ранее выявленных посттуберкулезных

**Таблица 1. Частота диссеминированной и генерализованной форм туберкулеза у детей 7-15 лет, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью**

*Table 1. Frequency of disseminated and generalized forms of tuberculosis in children of 7-15 years old detected by active case finding and self-referral*

Выявление	Формы туберкулеза				Итого
	генерализованный и диссеминированный		прочие локальные формы туберкулеза		
	абс.	%	абс.	%	абс.
При обращении	20	11,7	151	88,3	171
Активное	19	1,3	1 488	98,7	1 507
Всего	39	2,3	1 639	97,7	1 678

**Таблица 2. Клинические формы туберкулеза у детей 7-15 лет, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью**

*Table 2. Clinical forms of tuberculosis in children of 7-15 years old detected by active case finding and self-referral*

Клинические формы туберкулеза	Выявлены при обращении		Выявлены активно	
	абс.	%	абс.	%
Очаговый туберкулез	4	2,3	270	17,9
Инфильтративный туберкулез	38	22,2	159	10,6
Назеозная пневмония	2	1,2	0	0,0
Диссеминированный туберкулез	12	7,0	18	1,2
Навернозный туберкулез	1	0,6	0	0,0
Туберкулема	1	0,6	2	0,1
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	19	11,1	736	48,8
Первичный туберкулезный комплекс	16	9,4	277	18,4
Туберкулез плевры	48	28,1	25	1,7
Туберкулез бронхов	0	0,0	3	0,2
Всего больных туберкулезом органов дыхания	141	82,5	1 490	98,9
Костно-суставной туберкулез	7	4,1	2	0,1
Туберкулезный менингит	1	0,6	0	0,0
Туберкулез глаз	1	0,6	0	0,0
Туберкулез мочеполовой системы	0	0,0	8	0,5
Туберкулез периферических лимфоузлов	12	7,0	6	0,4
Туберкулез кожи	1	0,6	0	0,0
Туберкулезный отит	1	0,6	0	0,0
Генерализованный туберкулез	7	4,1	1	0,1
Всего больных внелегочным туберкулезом	30	17,5	17	1,1
Итого	171	100,0	1 507	100,0

изменений. Таким образом, подавляющее большинство выявленных активно детей с диссеминированным или генерализованным туберкулезом выявлены при обследовании диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом.

Активное выявление туберкулеза приводило к изменению соотношения между клиническими локализациями туберкулеза. При активном выявлении доля туберкулеза органов дыхания была выше, чем при обращении за медицинской помощью. Туберкулез внелегочных локализаций выявлялся преимущественно при обращении за медицинской помощью, исключение составляет туберкулез мочеполовой системы.

Эпидемическая опасность форм туберкулеза, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью (по критерию наличия или отсутствия бактериовыделения), показана в табл. 3.

Отношение шансов выявления туберкулеза, который может представлять эпидемическую опасность для окружающих (прежде всего в детском коллективе), при активном выявлении составило 0,18 (95%-ный ДИ 0,11-0,29;  $p < 0,001$ ).

При анализе вмешивающихся факторов влияния фактора вакцинации БЦЖ не установлено ( $aOR = 0,83$ ;  $p = 0,7$ ), в то же время с возрастом частота бактериовыделения увеличивалась ( $aOR = 1,28$ ;  $p < 0,001$ ). При этом влияние активного выявления сохранялось ( $aOR = 0,20$ ;  $p < 0,001$ ), что соответствует снижению частоты бактериовыделения в 4,5 раза.

Отношение шансов выявления случая туберкулеза легких в фазе деструкции легочной ткани при активном выявлении составляет 0,08 (95%-ный ДИ 0,04-0,15;  $p < 0,001$ ). Таким образом, активное выявление способствует снижению частоты наличия повреждения легочной ткани на момент выявления

туберкулеза и, соответственно, уменьшению остаточных изменений после перенесенного туберкулеза (табл. 4).

Статистически значимого влияния на долю деструктивных форм предшествующей вакцинации БЦЖ не выявлено ( $aOR = 0,42$ ;  $p = 0,4$ ), в то же время с возрастом частота деструктивных изменений в легочной ткани увеличивалась ( $aOR = 1,28$ ;  $p = 0,001$ ). При этом влияние активного выявления сохранялось ( $aOR = 0,08$ ;  $p < 0,001$ ), что соответствует 6-кратному снижению частоты наличия деструкции легочной ткани при активном выявлении туберкулеза легких.

В проведенном исследовании соотношение детей, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью, согласуется с данными О. Б. Нечаевой (см. выше), Л. А. Барышниковой (10 и 90% соответственно [3]), М. Ф. Губкиной (10,3 и 89,7% соответственно) [4], что подтверждает валидность использованных нами данных.

Как и в других исследованиях отечественных авторов [3], при периодических осмотрах выявлялись преимущественно ограниченные формы туберкулеза.

Результаты нашего исследования получены для группы, которая считается относительно безопасной. По данным В. А. Аксеновой [2], в 2017 г. заболеваемость детей 7-14 лет составила 8,7 на 100 тыс. детей данной возрастной группы, в то время как заболеваемость туберкулезом детей 5-6 лет составляла 9,7, а детей до 5 лет – 10,7 на 100 тыс. детей соответствующей возрастной группы. В связи с этим высказывается мнение, что деятельность, основанная на выявлении туберкулеза у детей данного возраста, вряд ли будет рентабельной из-за низкой выявляемости [11]. Однако проведенное нами исследование показало, что у выявленных активно больных туберкулезом детей 7-15 лет в 5 раз реже выявляется бактериовыделение,

**Таблица 3. Частота бактериовыделения, определяемого у больных туберкулезом детей 7-15 лет, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью**

*Table 3. Frequency of positive results of sputum tests in children of 7-15 years old ill with tuberculosis detected by active case finding and self-referral*

Выявление	МБТ не выявлены		МБТ (+)		Итого абс.
	абс.	%	абс.	%	
При обращении	134	78,4	37	21,6	171
Активное	1 436	95,3	71	4,7	1 507
Всего	1 570	93,6	108	6,4	1 678

**Таблица 4. Частота деструктивных изменений в легочной ткани, определяемых у больных туберкулезом детей 7-15 лет, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью**

*Table 4. Frequency of lung tissue destruction in children of 7-15 years old ill with tuberculosis detected by active case finding and self-referral*

Выявление	CV+		CV-		Итого абс.
	абс.	%	абс.	%	
При обращении	32	55,2	26	44,8	58
Активное	40	8,9	409	91,1	449
Всего	435	85,8	72	14,2	507

*Примечание:* CV+ – имела деструкция в легочной ткани; CV- – деструкция в легочной ткани отсутствовала

в 6 раз реже деструктивные изменения в легких и в 9 раз реже диссеминированная и генерализованная формы туберкулеза. Учитывая то, что при активном выявлении также обнаруживаются и другие проявления туберкулезной инфекции, вопрос о рентабельности данного мероприятия в Российской Федерации не стоит.

Похожее исследование S. Ikeda et al. [7], охватывающее больший период времени (2012-2019 гг.), другую возрастную группу (0-19 лет), однако включающее в наблюдение меньшее число детей – 178 (из них 99 выявлено при обращении за медицинской помощью и 79 – активно), установило сходные тенденции: группа детей, выявленных при обращении за медицинской помощью, была старше по возрасту на 1,1 года (как и в нашем исследовании) и у них чаще встречались экстрапульмональные формы заболевания и тяжелые формы внутригрудного туберкулеза; у детей, выявленных активно, чаще встречался бессимптомно протекающий туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Дополнительно исследование S. Ikeda et al. выявило недостаточную нам для наблюдения тенденцию: выявленные при обращении за медицинской помощью дети чаще не родились в США. Вероятнее всего, это характерно и для России, однако информация о происхождении пациента нами не собиралась.

## Выводы

1. Активное выявление туберкулеза у детей 7-15 лет приводит к снижению числа диссемини-

рованной и генерализованной форм туберкулеза в 9 раз по сравнению с выявлением при обращении за медицинской помощью.

2. Основной клинической формой при активном выявлении случаев туберкулеза у детей 7-15 лет является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (48,8%), в то время как у детей, выявленных при обращении за медицинской помощью, – туберкулезный плеврит (28,1%) и инфильтративный туберкулез легких (22,2%).

3. Случаи внелегочного туберкулеза чаще выявлялись при обращении за медицинской помощью (17,5% по сравнению с 1,1% при активном выявлении). В структуре случаев туберкулеза внелегочных локализаций при активном выявлении преобладал туберкулез мочевыводящей системы (как минимум 8 из 17 случаев внелегочного туберкулеза – 47,1%; 95%-ный ДИ 26,2-69,0), а в случае выявления при обращении за медицинской помощью – туберкулез периферических лимфатических узлов (как минимум 12 из 30 случаев – 40,0%; 95%-ный ДИ 24,6-57,7).

4. Активное выявление случаев туберкулеза у детей 7-15 лет способствует снижению частоты туберкулеза, сопровождающегося бактериовыделением, в 4,5 раза (OR = 0,18; aOR = 0,20;  $p < 0,001$ ), а частоты деструктивного туберкулеза легких – в 6 раз (OR = 0,08; aOR = 0,12;  $p < 0,001$ ), что является значимым эффектом и способствует предотвращению распространения туберкулезной инфекции в детском коллективе, излечению пациентов при минимальных посттуберкулезных изменениях.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А. Кратность вакцинации БЦЖ и отдельные показатели клинической характеристики туберкулеза // Педиатрия. – 2021. – № 5 (100). – С. 124-130. – DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-124-130.
- 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. – С. 8-43. – DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
- Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Клевно Н. И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 34-39.
- Губкина М. Ф., Стерликова С. С. Значение скрининговых методов обследования детей в выявлении туберкулеза // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 3. – С. 13-19. – DOI: 10.7868/S2587667819030026.
- Нечаева О. Б. Туберкулез у детей в России // Туб. и болезни легких. – 2000. – Т. 98, № 11. – С. 12-20. – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
- Arbi S. A., Kasaeva T., Migliori G. B., Goletti D., Zenner D., Denholm J., Maani A. A., Cirillo D. M., Schon T., Lillebak T., Al-Jardani A., Go U., Dias H. M., Tiberi S., Yaqubi F., Khamis F. A., Kurup P., Wilson M., Petersen E. Tools to implement the World Health Organization End TB Strategy: Addressing common challenges in high and low endemic countries // Intern. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 92. – P. 60-68. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.042.

## REFERENCES

- Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A. Frequency rate of BCG vaccination and selected indicators of clinical characteristics of tuberculosis in schoolage children. *Pediatrics*, 2021, no. 5 (100), pp. 124-130. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-124-130.
- Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoj Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
- Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Klevno N.I. Detection and differential diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 34-39. (In Russ.)
- Gubkina M.F., Sterlikova S.S. The importance of screening methods of examination of children for tuberculosis detection of tuberculosis. *Vestnik TSNIT*, 2019, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.) doi: 10.7868/S2587667819030026.
- Nechaeva O.B. Tuberculosis among children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2000, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
- Arbi S.A., Kasaeva T., Migliori G.B., Goletti D., Zenner D., Denholm J., Maani A.A., Cirillo D.M., Schon T., Lillebak T., Al-Jardani A., Go U., Dias H.M., Tiberi S., Yaqubi F., Khamis F.A., Kurup P., Wilson M., Petersen E. Tools to implement the World Health Organization End TB Strategy: Addressing common challenges in high and low endemic countries. *Intern. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 92, pp. 60-68. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.042.

7. Ikeda S., Cruz A. T., Starke J. R. Epidemiology and clinical characteristics of childhood TB identified using active and passive case finding // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – Vol. 25, № 6. – P. 475-482. – DOI: 10.5588/ijtld.20.0916.
8. Joshi B., Chinnakali P., Shrestha A., Das M., Kumar A. M., Pant R., Lama R., Saffar R., Dumre S. P., Harries A. D. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal // *Public Health Action.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 93-98.
9. Marais B. J. Strategies to improve tuberculosis case finding in children // *Public Health Action.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 90-91. – DOI: 10.5588/pha.15.0028.
10. Marais B. J., Gie R. P., Hesselning A. C., Beyers N. Adult-type pulmonary tuberculosis in children 10-14 years of age // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 8. – P. 743-744. – DOI: 10.1097/01.inf.0000173305.04212.09.
11. Marais B. J., Gie R. P., Schaaf H. S., Hesselning A. C., Obihara C. C., Starke J. J., Enarson D. A., Donald P. R., Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 392-402.
12. Marais B. J., Graham S. M., Maeurer M., Zumla A. Progress and challenges in childhood tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13, Iss. 4. – P. 287-289. – DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70031-8.
13. Oshia D. C., Chukwua J. N., Nwafor C. C., Meka A. O., Madichie N. O., Ogbudebe C. L., Onyeonoro U. U., Ikebudua J. N., Ekekeke N., Anyim M. C., Ukwaja K. N., Aguwa E. N. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria // *Intern. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5, Issue 1. – P. 44-50.
14. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., 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. – Vol. 40, № S56. – P. 416.
15. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. A. Results of Quantiferon-TB gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
16. Sohn H., Sweeney S., Mudzengi D., Creswell J., Menzies N. A., Fox J. I., MacPherson P., Dowdy D. W. Determining the value of TB active case-finding: current evidence and methodological considerations // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – Vol. 25, № 3. – P. 171-178. – DOI: 10.5588/ijtld.20.0565.
17. Talukder K., Salim M. A. H., Jerin I., Sharmin F., Talukder M. Q.-K., Marais B. J., Nandi P., Cooreman E., Rahman M. A. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh // *Interna. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 70-75.
18. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. – WHO/HTM/TB/2014.03.
7. Ikeda S., Cruz A.T., Starke J.R. Epidemiology and clinical characteristics of childhood TB identified using active and passive case finding. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 25, no. 6, pp. 475-482. doi: 10.5588/ijtld.20.0916.
8. Joshi B., Chinnakali P., Shrestha A., Das M., Kumar A.M., Pant R., Lama R., Saffar R., Dumre S.P., Harries A.D. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. *Public Health Action*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 93-98.
9. Marais B.J. Strategies to improve tuberculosis case finding in children. *Public Health Action*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 90-91. doi: 10.5588/pha.15.0028.
10. Marais B.J., Gie R.P., Hesselning A.C., Beyers N. Adult-type pulmonary tuberculosis in children 10-14 years of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2005, vol. 24, no. 8, pp. 743-744. doi: 10.1097/01.inf.0000173305.04212.09.
11. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesselning A.C., Obihara C.C., Starke J.J., Enarson D.A., Donald P.R., Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 4, pp. 392-402.
12. Marais B.J., Graham S.M., Maeurer M., Zumla A. Progress and challenges in childhood tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, iss. 4, pp. 287-289. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70031-8.
13. Oshia D.C., Chukwua J.N., Nwafor C.C., Meka A.O., Madichie N.O., Ogbudebe C.L., Onyeonoro U.U., Ikebudua J.N., Ekekeke N., Anyim M.C., Ukwaja K.N., Aguwa E.N. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. *Intern. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, issue 1, pp. 44-50.
14. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., 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, vol. 40, no. S56, pp. 416.
15. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of Quantiferon-TB gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
16. Sohn H., Sweeney S., Mudzengi D., Creswell J., Menzies N.A., Fox J.I., MacPherson P., Dowdy D.W. Determining the value of TB active case-finding: current evidence and methodological considerations. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 25, no. 3, pp. 171-178. doi: 10.5588/ijtld.20.0565.
17. Talukder K., Salim M.A.H., Jerin I., Sharmin F., Talukder M.Q.K., Marais B.J., Nandi P., Cooreman E., Rahman M.A. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. *Interna. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 1, pp. 70-75.
18. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva, Switzerland, WHO, 2014. WHO/HTM/TB/2014.03.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

**Аксенова Валентина Александровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза.  
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>  
SPIN-код: 2776-5450

**Докторова Наталья Петровна**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного  
отдела дифференциальной диагностики и лечения  
туберкулеза и сочетанных инфекций.  
E-mail: drndok@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-8890-8958  
Scopus Author ID: 21733662400  
SPIN-код: 5791-6542

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology  
and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,  
Moscow, 127473.

**Valentina A. Aksenova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Children and Adolescents Tuberculosis Department.  
Email: v.a.aksenova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>  
SPIN-code: 2776-5450

**Natalya P. Doktorova**

Candidate of Medical Sciences, Researcher of Research  
Department of Differential Diagnosis and Treatment  
of Tuberculosis and Concurrent Infections.  
Email: drndok@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-8890-8958  
Scopus Author ID: 21733662400  
SPIN-code: 5791-6542

ФГБУ «Центральный НИИ организации  
и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,  
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

**Гордина Александра Вадимовна**

главный специалист Федерального центра мониторинга  
противодействия распространению туберкулеза  
в Российской Федерации.

E-mail: [gordina.al@gmail.com](mailto:gordina.al@gmail.com)

**Стерликов Сергей Александрович**

доктор медицинских наук, заместитель руководителя  
Федерального центра мониторинга противодействия  
распространению туберкулеза в Российской Федерации  
по программному мониторингу.

E-mail: [sterlikov@list.ru](mailto:sterlikov@list.ru)

ORCID: 0000-0001-8173-8055

SPIN-код: 8672-4853

**Кучерявая Дарья Александровна**

главный специалист Федерального центра мониторинга  
противодействия распространению туберкулеза в РФ.

E-mail: [koekoedaria@gmail.com](mailto:koekoedaria@gmail.com)

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ  
(Сеченовский Университет), Москва, РФ,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
фармакологии Института фармации.

E-mail: [D624254@gmail.com](mailto:D624254@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1878-4467

SPIN-код: 4129-7880

AuthorID: 921055

Federal Research Institute for Health Organization  
and Informatics,  
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.

**Aleksandra V. Gordina**

Chief Specialist of Federal Monitoring Center  
for Prevention of Tuberculosis Transmission  
in the Russian Federation.

Email: [gordina.al@gmail.com](mailto:gordina.al@gmail.com)

**Sergey A. Sterlikov**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Head of Federal Monitoring Center  
for Prevention of Tuberculosis Transmission  
in the Russian Federation for Program Monitoring.

Email: [sterlikov@list.ru](mailto:sterlikov@list.ru)

ORCID: 0000-0001-8173-8055

SPIN-code: 8672-4853

**Darya A. Kucheryavaya**

Chief Specialist of Federal Monitoring Center for Prevention  
of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation.

Email: [koekoedaria@gmail.com](mailto:koekoedaria@gmail.com)

**Dmitry A. Kudlay**

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, RF,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical  
Science Institute.

Email: [D624254@gmail.com](mailto:D624254@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1878-4467

SPIN-code: 4129-7880

AuthorID: 921055

Поступила 13.09.2021

Submitted as of 13.09.2021



## Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом

С. Ю. ДЕГТЯРЕВА<sup>1</sup>, В. Н. ЗИМИНА<sup>1,2</sup>, А. В. ПОКРОВСКАЯ<sup>1,3</sup>, Г. В. ВОЛЧЕНКОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, РФ

<sup>4</sup>ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** провести сравнительный анализ частоты, спектра и влияния на исходы терапии туберкулеза нежелательных явлений (НЯ) при лечении пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и различным ВИЧ-статусом.

**Материалы методы:** ретроспективное наблюдательное исследование по типу случай – контроль пациентов, зарегистрированных на 4-й режим химиотерапии туберкулеза в г. Владимире и Владимирской области за период 2014-2016 гг.

**Результаты.** Доля пациентов, отмечавших любые НЯ за период лечения МЛУ-ТБ, среди ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов была одинаковой и составила 85,5%. Среди пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) и МЛУ-ТБ достоверно чаще встречались НЯ со стороны гемопоэза – анемия, тромбоцитопения, а при сравнении групп методом кумулятивной вероятности событий – и нейтропения. Для пациентов с МЛУ-ТБ было более характерно повышение уровня эозинофилов на фоне лечения. Исходы терапии в группе пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ были статистически достоверно хуже за счет большей частоты летальных исходов. При этом наличия взаимосвязи НЯ с неблагоприятными исходами лечения не установлено. Раннее начало комбинированной терапии с тщательным мониторингом гематологических показателей у пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ являлось безопасным и эффективным.

**Ключевые слова:** МЛУ-туберкулез, ВИЧ-инфекция, нежелательные явления

**Для цитирования:** Дегтярева С. Ю., Зиминова В. Н., Покровская А. В., Волченков Г. В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>

## Safety and Efficacy of Multiple Drug Resistant Tuberculosis Treatment in Patients with Different HIV Statuses

S. YU. DEGTYAREVA<sup>1</sup>, V. N. ZIMINA<sup>1,2</sup>, A. V. POKROVSKAYA<sup>1,3</sup>, G. V. VOLCHENKOV<sup>4</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to analyze and compare frequency and variety of adverse events (AEs) and their impact on outcomes of tuberculosis therapy when treating patients with multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) and different HIV statuses.

**Subjects and Methods:** retrospective observational case-control study of patients registered for treatment with the 4th regimen of chemotherapy for tuberculosis in the city of Vladimir and Vladimir Region in 2014-2016.

**Results.** The proportion of patients who reported any AE during the MDR TB treatment was similar among HIV positive and HIV negative patients and made 85.5%. In patients with concurrent HIV infection and MDR TB, hematopoietic AEs such as anemia, thrombocytopenia were more frequent, while neutropenia was significantly more frequent when comparing groups by the cumulative event probability method. Elevated eosinophil level during treatment was more typical of MDR TB patients. Treatment outcomes in the group of patients with HIV and MDR TB were statistically significantly worse due to the higher frequency of fatal outcomes. At the same time, there was no correlation of AE with unfavorable treatment outcomes. The early initiation of combination therapy with thorough monitoring of hematologic parameters in patients with HIV and MDR TB was safe and effective.

**Key words:** MDR tuberculosis, HIV infection, adverse events

**For citations:** Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Safety and efficacy of multiple drug resistant tuberculosis treatment in patients with different HIV statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 33-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>

Для корреспонденции:  
Дегтярева Светлана Юрьевна  
E-mail: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)

Correspondence:  
Svetlana Yu. Degtyareva  
Email: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) по-прежнему является глобальной проблемой и препятствием на пути достижения цели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по искоренению туберкулеза (ТБ) [17]. В Российской Федерации за последние годы наметились существенные успехи в отношении снижения общей заболеваемости туберкулезом, однако в отношении МЛУ-ТБ и ВИЧ-и/ТБ ситуация менее благоприятна [2]. По данным многих исследований, в том числе Федерального регистра по борьбе с туберкулезом, риск МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией выше, чем среди ВИЧ-негативных, хотя по-прежнему нет однозначного ответа, связано ли это с патогенетическими механизмами или вызвано эпидемическими факторами – более высокой вероятностью контакта с больными МЛУ-ТБ (в местах лишения свободы, при употреблении психоактивных веществ – ПАВ) [11].

Не вызывают сомнений худшие исходы терапии в группе пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ, чем в группе МЛУ-ТБ. Метаанализ, проведенный европейскими исследователями по индивидуальному данным пациентов, продемонстрировал повышение риска летальных исходов при сочетании с ВИЧ-инфекцией в 2,4 раза [4]. Риски были несколько ниже, если пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ), но даже в этом случае доля летальных исходов статистически значимо была выше, чем среди ВИЧ-негативных лиц с МЛУ-ТБ. Пациенты, живущие с ВИЧ, вынуждены принимать одновременно большое количество препаратов (АРТ, противотуберкулезную терапию (ПТТ) и порой еще и препараты для лечения и/или профилактики различных оппортунистических инфекций), что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций на лекарственные препараты и их сочетания и, как следствие, к увеличению частоты перерывов и отрывов от терапии.

Для большинства противотуберкулезных препаратов (ПТП), используемых в терапии МЛУ-ТБ (за исключением бедаквилина и деламаида), не продемонстрировано значимых фармакодинамических взаимодействий с АРТ [8]. Это означает, что при комбинированной терапии не требуется коррекция режимов лечения и/или дозировок препаратов. В то же время немалое число нежелательных явлений (НЯ) характерно как для ПТТ, так и для АРТ, что позволяет предположить наличие как минимум аддитивного эффекта.

Вопрос о том, отмечают ли пациенты с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ большую частоту НЯ во время лечения по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ, остается спорным. Так, большинство исследований, изучавших весь спектр НЯ на фоне ПТТ, не выявили увеличения их частоты среди ВИЧ-позитивных пациентов [10, 14, 18], в то время как работы, посвященные отдельным НЯ, таким как, например, ото- и нейро-

токсичность, чаще демонстрировали худшую переносимость комбинированной терапии [5, 9]. Стоит отметить, что простой подсчет доли пациентов, отмечавших НЯ за период лечения, может быть не самым адекватным способом оценки и сравнения пациентов с коинфекцией и моноинфекцией, так как неблагоприятные исходы лечения встречаются чаще среди первых, а это означает, что у них часто короче срок наблюдения, что снижает вероятность регистрации НЯ. Наиболее крупное исследование по данной проблеме, проведенное в Южной Африке, достоверно продемонстрировало большую частоту НЯ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые начинали прием АРТ незадолго до или вскоре после старта ПТТ [12]. Нам не удалось найти подобных исследований, учитывающих различные НЯ на фоне комбинированной терапии, проведенных в когорте российских пациентов.

Цель исследования: изучить частоту, спектр и влияние на эффективность лечения НЯ при терапии туберкулеза легких с МЛУ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.

#### Материалы методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование по типу случай – контроль. Проанализирована медицинская документация (карты стационарного и амбулаторного наблюдения) пациентов за весь период лечения МЛУ-ТБ, из которой в специально разработанную таблицу вносились информация о любых НЯ (клинических и лабораторных). Графы таблицы включали НЯ, для которых предполагалась связь с проводимой терапией и мониторинг которых рекомендован клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-и/ТБ [3]. Все НЯ, не включенные в данные рекомендации, отнесены в раздел «другие». Информация собиралась в деперсонализированном виде, каждому пациенту был присвоен уникальный идентификационный номер. В связи с тем что исследование проводилось ретроспективно на основании данных о рутинном клиническом обследовании в ходе курса лечения, согласие пациентов на участие в исследовании не требовалось.

В группу ВИЧ-и/МЛУ-ТБ включены все пациенты с документально подтвержденной ВИЧ-инфекцией, зарегистрированные на 4-й режим ПТТ за период 2014-2016 гг. в г. Владимире и Владимирской области (69 человек). Группу МЛУ-ТБ составили пациенты с МЛУ-ТБ и отрицательным ВИЧ-статусом из того же региона, зарегистрированные на 4-й РХТ в тот же/ближайший день по отношению к пациентам из основной группы (69 человек). В обе группы вошли пациенты, получавшие традиционные длительные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ с применением инъекционных препаратов.

Для унификации данных и возможности сравнения с международными исследованиями регистра-

ция и классификация НЯ проводились на основании таблицы по СПИДу (DAIDS) [6].

Был проведен анализ не только простым методом сравнения частоты тех или иных НЯ, но и использован метод, который учитывает период наблюдения и вероятность конкурирующих событий. В качестве конкурирующих событий рассматривались любые исходы, приводящие к досрочному выбыванию из-под наблюдения: смерть пациента, прерывание лечения или выбывание в другой регион.

Для анализа использовали пакет программ SPSS и RStudio. Для сравнения между группами применяли  $\chi^2$  или точный критерий Фишера (в соответствии с рекомендациями), метод Грау для сравнения кумулятивной вероятности конкурирующих событий [7, 13], множественную логистическую регрессию, критерий Манна – Уитни для сравнения ненормально распределенных количественных показателей.

### Результаты исследования

Всего в исследование включено 138 пациентов. Медиана возраста – 37 лет (межквартильный размах (МКР) – 31-41 год). Подробная характеристика групп представлена в табл. 1.

При сравнении социально-демографических характеристик пациентов статистически достоверные

отличия между группами получены в отношении частоты курения, употребления алкоголя и наркотиков, наличия вирусного гепатита и пребывания в местах лишения свободы (табл. 1). Пациенты из группы ВИЧ-и/МЛУ-ТБ достоверно чаще курили и отмечали употребление ПАВ либо на момент установления туберкулеза, либо в анамнезе, а также страдали вирусными гепатитами. В то же время пациенты группы МЛУ-ТБ чаще употребляли алкоголь. В группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ достоверно чаще отмечалось пребывание в местах лишения свободы (МЛС) – 58,8% против 39,3% в группе МЛУ-ТБ, что, наиболее вероятно, связано с криминализацией употребления наркотиков.

Отличия в частоте выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте, а также доля пациентов с повторными случаями туберкулеза и исходы предыдущей терапии были схожи в обеих группах (табл. 1). Ожидаемо выявлены отличия по частоте деструкции легочной ткани (достоверно чаще в группе МЛУ-ТБ) и вовлечению в туберкулезный процесс других органов, помимо легких (достоверно чаще в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ). Данные особенности связаны с патогенезом развития туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и значимым снижением уровня CD4-лимфоцитов [1].

В группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ в основном были пациенты со значимым снижением уровня

**Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов в группах**

**Table 1. Social, demographic and clinical characteristics of patients in the groups**

Характеристики	Группы		p-value
	ВИЧ-и/МЛУ-ТБ (n = 69)	МЛУ-ТБ (n = 69)	
Возраст, лет (МКР)	36 (32-40)	38 (29,5-50,0)	0,14
Доля женщин, абс. (%)	18 (26,1)	14 (20,3)	0,54
Индекс массы тела перед началом лечения, кг/м <sup>2</sup> (МКР)	20,4 (18,6-21,9)	20,55 (18,25-23,75)	0,60
Повторные случаи лечения, абс. (%)	28 (40,6)	28 (40,6)	1,00
Курение, абс. (%)	61 (88,4)	42 (70,0)	0,017
Употребление алкоголя, абс. (%)	16 (23,1)	32 (50,0)	0,002
Употребление ПАВ, абс. (%)	36 (52,2)	0 (0)	< 0,0001
Наличие вирусных гепатитов, абс. (%)	43 (62,3)	11 (15,9)	< 0,001
Нахождение в МЛС, абс. (%)	40 (58,8)	24 (39,3)	0,042
Ранее леченные от туберкулеза, абс. (%)	28 (40,6)	28 (40,6)	1,00
Исход предыдущего случая лечения, абс. (%)			0,895
Успешное завершение лечения туберкулеза, абс. (%)	22 (31,88)	23 (33,33)	
Неудача терапии, абс. (%)	3 (4,3)	3 (4,3)	
Прерывание терапии/потеря из-под наблюдения, абс. (%)	3 (4,3)	2 (2,9)	
Наличие МБТ в мокроте, абс. (%)	65 (94,2)	67 (97,1)	0,68
Устойчивость к инъекционным препаратам, абс. (%) (n = 119)	28 (50,0)	33 (52,4)	0,94
Устойчивость к фторхинолонам, абс. (%) (n = 119)	8 (14,3)	10 (15,9)	0,81
Широкая лекарственная устойчивость*, абс. (%) (n = 119)	7 (10,1)	9 (13)	0,59
Наличие каверн, абс. (%)	20 (29,0)	43 (62,3)	< 0,0001
Двустороннее поражение легких, абс. (%)	36 (52,2)	41 (59,4)	0,49
Туберкулез внелегочных локализаций, абс. (%)	15 (21,7)	2 (2,9)	0,001

*Примечание:* \* – в соответствии с определением ВОЗ от 2016 г. [16]

CD4-лимфоцитов – медиана CD4 составила 194 кл/мкл (МКР 52-375 кл/мкл). Медиана вирусной нагрузки ВИЧ составила 34 000 коп/мл (МКР 2 730-415 000 коп/мл). Относительно небольшая доля (38 пациентов, 55,5%) получали АРТ на момент установления диагноза МЛУ-ТБ, при этом АРТ в течение более чем 1 мес. проводилась менее чем у половины пациентов (26 человек, 37,7%). Еще меньше пациентов имели подавленную вирусную нагрузку на фоне приема АРТ – только у 7 (11,7%) пациентов количество РНК ВИЧ составляло менее 250 коп/мл (порог определения используемых на момент исследования тест-систем). Данный факт можно объяснить в первую очередь тем, что у многих пациентов АРТ была начата незадолго до выявления туберкулеза и вирусная нагрузка просто не успела достичь неопределяемых значений, а также низкой приверженностью к АРТ среди пациентов, которые получали ее уже длительное время.

Схемы терапии МЛУ-ТБ подбирались в соответствии с результатами тестов лекарственной чувствительности МБТ и действовавшими на период исследования рекомендациями Российского общества фтизиатров по лечению туберкулеза [3]. Все препараты применялись с сопоставимой частотой в обеих группах. Наиболее часто в схему лечения входили: пиперазид (у 97,8% всех пациентов), левофлоксацин (89,1%), капреомицин (91,3%), циклосерин (93,5%), протионамид (98,5%). ПАСК применялся чуть реже (65,9%). Показаниями к терапии моксифлоксацином и канамицином слу-

жили наличие резистентности к фторхинолонам и наличие чувствительности к аминогликозидам по лабораторным данным.

В группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ среди всех получавших АРТ 41 (63,1%) пациенту проводилась АРТ на основе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Чаще всего это был эфавиренз (58,5%), однако в единичных случаях также применялись и невирапин (3,1%), и этравирин (1,5%). АРТ на основе ингибиторов протеазы назначена 24 (36,9%) пациентам. В данном классе препаратов применялись: лопинавир/ритонавир (24,6%), атазанавир (в том числе бустированный ритонавиром – 9,2%) и дарунавир/ритонавир (3,1%). В качестве нуклеозидной основы использовались: ламивудин (у 98,5%), зидовудин (у 46,1%), абакавир (у 27,7%), диданозин (у 10,1%), фосфазид (у 7,7%), тенофовир (у 4,6%), ставудин (у 4,6%). У 1 пациента не было данных о схеме АРТ. Еще у 3 пациентов уровень CD4-лимфоцитов составлял более 350 кл/мкл, им не была назначена АРТ за период наблюдения (не смотря на наличие туберкулеза, которое являлось основанием для подключения АРТ независимо от уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки).

Доля пациентов, отмечавших любые НЯ за период лечения МЛУ-ТБ, в обеих группах была сопоставима и составила 85,5%, что еще раз демонстрирует неудовлетворительную переносимость этих схем лечения. В табл. 2 показана частота различных НЯ по группам. Статистически достоверные отличия получены в отношении гемопоэтических реакций:

**Таблица 2. Частота различных НЯ в группах**

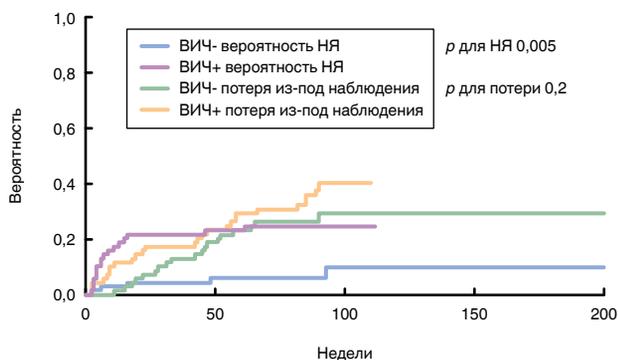
*Table 2. Frequency of different AEs in the groups*

Количество и виды НЯ	Группы		p-value
	ВИЧ-и/МЛУ-ТБ (n = 69) абс. (%)	МЛУ-ТБ (n = 69) абс. (%)	
По меньшей мере одно НЯ	59 (85,5)	59 (85,5)	1,00
Тошнота	31 (44,9)	32 (46,4)	0,86
Боль в животе	7 (10,1)	6 (8,7)	0,77
Диарея	10 (14,5)	6 (8,7)	0,29
Артралгия	13 (18,8)	13 (18,8)	1,00
Гиперурикемия	12 (17,4)	17 (24,6)	0,30
Гиперкалиемия	1 (1,4)	1 (1,4)	1,00
Гипербилирубинемия	5 (7,2)	9 (13,0)	0,259
Повышение уровня трансаминаз	21 (30,4)	24 (34,8)	0,59
Ототоксичность	10 (14,5)	4 (5,8)	0,09
Вестибулотоксичность	4 (5,8)	6 (8,7)	0,51
Аллергия	11 (16,0)	12 (17,4)	0,82
Анемия	17 (24,6)	5 (7,2)	0,005
Нейтропения	5 (7,2)	0 (0,0)	0,066
Тромбоцитопения	10 (14,5)	1 (1,4)	0,005
Эозинофилия	14 (20,2)	45 (65,2)	< 0,001
Гиперкреатининемия	6 (8,6)	7 (10,2)	0,77
Полинейропатия	1 (1,4)	3 (4,3)	0,62
НЯ со стороны центральной нервной системы	8 (11,6)	14 (20,2)	0,16
Другие	4 (5,8)	10 (14,5)	0,09

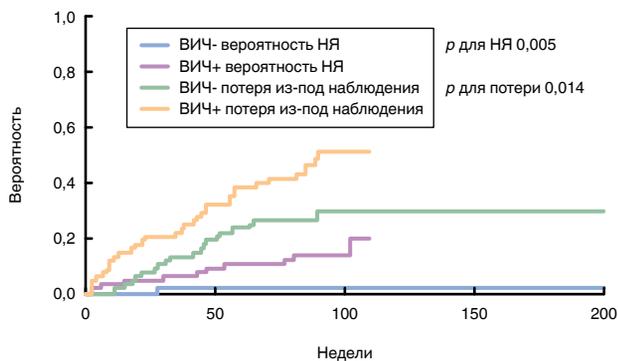
анемия и тромбоцитопения статистически достоверно чаще встречались в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ, в то время как эозинофилия была характерна для группы МЛУ-ТБ. В классе «другие» НЯ наиболее часто регистрировались инфильтраты и боли в местах внутримышечных инъекций, а также развитие кандидоза слизистых.

При анализе вероятности развития НЯ с учетом конкурирующих событий (смерть, прерывание лечения, переезд в другой регион) результаты получились сопоставимы с полученными при помощи  $\chi^2$  или критерия Фишера. Статистически достоверно между группами отличалась кумулятивная вероятность анемии, тромбоцитопении и эозинофилии (рис. 1-3). Однако в этом случае нейтропения (рис. 4), отличия по которой при сравнении предыдущим методом ( $p = 0,066$ ), оказалась достоверно более характерной для группы ВИЧ-и/МЛУ-ТБ.

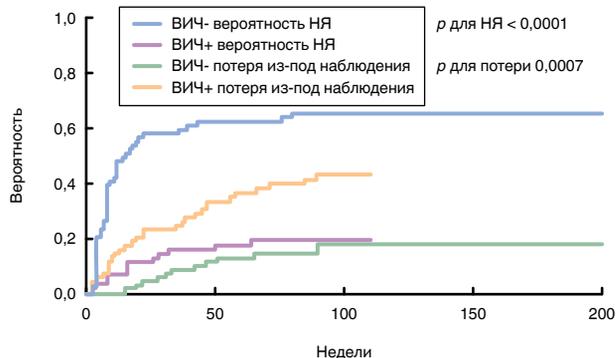
Исходы терапии в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ оказались статистически достоверно хуже, чем в группе МЛУ-ТБ ( $p = 0,002$ ). Эффективно законченный курс



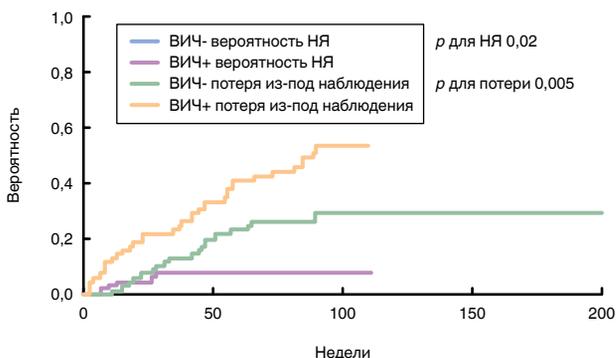
**Рис. 1.** Частота встречаемости и сроки возникновения анемии в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 1.** Frequency and timing of anemia development in the groups based on HIV status and concurrent events



**Рис. 2.** Частота встречаемости и сроки возникновения тромбоцитопении в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 2.** Frequency and timing of thrombocytopenia development in the groups based on HIV status and concurrent events



**Рис. 3.** Частота встречаемости и сроки возникновения эозинофилии в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 3.** Frequency and timing of eosinophilia development in the groups based on HIV status and concurrent events



**Рис. 4.** Частота встречаемости и сроки возникновения нейтропении в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 4.** Frequency and time of neutropenia development in the groups based on HIV status and concurrent events

был зарегистрирован лишь у 31 (44,9%) и 43 (62,3%) пациентов соответственно. Отличия в первую очередь были обусловлены большей частотой летальных исходов в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ – 22 (31,9%) пациента умерли за период лечения. В группе МЛУ-ТБ летальный исход был зарегистрирован у 7 (10,1%) человек. В то же время по приверженности терапии и выбыванию из-под наблюдения группы статистически не отличались. Прервали терапию 10 (14,5%) и 9 (13,0%) пациентов выбыли в другой регион аналогично 5 (7,2%) и 3 (4,3%) пациентам в группах соответственно. Неэффективный курс ПТТ даже чаще отмечался среди ВИЧ-негативных пациентов (группа МЛУ-ТБ) – 7 (10,1%) против 1 (1,4%) в группе ВИЧ-позитивных пациентов.

Также мы проанализировали взаимосвязь НЯ в ходе ПТТ и неблагоприятных исходов с коррекцией по ВИЧ-статусу пациента методом множественной логистической регрессии (табл. 3). К неблагоприятным исходам мы отнесли: неэффективный курс терапии, смерть и прерывание терапии. В группу благоприятных исходов отнесены: эффективно проведенный курс ПТТ и выбывание в другой регион

**Таблица 3. Связь исходов терапии с наличием НЯ и ВИЧ-инфекции. Метод логистической регрессии**

*Table 3. Association of therapy outcomes with AEs and HIV infection. Logistic regression method*

Показатель	В (SE)	95%-ный ДИ для exp В			Р
			Exp	Upper	
Константа	0,05 (0,25)		1,05		0,84
Отсутствие НЯ	1,20 (0,53)	1,16	3,30	9,33	0,025
Отсутствие ВИЧ-инфекции	-0,74 (0,355)	0,24	0,48	0,96	0,038

в случае отсутствия критериев неэффективности проводимой терапии. Отсутствие ВИЧ-инфекции статистически значимо снижало вероятность неблагоприятного исхода терапии почти в половину. При отсутствии же НЯ вероятность неблагоприятного исхода лечения достоверно повышалась в 3,3 раза. Данный, казалось бы, парадоксальный факт может быть связан с ранним наступлением неблагоприятных исходов терапии (смертью или прерыванием терапии), что уменьшает период выявления НЯ.

### Заключение

Общая частота НЯ при терапии МЛУ-ТБ была высокой (85,5%), в то же время этот показатель, как и частота большинства отдельных НЯ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, значимо не превышала таковую в группе ВИЧ-негативных лиц. Немаловажно, что развитие НЯ в процессе терапии не увеличивало риски неблагоприятных исходов лечения. Все это демонстрирует необходимость как можно более раннего подключения АРТ к лечению пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ.

В то же время в группе пациентов ВИЧ-и/МЛУ-ТБ достоверно чаще встречались НЯ со сто-

роны гематопоза – анемия, тромбоцитопения и нейтропения, что делает актуальным тщательный и, возможно, более частый мониторинг данных показателей. Число пациентов в группах было недостаточным для оценки взаимосвязи отдельных препаратов в схемах терапии и НЯ. Можно предполагать, что применение зидовудина и фосфазида было одним из факторов развития цитопенических реакций (анемии, тромбоцитопении, нейтропении). Эти препараты все реже применяются в качестве нуклеозидной основы АРТ, особенно среди пациентов с туберкулезом, однако, учитывая более широкое внедрение в практику линезолида в соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ [15], необходимость контроля гематологических показателей в данной группе пациентов остается актуальной.

Полученные результаты по исходам терапии МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией схожи с данными литературы [4]. По-видимому, большая доля летальных исходов в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ обусловлена как большей скоростью прогрессирования туберкулеза в случае неэффективности терапии, так и оппортунистическими инфекциями, большей вероятностью смерти от других причин (передозировка ПАВ, травмы, декомпенсация цирроза печени).

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на В. Н., Васи́льева И. А., Баты́ров Ф. А., Яровая Ж. Ю. Особенности течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни лёгких. - 2010. - № 3. - С. 23-27.
2. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. - 2020. - С. 121. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1).
3. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2014. - 34 с. Доступно по ссылке: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec4.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf)
4. Bisson G. P., Bastos M., Campbell J. R., Bang D., Brust J. C., Isaakadis P. et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. - 2020. - Vol. 396, № 10248. - P. 402-411.
5. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // *South African Med. J.* - 2014. - Vol. 104, № 1. - P. 24-26.

### REFERENCES

1. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A., Yarovaya Zh.Yu. The specific course of tuberculosis in the advanced stages of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 3, pp. 23-27. (In Russ.)
2. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. 2020, pp. 121. Available: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1).
3. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, 34 p. Available: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec4.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf)
4. Bisson G.P., Bastos M., Campbell J.R., Bang D., Brust J.C., Isaakadis P. et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10248, pp. 402-411.
5. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB. *South African Med. J.*, 2014, vol. 104, no. 1, pp. 24-26.

6. DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Corrected version 2.1 [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> (дата обращения: 24.06.2021).
7. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk // *Ann. Stat.* - 1988. - № 16. - P. 1141-1154.
8. hiv-druginteractions [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (дата обращения: 24.06.2021).
9. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 6, № 22. - P. 667-674.
10. Huerga H., Bastard M., Kamene M., Wanjala S., Arnold A., Ouchou N. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2017. - Vol. 3, № 21. - P. 314-319.
11. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadglign S., Kibret K.T., Glaziou P. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Shukla D., editor // *PLoS ONE*. - 2014. - Vol. 1, № 9. - e82235.
12. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 1, № 16. - P. 1-10.
13. Scrucca L., Santucci A., Aversa F. Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians // *Bone Marrow Transplantation*. - 2007. - Vol. 4, № 40. - P. 381-387.
14. Smith J.P., Gandhi N.R., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Johnson B.A. et al. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events // *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*. - 2020. - Vol. 1, № 83. - P. 47-55.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
16. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.
17. World Health Organisation End TB Strategy // *World Health Organisation*. - 2013. - Vol. 9, № 53. - P. 1689-1699.
18. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Therapeutics*. - 2016. - Vol. 2, № 23. - P. e521-530.
6. DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Corrected version 2.1 [Epub]. Available: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> (Accessed: 24.06.2021).
7. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann. Stat.*, 1988, no. 16, pp. 1141-1154.
8. hiv-druginteractions [Epub]. Available: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (Accessed: 24.06.2021).
9. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 6, no. 22, pp. 667-674.
10. Huerga H., Bastard M., Kamene M., Wanjala S., Arnold A., Ouchou N. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 3, no. 21, pp. 314-319.
11. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadglign S., Kibret K.T., Glaziou P. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Shukla D., editor. *PLoS ONE*, 2014, vol. 1, no. 9, pp. e82235.
12. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 1, no. 16, pp. 1-10.
13. Scrucca L., Santucci A., Aversa F. Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 2007, vol. 4, no. 40, pp. 381-387.
14. Smith J.P., Gandhi N.R., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Johnson B.A. et al. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2020, vol. 1, no. 83, pp. 47-55.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
16. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.
17. World Health Organisation End TB Strategy. *World Health Organization*. 2013, vol. 9, no. 53, pp. 1689-1699.
18. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Therapeutics*, 2016, vol. 2, no. 23, pp. e521-530.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.  
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.

**Дегтярева Светлана Юрьевна**

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами  
эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института.  
E-mail: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4447>

**Зими́на Вера Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии  
и фтизиатрии Медицинского института.  
E-mail: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

**Покровская Анастасия Вадимовна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии  
и фтизиатрии Медицинского института.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

RUDN University,  
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.  
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.

**Svetlana Yu. Degtyareva**

Assistant of Infectious Diseases Department with Training Courses  
in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4447>

**Vera N. Zimina**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious Diseases  
Department with Training Courses in Epidemiology and  
Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

**Anastasia V. Pokrovskaya**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of  
Infectious Diseases Department with Training Courses in  
Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.

*E-mail:* pokrovskaya\_av@mail.ru  
*Тел.:* 8 (495) 974-96-46  
*ORCID:* <https://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

**Волченков Григорий Васильевич**

ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной  
фтизиопульмонологической помощи»,  
главный врач.  
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63.  
*Тел.:* 8 (492) 242-50-92.  
*E-mail:* root@tubdisp.elcom.ru

*Email:* pokrovskaya\_av@mail.ru  
*Phone:* +7 (495) 974-96-46  
*ORCID:* <https://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

**Grigory V. Volchenkov**

Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary  
Care,  
Head Physician.  
63, Sudogodskoye Rd., Vladimir, 600023.  
*Phone:* +7 (492) 242-50-92.  
*Email:* root@tubdisp.elcom.ru

Поступила 28.04.2021

Submitted as of 28.04.2021



## Сравнение различных методов определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину

Т. В. УМПЕЛЕВА, Е. А. МАЗУРИНА, Д. В. ВАХРУШЕВА, Н. И. ЕРЕМЕЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сопоставление результатов тестирования чувствительности/устойчивости к рифампицину молекулярно-генетическими методами и фенотипическими тестами изолятов микобактерий туберкулеза, выделенных из клинического материала больных туберкулезом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 915 образцов ДНК *M. tuberculosis* и 426 культур. Используются генотипические тесты (ТВ-TEST (БИОЧИП-ИМБ, Россия), GenoType MTBDRplusV2) и фенотипические технологии (метод абсолютных концентраций, система Bactec MGIT 960, набор Sensititre Myco TB).

**Результаты.** Получен высокий процент (98,7%; ДИ 97,7-99,7%) подтверждения результатов молекулярно-генетического теста (ТВ-TEST) фенотипическим тестом (метод абсолютных концентраций). Показано, что в некоторых случаях система Bactec MGIT 960, а также метод абсолютных концентраций демонстрировали ложноотрицательные результаты устойчивости к рифампицину.

**Ключевые слова:** лекарственная устойчивость, мутации, ТВ-TEST, метод абсолютных концентраций

**Для цитирования:** Умпелева Т. В., Мазурин Е. А., Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И. Сравнение различных методов определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 41-48. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>

## Comparison of Different Methods for Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin

T. V. UMPELEVA, E. A. MAZURINA, D. V. VAKHRUSHEVA, N. I. EREMEEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, RF

ABSTRACT

**The objective:** to compare results of drug susceptibility testing to rifampicin by molecular genetic methods and phenotypic tests of *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained from clinical specimens of tuberculosis patients.

**Subjects and Methods.** 915 samples of *M. tuberculosis* DNA and 426 cultures were used in this study. Genotypic tests (TB-TEST (BIOCIP-IMB, Russia), GenoType MTBDRplusV2) and phenotypic technologies (absolute concentration method, Bactec MGIT 960 system, Sensititre Myco TB kit) were used.

**Results.** A high percentage (98.7%; CI 97.7-99.7%) of confirmation of the results of the molecular genetic test (TB-TEST) by the phenotypic test (absolute concentration method) was demonstrated. In some cases, the Bactec MGIT 960 system as well as the absolute concentration method were shown to produce false negative results of rifampicin resistance in some cases.

**Key words:** drug resistance, mutations, TB-TEST, absolute concentration method

**For citations:** Umpeleva T.V., Mazurina E.A., Vakhrusheva D.V., Eremeeva N.I. Comparison of different methods for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 41-48. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>

Для корреспонденции:

Умпелева Татьяна Валерьевна  
E-mail: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

Correspondence:

Tatiana V. Umpeleva  
Email: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

Механизм действия препарата рифампицина при туберкулезе заключается в его связывании с  $\beta$ -субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы (*rpoB*). Благодаря этому происходит прерывание транскрипции, что ведет к остановке синтеза белка и, как следствие, роста *M. tuberculosis* [15]. Устойчивость к рифампицину в подавляющем большинстве случаев обусловлена наличием мутаций в участке 426-452 кодонов (по номенклатуре *M. tuberculosis*) гена *rpoB* в области, определяющей устойчивость к рифампицину (RIF resistance-determining region – RRDR). Счи-

тается, что наиболее часто мутации, приводящие к устойчивости к рифампицину, возникают в кодонах 531, 526 и 516 – от 70 до 90% случаев [10]. В редких случаях резистентность может быть вызвана мутациями в других регионах этого гена [7, 13]. Доказано, что различные мутации в гене *rpoB* приводят к разным уровням устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину [16, 19, 20].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость МБТ к рифампицину традиционно определяли как тест-системами, основанными на полимеразной цепной реак-

ции (ПЦР) (Cepheid Xpert MTB/RIF, Hain GenoType MTBDRplus), так и фенотипическим методом, с использованием технологии Bactec MGIT. Однако в 2018 г. в качестве референсного метода тестирования лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину было предложено секвенирование всего гена *rpoB* (а не только RRDR-региона), а также отмечено, что технология Bactec MGIT может давать ненадежные данные для некоторых изолятов [18].

В России, согласно федеральным клиническим рекомендациям [5], помимо тестов, рекомендованных ВОЗ, для определения устойчивости к рифампицину широко используют метод абсолютных концентраций, а также молекулярно-генетические тесты – ТБ-ТЕСТ «БИОЧИП-ИМБ» (гибридизационная технология) и Амплитуб-МЛУ-РВ «НПК Синтол» (ПЦР в режиме реального времени).

Таким образом, наличие различных технологий определения чувствительности/устойчивости МБТ к рифампицину и существующие расхождения результатов, полученных с использованием этих технологий, оставляют актуальным вопрос комплексной оценки их использования и клинической интерпретации.

Цель исследования: сопоставление результатов тестирования чувствительности/устойчивости к рифампицину молекулярно-генетическими методами и фенотипическими тестами изолятов МБТ, выделенных из клинического материала больных туберкулезом.

### Материалы и методы

Для исследования использовали диагностический материал (мокрота, промывные воды бронхов, операционный материал (ткань легкого, костная ткань) и другие виды биоматериала), полученный от больных туберкулезом, проходивших лечение в течение 2016-2020 гг. в стационаре Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. По назначению лечащих врачей выполнялось комплексное исследование проб молекулярно-генетическими и культуральными или только культуральными методами. В исследование включено 915 образцов с 18 территорий РФ: Свердловская область – 553, Ханты-Мансийский автономный округ – 75, Курганская область – 56, Ямало-Ненецкий автономный округ – 55, Пермский край – 43, Челябинская область – 39, Тюменская область – 23, Республика Башкортостан – 18, Оренбургская область – 18, Кемеровская область – 11, Республика Татарстан – 6, Удмуртская Республика – 5, Красноярский край – 4, Саратовская область – 3, Забайкальский край – 2, Кировская область – 1, Новосибирская область – 2, Алтайский край – 1.

Выделение ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* проводили с использованием набора Амплитуб-РВ «НПК Синтол».

Спектр мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, определяли с помощью тест-системы ТБ-ТЕСТ (БИОЧИП-ИМБ, Россия) [2]. Данный метод анализа позволяет одновременно устанавливать генотип эндемичных для РФ штаммов МБТ (Beijing, Beijing B0/W148, Haarlem, LAM и Ural) и выявлять 116 мутаций, ассоциированных с устойчивостью к различным противотуберкулезным препаратам, в том числе рифампицину, в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis* и *embB*. Анализ основан на амплификации 17 фрагментов генома с последующей гибридизацией на микрочипе [22]. Анализ результатов проводили с использованием программного продукта ImaGeWare, который автоматически анализирует результаты гибридизации на биочипе и выдает ответ в виде наличия или отсутствия мутации (аминокислотной замены) в определенных участках генома МБТ.

Посев деконтаминированного осадка диагностического материала выполняли на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена и жидкую – Миддлбрука 7Н9 для культивирования в автоматизированной системе Bactec MGIT 960. Фенотипическую чувствительность изолятов МБТ к рифампицину определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена (критическая концентрация – 40 мг/л).

При расхождении результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестов (рис.) дополнительно проводили исследования с использованием молекулярно-генетических технологий GenoType MTBDRplusV2 (Hain lifescience, Германия) и Амплитуб-МЛУ-РВ (НПК Синтол, Россия) и фенотипическими технологиями, а именно: методом пропорций в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson) (концентрация рифампицина 1 мг/л) и методом, основанным на определении минимальных ингибирующих концентраций (МИК) в ходе серийных микроразведений на планшетах MYCOTBI в бактериологической тест-системе Sensititre Myco TB (Thermo Scientific) согласно инструкциям производителей.

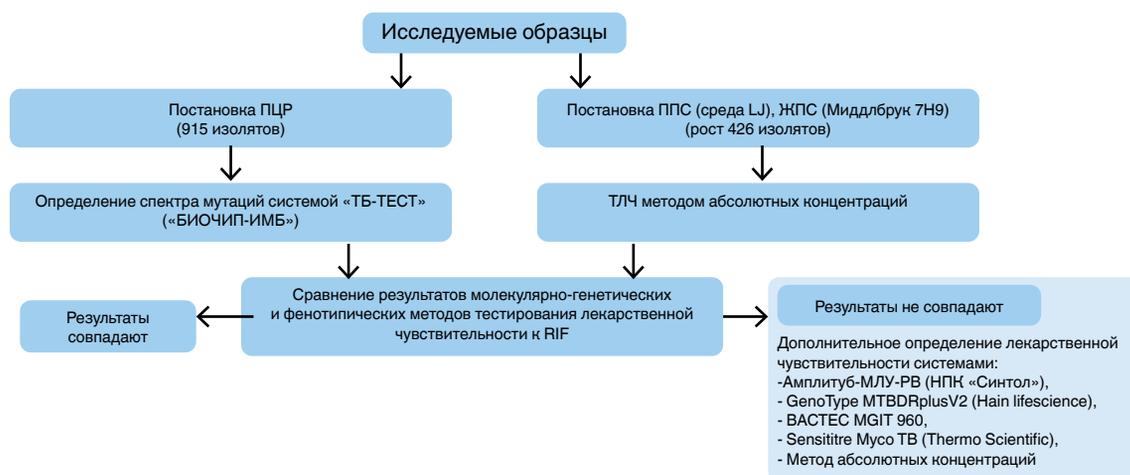
В случае получения от одного пациента нескольких образцов ДНК МБТ в анализ включали результаты исследования только первого образца.

Статистическую обработку результатов (расчет 95%-ного доверительного интервала для доли) проводили с использованием программы BioStat LE 7.3.0.

### Результаты исследования

Из 915 образцов ДНК *Mycobacterium tuberculosis* в 793 (86,6%; ДИ 84,4-88,8%) были выявлены мутации в гене *rpoB*, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (табл. 1). Выявлен 21 вариант мутаций, 8 из которых были сочетанными.

В подавляющем большинстве образцов была выявлена замена *rpoB*Ser531→Leu: в 683 (74,6%; ДИ 71,6-77,6% от всех образцов с мутациями) случа-



**Рис.** Дизайн исследования

**Fig.** Design of the study

ях это была единичная замена, в 4 (0,4%) образцах она встретилась в сочетании с другими заменами. В кодоне 526 мутации выявлены в 50 (6,3%; ДИ 4,6-8,0%) образцах, при этом в данном кодоне обна-

ружено наибольшее разнообразие замен – 6. Среди комбинаций мутаций наиболее часто встречалось сочетание *rpoB*Asp516→Gly, *rpoB*Leu511→Pro – в 12 (1,5% ДИ 0,7-2,3%) образцах.

**Таблица 1.** Спектр мутаций в ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, и результаты фенотипического исследования чувствительности изолятов МБТ

**Table 1.** Mutation spectrum in DNA of *Mycobacterium tuberculosis* associated with resistance to rifampicin and results of phenotypic drug susceptibility tests of MTB isolates

Показатели	Генетический тест (ТБ-ТЕСТ)								Фенотипический тест (метод абсолютных концентраций)		
	число образцов	%	Beijing	BeijingB0	Haarlem	LAM	Ural	не определен	нет роста	RIF R	RIF S
Leu511→Pro	6	0,8	2	2	0	0	1	1	6	0	0
Asn513→Leu	2	0,3	2	0	0	0	0	0	2	0	0
Asp516→Tyr	12	1,5	12	0	0	0	0	0	8	2	2
Asp516→Val	10	1,3	1	1	1	4	2	1	4	6	0
His526→Leu	22	2,8	17	2	1	2	0	0	14	6	2
His526→Asn	17	2,1	11	5	0	0	0	1	13	4	0
His526→Tyr	5	0,6	3	1	0	0	0	1	5	0	0
His526→Asp	3	0,4	2	1	0	0	0	0	2	1	0
His526→Arg	2	0,3	2	0	0	0	0	0	2	0	0
His526→Val	1	0,1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Ser531→Leu	683	86,1	187	451	3	10	12	20	328	355	0
Ser531→Trp	1	0,1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Leu533→Pro	9	1,1	3	5	0	1	0	0	8	1	0
Asp516→Gly, Leu511→Pro	12	1,5	11	1	0	0	0	0	4	8	0
Ser531→Leu, Leu533→Pro	2	0,3	0	2	0	0	0	0	2	0	0
Leu511→Pro, Asn513→Gly	1	0,1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Leu511→Pro, His526→Gln	1	0,1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Leu533→Pro, His526→Asn	1	0,1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Ser512→Thr, Leu511→Pro	1	0,1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Ser531→Leu, Asn513→Gly	1	0,1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Ser531→Leu, Asp516→Gly	1	0,1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Общее количество RIF <sup>R</sup> образцов	793	100,0	255	476	5	17	15	25	402	387	4
<i>rpoB</i> Wild Type	122	13,33	57	22	4	10	7	22	87	7	28
Общее количество образцов	915	100	312	498	9	27	22	47	489	394	32

**Примечание:** RIF R – устойчивые к рифампицину образцы; RIF S – чувствительные к рифампицину образцы

Согласно результатам генотипирования, 745 (81,4%; ДИ 78,9-83,9%) образцов отнесены к генетической линии Beijing, при этом более половины из всех образцов – 463 (54,4%; ДИ 51,2-57,6%) – принадлежали кластеру BeijingB0. Доля генотипов Haarlem, LAM, Ural составила 7 (0,8%), 21 (2,3%) и 19 (2,1%) соответственно. Для 43 (4,7%) образцов генотип не определен.

Спектр преобладающих в нашей выборке мутаций согласуется с данными о наиболее распространенных на территории РФ мутациях, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину [14]. Аминокислотная замена Ser→Leu в 531-м кодоне демонстрирует абсолютное доминирование среди изолятов выборки, что согласуется с данными о высокой вероятности возникновения этой мутации в геноме МБТ [3, 10, 11]. Данная замена выявлена у МБТ всех генотипов, однако в большинстве случаев – 451 (66,0%) – это был кластер Beijing B0.

В ходе исследования обнаружено 20 изолятов, несущих сочетанные мутации в RRDR. Наиболее распространенный вариант сочетания: Asp→Gly в 516-м кодоне и Leu→Pro в 511-м кодоне. Интересно, что в 6 из 8 представленных вариантов сочетаний встречались мутации, которые не зафиксированы вне сочетаний (Ser512→Thr, Asn513→Gly, Asp516→Gly, His526→Gln), что косвенно может указывать на их компенсаторное значение [1, 8].

При посеве на питательные среды получить культуру возбудителя туберкулеза и определить ее лекарственную чувствительность удалось для 426 (46,5%) образцов. Сопоставление результатов определения чувствительности МБТ к рифампицину молекулярно-генетически (ТБ-ТЕСТ) и фенотипически (метод абсолютных концентраций) показало высокий уровень согласованности. Для 387 (98,7%; ДИ 97,7-99,7%) изолятов наличие мутаций сопровождалось фенотипической устойчивостью.

Для 4 изолятов показана фенотипическая чувствительность, несмотря на наличие мутаций, ведущих к аминокислотной замене в RRDR: His526→Leu (2 образца) и Asp516→Tyr (2 образца). Для этих изолятов повторно проведены: молекулярно-генетическое исследование тест-системой

ТБ-ТЕСТ и фенотипические тесты для определения чувствительности МБТ к рифампицину методом абсолютных концентраций; в бактериологической тест-системе Sensititre Myco TB (Thermo Scientific) и в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson). Результаты представлены в табл. 2.

Повторное исследование с помощью ТБ-ТЕСТ подтвердило наличие мутаций, однако результаты разных фенотипических тестов оказались различными. Исследование методом абсолютных концентраций подтвердило чувствительность одного изолята, содержащего мутацию Asp516→Tyr, а у 3 изолятов наблюдался рост колониеобразующих единиц в пробирке с препаратом, однако интенсивность роста была на 70% меньше, чем интенсивность роста в контрольной пробирке без препарата. Результаты определения чувствительности изолятов МБТ к рифампицину методом пропорций в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 позволили установить чувствительность для всех 4 исследованных изолятов, в то время как результаты, полученные с помощью тест-системы Sensititre Myco TB, позволили выявить устойчивость для этих изолятов, при этом значения МИК у них варьировали от 2 до 8 мг/л (КК для этого препарата в технологии Sensititre Myco TB – 1 мг/л).

По классификации ВОЗ, мутация Asp516→Tyr ассоциирована с умеренным уровнем резистентности к рифампицину, а замена His526→Leu должна вызывать высокий уровень устойчивости к препарату [17]. Только исследование фенотипической чувствительности с помощью тест-системы Sensititre Myco TB позволило определить наличие устойчивости у всех этих изолятов. Необходимо отметить, что имеется значительное количество публикаций, подтверждающих высокий уровень согласованности результатов, полученных с помощью тест-системы Sensititre Myco TB, с золотым стандартом тестирования лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* – методом пропорций на среде Миддлбрука 7H10 [6, 9, 21].

В работе 2013 г. L. Rigouts et al. указывает на то, что в определенных случаях система Bactec MGIT 960 способна упускать устойчивость к рифампи-

**Таблица 2. Результаты определения фенотипической чувствительности изолятов МБТ, имеющих мутации в гене *rpoB*, к рифампицину**

**Table 2. Results of phenotypic susceptibility testing to rifampicin of MTB isolates with mutations in the *rpoB* gene**

Код изолята	Генотип ТБ-Тест	Метод абсолютных концентраций (40 мг/л)	Sensititre MycoTB МИК мг/л (интерпретация)	Bactec MGIT 960 (1 мг/л)
2898	rpoB_Asp516→Tyr	R*	8 (R)	S
2982	rpoB_Asp516→Tyr	S	2 (R)	S
4934	rpoB_His526→Leu	R*	4 (R)	S
7687	rpoB_His526→Leu	R*	2(R)	S
3445	WT	R*	0,5(S)	S

**Примечание:** \* – слабый рост, но более 20 колониеобразующих единиц (интенсивность роста на ПС с RIF на 70% меньше, чем на ПС без RIF); R – устойчивость, S – чувствительность

цину, обусловленную некоторыми мутациями. Успешность выявления устойчивости зависит от аминокислотной замены [12]. Это справедливо для аминокислотных замен в 516-м и 526-м кодонах, вызывавших несогласованность результатов в нашем исследовании. Аналогичные данные о сохранении фенотипической чувствительности, тестируемой на автоматизированной системе Bactec MGIT 960, при наличии мутации Asp516→Tyr опубликованы в работе Е. Ю. Носовой и др. [4].

Кроме того, стоит обратить внимание на генетические особенности указанных 4 изолятов (табл. 3). Во всех случаях они принадлежали к генетической линии Beijing и содержали мутации, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду (ген *katG*). У 3 изолятов выявлены замены, ассоциированные с устойчивостью к этамбутолу (ген *embB*) и аминокликозидам (ген *eis*), в 2 случаях – к фторхинолонам (ген *gyrA*). При получении противоречивых результатов в отношении устойчивости к рифампицину такой набор генетических особенностей может свидетельствовать в пользу устойчивости изолята к рифампицину.

Следует отметить, что в случае с самой распространенной заменой *rpoB*Ser531→Leu все 355 изолятов показали фенотипическую устойчивость по результатам метода абсолютных концентраций.

Для 122 (13,4%; ДИ 11,2-15,6%) из 915 изолятов при проведении молекулярно-генетического анализа с помощью системы ТБ-ТЕСТ ген *rpoB* был определен как ген «дикого» типа, т. е. не содержащий мутаций (WT). Рост культур микобактерий на питательных средах был получен для 35 (28,9%) образцов. Последующее проведение теста лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций подтвердило чувствительность к рифампицину 28 изолятов МБТ, а 7 оказались устойчивыми к препарату. Для уточнения результатов проведен повторный молекулярно-генетический анализ этих 7 изолятов тест-системами Амплитуб-МЛУ-РВ и GenoType MTBDRplusV2.

Тестирование системой Амплитуб-МЛУ-РВ показало результаты, согласующиеся с результатами ТБ-ТЕСТ: для всех образцов мутации устойчивости к рифампицину не обнаружены. По результатам гибридации на стрипе GenoType MTBDRplusV2

у 5 изолятов обнаружены мутации в области кодонов 514-515, у одного образца найдена замена в 522-м кодоне и у одного изолята мутаций не выявлено. Замены в 514-м и 515-м кодонах не включены в набор ТБ-ТЕСТ, а в 522-м кодоне данным набором выявляется только замена Ser→Leu, по этой причине мы увидели расхождения. Согласно единому каталогу мутаций, опубликованному ВОЗ в 2021 г., данные мутации встречаются в популяциях достаточно редко, но они, как доказано, ассоциированы с устойчивостью МБТ к рифампицину [17].

Для 6 изолятов, у которых обнаружены мутации, проанализировали наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам, аминокликозидам, и определили генотип. Пять изолятов с заменами в области кодонов 514-515 принадлежали к генотипу Beijing B0 и содержали мутации, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду [*katG*Ser315→Thr(1)] и аминокликозидам (*eis\_a10g*), в 3 случаях из 5 также выявлены замены, обуславливающие устойчивость к фторхинолонам (табл. 4). Таким образом, при проведении исследований методом ТБ-ТЕСТ стоит с осторожностью интерпретировать результат об отсутствии мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, при выявлении у образца генотипа Beijing B0 и наличия мутаций, ассоциированных с устойчивостью к другим препаратам.

Для изолята (№ 3445), у которого не удалось обнаружить мутации, повторно провели тестирование фенотипической чувствительности методом абсолютных концентраций, а также с помощью тест-системы Sensititre Мусо ТВ и автоматизированной системы Bactec MGIT 960 (табл. 2). Фенотипическая резистентность к рифампицину выявлена только методом абсолютных концентраций, при этом на питательной среде с препаратом наблюдался более слабый рост (на 70% меньше), нежели в пробирке с контролем, в то время как две другие тест-системы определили культуру как чувствительную.

### Заключение

Тестирование лекарственной чувствительности МБТ к рифампицину имеет критическое значение

**Таблица 3.** Спектр мутаций в генах, ассоциированных с резистентностью к противотуберкулезным препаратам, у изолятов МБТ, имеющих расхождения в результатах тестирования лекарственной чувствительности к рифампицину, молекулярно-генетическими и фенотипическими методами

**Table 3.** Mutation spectrum in genes associated with resistance to anti-tuberculosis drugs in MTB isolates with discrepancies in the results of drug susceptibility testing to rifampicin by molecular genetic and phenotypic methods

Код изолята	ТБ-ТЕСТ					
	<i>rpoB</i>	<i>katG</i>	<i>gyrA</i>	<i>eis</i>	<i>embB</i>	генотип
2898	Asp516→Tyr	Ser315→Thr(1)	Asp94→Gly, Ser95→Thr	c14t	Met306→Val	Beijing
2982	Asp516→Tyr	Ser315→Thr(1)	wt	wt	wt	Beijing
4934	His526→Leu	Ser315→Thr(1)	Asp94→Gly, Ser95→Thr	g37t	Gln497→Arg	Beijing
7687	His526→Leu	Ser315→Thr(1)	wt	g37t	Gln497→Arg	Beijing

**Таблица 4.** Сопоставление результатов тестирования лекарственной чувствительности изолятов МБТ, полученных молекулярно-генетическими тестами ТБ-ТЕСТ, Амплитуб-МЛУ-РВ и GenoType MTBDRplusV2, с фенотипическим методом абсолютных концентраций

**Table 4.** Comparison of results of drug susceptibility testing of MTB isolates by molecular genetic tests of TB-TEST, Amplitube-MDR-RV and GenoType MTBDRplusV2 with the phenotypic method of absolute concentrations

Код изолята	ТБ-ТЕСТ						Амплитуб-МЛУ-РВ	GenoType MTBDRplusV2		Метод абсолютных концентраций (40 мг/л)
	<i>rpoB</i>	<i>katG</i>	<i>gyrA</i>	<i>eis</i>	<i>embB</i>	генотип	<i>rpoB</i>	<i>rpoB</i>	<i>katG</i>	
5655	wt	Ser315→Thr(1)	wt	g10a	wt	BeijingB0	wt	514-515 кодоны	Ser315→Thr(1)	R
7772	wt	Ser315→Thr(1)	wt	g10a	wt	BeijingB0	wt	514-515 кодоны	Ser315→Thr(1)	R
6225	wt	Ser315→Thr(1)	Ala90→Val	g10a	wt	BeijingB0	wt	514-515 кодоны	Ser315→Thr(1)	R
1241	wt	Ser315→Thr(1)	Ala90→Val	g10a	wt	BeijingB0	wt	514-515 кодоны	Ser315→Thr(1)	R
2566	wt	Ser315→Thr(1)	Asp94→Ala, Ser95→Thr	g10a	wt	BeijingB0	wt	514-515 кодоны	Ser315→Thr(1)	R
5632	wt	Ser315→Thr(1)	wt	wt	Met306→Ile(1)	LAM	wt	522 кодон	Ser315→Thr(1)	R

для клинической практики, так как определяет терапевтическую стратегию лечения пациентов (назначение режима химиотерапии). Несмотря на наличие одобренных ВОЗ методов определения лекарственной чувствительности МБТ к этому препарату, в рутинной практике лабораторий до сих пор существует вероятность получения недостоверных данных. Это утверждение относится как к фенотипическим, так и к молекулярно-генетическим методам тестирования.

Наши исследования подтвердили, что система Bactec MGIT 960, имеющая высокий уровень валидации, как и широко используемый в России метод абсолютных концентраций, в отдельных случаях могут демонстрировать ложноотрицательные результаты тестирования резистентности МБТ к рифампицину [4, 12]. Возможно, предложенная ВОЗ коррекция значения критической концентрации рифампицина для Bactec MGIT с 1 на 0,5 мг/л позволит снизить вероятность таких событий.

Согласно полученным нами данным, использование метода, основанного на определении минимальных ингибирующих концентраций в ходе серийных разведений, для тестирования изолятов МБТ, имеющих редко встречающиеся мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, позволяет получать более достоверные результаты. В связи с тем, что набор мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, включенный в тест-системы разных производителей, отличается, при получении сомнительных результатов определения устойчивости МБТ к рифампицину целесообразно комплексное использование нескольких тест-систем.

Накопленные разными исследователями данные о различиях в результатах генотипического и фенотипического тестирования чувствительности/устойчивости МБТ к рифампицину свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в этом направлении для выработки консенсуса об оптимальных методах оценки чувствительности МБТ к этому препарату.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Андриевская И. Ю., Киселева Е. А., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Влияние мутаций, связанных с устойчивостью к рифампицину, на «фитнес» штаммов *M. tuberculosis* // Туб. и социально-значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 33-37.
2. Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В. Опыт применения технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) в диагностическом алгоритме // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 29-35.
3. Исакова А. И., Носова Е. Ю., Гармаш Ю. Ю., Богданов К. А., Трусов В. Н., Сафонова С. Г. Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике туберкулеза при исследовании операционного материала // Туб. и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 1. – С. 12-19.

#### REFERENCES

1. Andreevskaya S.N., Andrievskaya I.Yu., Kiseleva E.A., Larionova E.E., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. The effect of mutations associated with resistance to rifampicin on the fitness of *M. tuberculosis* strains. *Tub. I Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 2, pp. 33-37. (In Russ.)
2. Vakhrusheva D.V., Ereemeeva N.I., Umpeleva T.V., Belousova K.V. Experience of using TB-TEST technology (BIOCHIP-IMB, Russia) within the diagnostic algorithm. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 29-35. (In Russ.)
3. Isakova A.I., Nosova E.Yu., Garmash Yu.Yu., Bogdanov K.A., Trusov V.N., Safonova S.G. Modern molecular genetic technologies in the diagnosis of tuberculosis when testing surgical specimens. *Tub. I Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 1, pp. 12-19. (In Russ.)

4. Носова Е. Ю., Хахалина А. А., Галкина К. Ю., Краснова М. А., Крылова Л. Ю., Сафонова С. Г. Определение множественной и широкой лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* с помощью различных молекулярных тестсистем и ВАСТЕСТМ MGIT™ 960 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 11-17.
5. Черноусова Л. Н., Севастьянова Е. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Попов С. А. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – 2014.
6. Abuali M. M., Katariwala R., LaBombardi V. J. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – № 31 (5). – P. 835–839.
7. Campbell E. A., Korzhveva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A., Darst S. A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase // Cell. – 2001. – № 104 (6). – P. 901-912.
8. Di A., Levin B. R. The biological cost of antibiotic resistance // Curr. Opin. Microbiol. – 1999. – № 2. – P. 489-493.
9. Hall L., Jude K. P., Clark S. L., Dionne K., Merson R., Boyer A., Parrish N. M., Wengenack N. L. Evaluation of the sensititre MycoTB plate for susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis complex* against first- and second-line agents // J. Clin. Microbiol. – 2012. – № 50 (11). – P. 3732-3734.
10. Mokrousov I., Otten T., Vyshnevskiy B., Narvskaya O. Allele-specific rpoB PCR assays for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in sputum smears // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – № 47 (7). – P. 2231-2235.
11. Morlock G. P., Plikaytis B. B., Crawford J. T. Characterization of spontaneous, in vitro-selected, rifampin-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – № 44 (12). – P. 3298-3301.
12. Rigouts L., Gumusboga M., De Rijk W. B., Nduwamahoro E., Uwizeye C., De Jong B., Van Deun A. Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for *Mycobacterium tuberculosis* isolates with specific rpoB mutations // J. Clin. Microbiol. – 2013. – № 51 (8). – P. 2641-2645.
13. Siu G. K. H., Zhang Y., Lau T. C. K., Lau R. W. T., Ho P. L., Yew W. W., Tsui S. K. W., Cheng V. C. C., Yuen K. Y., Yam W. C. Mutations outside the rifampicin resistance-determining region associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – № 66 (4). – P. 730-733.
14. Toungousova O. S., Sandven P., Mariandyshv A. O., Nizovtseva N. I., Bjune G., Caugant D. A. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia // J. Clin. Microbiol. – 2002. – № 40 (6). – P. 1930-1937.
15. Wehrli W. Rifampin: Mechanisms of action and resistance // Rev. Infect. Dis. – 1983. – № 5 (3). – P. S407–S411.
16. Williams D. L., Spring L., Collins L., Miller L. P., Heifets L. B., Gangadharam P. R. J., Gillis T. P. Contribution of rpoB mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. – 1998. – № 42 (7). – P. 1853-1857.
17. World Health Organization, Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis complex* and their association with drug resistance. – 2021.
18. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – 2018.
19. World Health Organization, Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). – 2021. 4, 38-44.
20. Yang B., Koga H., Ohno H., Ogawa K., Fukuda M., Hirakata Y., Maesaki S., Tomono K., Tashiro T., Kohno S. Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and rpoB mutations of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – № 42 (5). – P. 621-628.
21. Yu, X., Ma, Y. F., Jiang, G. L., Chen, S. T., Wang, G. R., Huang, H. R. Sensititre® MYCOTB MIC plate for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis complex* isolates // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – № 20 (3). – P. 32-334.
22. Zimenkov D. V., Kulagina E. V., Antonova O. V., Zhuravlev V. Y., Gryadunov D. A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – № 71 (6). – P. 1520-1531.
4. Nosova E.Yu., Khakhalina A.A., Galkina K.Yu., Krasnova M.A., Krylova I.Yu., Safonova S.G. Diagnosis multiple and extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* using various molecular test systems and ВАСТЕСТМ MGIT™ 960. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 11-17. (In Russ.)
5. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Popov S.A. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. 2014.
6. Abuali M.M., Katariwala R., LaBombardi V.J. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2011, no. 31 (5), pp. 835-839.
7. Campbell E.A., Korzhveva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A., Darst S.A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 2001, no. 104 (6), pp. 901-912.
8. Di A., Levin B.R. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.*, 1999, no. 2, pp. 489-493.
9. Hall L., Jude K.P., Clark S.L., Dionne K., Merson R., Boyer A., Parrish N.M., Wengenack N.L. Evaluation of the sensititre MycoTB plate for susceptibility testing of the *Mycobacterium tuberculosis complex* against first- and second-line agents. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, no. 50 (11), pp. 3732-3734.
10. Mokrousov I., Otten T., Vyshnevskiy B., Narvskaya O. Allele-specific rpoB PCR assays for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in sputum smears. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, no. 47 (7), pp. 2231-2235.
11. Morlock G.P., Plikaytis B.B., Crawford J.T. Characterization of spontaneous, in vitro-selected, rifampin-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, no. 44 (12), pp. 3298-3301.
12. Rigouts L., Gumusboga M., De Rijk W.B., Nduwamahoro E., Uwizeye C., De Jong B., Van Deun A. Rifampin resistance missed in automated liquid culture system for *Mycobacterium tuberculosis* isolates with specific rpoB mutations. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, no. 51 (8), pp. 2641-2645.
13. Siu G.K.H., Zhang Y., Lau T.C.K., Lau R.W.T., Ho P.L., Yew W.W., Tsui S.K.W., Cheng V.C.C., Yuen K.Y., Yam W.C. Mutations outside the rifampicin resistance-determining region associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011, no. 66 (4), pp. 730-733.
14. Toungousova O.S., Sandven P., Mariandyshv A.O., Nizovtseva N.I., Bjune G., Caugant D.A. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, no. 40 (6), pp. 1930-1937.
15. Wehrli W. Rifampin: Mechanisms of action and resistance. *Rev. Infect. Dis.*, 1983, no. 5 (3), pp. S407–S411.
16. Williams D.L., Spring L., Collins L., Miller L.P., Heifets L.B., Gangadharam P.R.J., Gillis T.P. Contribution of rpoB mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, no. 42 (7), pp. 1853-1857.
17. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis complex* and their association with drug resistance. 2021.
18. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. 2018.
19. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). 2021, 4, 38-44.
20. Yang B., Koga H., Ohno H., Ogawa K., Fukuda M., Hirakata Y., Maesaki S., Tomono K., Tashiro T., Kohno S. Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and rpoB mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, no. 42 (5), pp. 621-628.
21. Yu, X., Ma, Y.F., Jiang, G.L., Chen, S.T., Wang, G.R., Huang, H.R. Sensititre® MYCOTB MIC plate for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis complex* isolates. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, no. 20 (3), pp. 32-334.
22. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Zhuravlev V.Y., Gryadunov D.A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2009, no. 71 (6), pp. 1520-1531.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
620039, г. Екатеринбург, 22 Парксъезда, д. 50.

**Умпелева Татьяна Валерьевна**

ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований.  
E-mail: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

**Мазурина Елена Александровна**

лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований.  
E-mail: [l.mazurina2011@ya.ru](mailto:l.mazurina2011@ya.ru)

**Вахрушева Диана Владимировна**

заведующая научно-исследовательским отделом микробиологии и доклинических исследований.  
E-mail: [vakhrusheva@urniif.ru](mailto:vakhrusheva@urniif.ru)

**Еремеева Наталья Ивановна**

ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований.  
E-mail: [eremeevani@ya.ru](mailto:eremeevani@ya.ru)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
50, XXII Parts "ezda St.,  
Yekaterinburg, 620039.

**Tatiana V. Umpeleva**

Leading Researcher of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies.  
Email: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

**Elena A. Mazurina**

Laboratory Researcher of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies.  
Email: [l.mazurina2011@ya.ru](mailto:l.mazurina2011@ya.ru)

**Diana V. Vakhrusheva**

Head of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies.  
Email: [vakhrusheva@urniif.ru](mailto:vakhrusheva@urniif.ru)

**Natalya I. Eremeeva**

Leading Researcher of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies.  
Email: [eremeevani@ya.ru](mailto:eremeevani@ya.ru)

Поступила 2.10.2021

Submitted as of 2.10.2021



## Лечение микобактериоза с деструкцией легких применением длительной установки эндобронхиального клапана

О. В. ЛОВАЧЕВА, А. Е. РУССКИХ, А. Н. ГРАЧЕВА, А. Е. ПАНОВА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Описан случай эффективного лечения фиброкавернозной формы микобактериоза легких с помощью установки эндобронхиального клапана (клапанной бронхоблокации).

**Материалы и методы.** У мужчины 66 лет диагностирована фиброкавернозная форма микобактериоза легких. Возбудитель идентифицирован как *M. chelonae*. Продолжительность заболевания на момент установки диагноза – 12 мес., продолжительность лечения в результате ошибочного диагноза туберкулеза – 6,5 мес., продолжительность медикаментозного лечения микобактериоза – 11 мес., после возникновения нежелательной реакции в виде постоянного шума в ушах пациент самостоятельно прекратил прием препаратов. Продолжительность отсутствия лечения микобактериоза препаратами до установки эндобронхиального клапана – 24 мес.

**Результат.** Излечение микобактериоза с заживлением полости деструкции было достигнуто после установки эндобронхиального клапана. Длительность нахождения эндобронхиального клапана в бронхе – 22 мес. В этот период и после удаления эндобронхиального клапана пациент препараты не принимал, вел активный образ жизни, наблюдался амбулаторно.

**Ключевые слова:** микобактериоз легких, полость деструкции, эндобронхиальный клапан, клапанная бронхоблокация

**Для цитирования:** Ловачева О. В., Русских А. Е., Грачева А. Н., Панова А. Е., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Лечение микобактериоза с деструкцией легких применением длительной установки эндобронхиального клапана // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 49-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-49-54>

## Treatment of Mycobacteriosis with Lung Destruction Using Long-Term Endobronchial Valve Implantation

O. V. LOVACHEVA, A. E. RUSSKIKH, A. N. GRACHEVA, A. E. PANOVA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, RF

ABSTRACT

The article describes a case of effective treatment of fibrous cavernous pulmonary mycobacteriosis with the implantation of the endobronchial valve (valve bronchial block).

**Subjects and Methods.** A 66-year-old man was diagnosed with fibrous cavernous pulmonary mycobacteriosis. *M. chelonae* was detected as a causative agent of the disease. At the time of diagnosis, the disease lasted for 12 months, the duration of treatment due to the erroneous diagnosis of tuberculosis made 6.5 months, the drug therapy of mycobacteriosis lasted for 11 months, and after development of the adverse event in the form of constant tinnitus, the patient interrupted the drug therapy. The patient received no drug therapy for 24 months before the implantation of the endobronchial valve.

**Result.** The cure of mycobacteriosis and cavity healing were achieved after the implantation of the endobronchial valve. The endobronchial valve remained in the bronchus for 22 months. During this period and after the removal of the endobronchial valve, the patient did not take any medications, lived an active life and was managed on an outpatient basis.

**Key words:** pulmonary mycobacteriosis, cavity, endobronchial valve, valve bronchial blocking

**For citations:** Lovacheva O.V., Russkikh A.E., Gracheva A.N., Panova A.E., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Treatment of mycobacteriosis with lung destruction using long-term endobronchial valve implantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 49-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-49-54>

Для корреспонденции:

Ловачева Ольга Викторовна  
E-mail: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru)

Correspondence:

Olga V. Lovacheva  
Email: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru)

Сходство клинической и рентгенологической картины легочных форм микобактериоза и туберкулеза – причина сложной дифференциальной диагностики. Благодаря развитию и совершенствованию методов лабораторной диагностики заболевания легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), выявляются все чаще. В связи с вариабельностью спектра лекарственной чувствительности у различных видов НТМБ ла-

бораторная идентификация возбудителя является основополагающей для выбора схемы химиотерапии и определения тактики лечения пациентов с микобактериозами [1]. Химиотерапия легочного микобактериоза является до сих пор сложной задачей по ряду причин: относительная резистентность НТМБ к имеющимся препаратам, трудности длительного лечения несколькими препаратами, невозможность соблюдения назначенного лече-

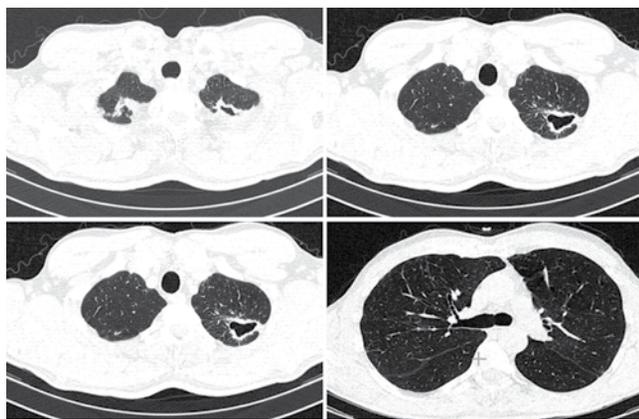
ния из-за непереносимости, токсичности и/или лекарственного взаимодействия [5]. Химиотерапия должна продолжаться не менее 12 мес. (для большинства видов НТМБ) с момента конверсии мокроты, подтвержденной культуральным методом [2]. Рекомендуются режимы терапии включают несколько антибактериальных препаратов, каждый из которых может быть причиной развития нежелательных реакций у пациента, что требует постоянного мониторинга показателей токсичности [3, 5]. Только пациенты с относительно хорошей переносимостью терапии и высокой приверженностью к лечению способны полностью пройти весь необходимый курс лечения. В некоторых случаях при непереносимости антибактериальной терапии может применяться хирургическое лечение, однако резекционные вмешательства связаны с достаточно высоким риском осложнений [4]. Перспективной методикой в лечении деструктивных форм легочного микобактериоза является коллапсотерапия, достигаемая путем установки эндобронхиальных клапанов (ЭК) [6]. Данный метод позволяет сократить продолжительность химиотерапии, а при непереносимости антибактериальных препаратов может применяться как самостоятельный способ лечения. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент М., мужчина 66 лет, в октябре 2013 г. перенес острое респираторное заболевание, сопровождавшееся кашлем и подъемом температуры до 38°C, к врачу не обращался, лечился самостоятельно (отхаркивающие средства, противокашлевые препараты). Состояние незначительно улучшилось, но в течение 5 мес. жалобы сохранялись, поэтому в марте 2014 г. он обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на малопродуктивный кашель и периодическое повышение температуры тела до субфебрильной. Пациент был обследован амбулаторно, выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), при которой выявлены изменения в легких. В 1-2-м сегменте (С) левого легкого (ЛЛ) определялась полость размерами 26 × 47 мм с неровными, частично кальцинированными стенками. В С<sub>3</sub> ЛЛ обнаружены сливные очаги до 8-9 мм диаметром. Из анамнеза известно о контакте пациента с больным туберкулезом в детском возрасте. Жилищно-бытовые условия на протяжении жизни были удовлетворительными, пациент в срок проходил медицинские осмотры с флюорографией по месту работы. В течение 2013 г. пациент находился в состоянии хронического стресса в связи с вынужденным выходом на пенсию. На основании клинической и рентгенологической картины был заподозрен туберкулез легких и пациент госпитализирован в противотуберкулезный стационар по месту жительства. При микробиологических и молекулярно-генетическом исследовании мокроты *M. tuberculosis* (МБТ), НТМБ и ДНК МБТ не обнаружены. При дообследовании выявлены артериальная гипертензия, атеросклеротический кар-

диосклероз, хронический гастрит. В общем анализе крови единственным отклонением от нормы было повышение СОЭ до 35 мм/ч. Кожные пробы Манту с 2 ТЕ и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест) были отрицательными. При фибробронхоскопии (ФБС) патологии трахеи и бронхов не выявлено, а в полученном смыве из бронхов МБТ не обнаружены. Осмотрен неврологом и оториноларингологом, патологии не выявлено.

На основании полученных данных был установлен предварительный диагноз «кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого. МБТ(-)». Назначена противотуберкулезная терапия по I режиму (этамбутол – 1,2 г/сут, рифампицин – 0,45 г/сут, пиразинамид – 1,5 г/сут, феназид – 0,5 г/сут), к моменту выписки из стационара получил 36 доз, от дальнейшего пребывания в стационаре отказался, но продолжил лечение амбулаторно под наблюдением противотуберкулезного диспансера (ПТД). В конце августа 2014 г. состояние пациента ухудшилось, появились кашель со слизисто-гноющей мокротой и кровохарканье в виде прожилок крови в мокроте, за предыдущие 6 мес. масса тела пациента снизилась на 20 кг. При обследовании в ПТД в трех последовательных пробах мокроты бактериоскопически выявлены кислотоустойчивые микобактерии, при КТ ОГК – отрицательная динамика в виде увеличения количества очагов в ЛЛ и появления свежих очагов в верхней доле правого легкого. Размеры полости в С<sub>1-2</sub> ЛЛ увеличились до 55 × 28 × 35 мм. Пациент госпитализирован в стационар. В общем анализе крови определялось повышение СОЭ до 100 мм/ч. При ФБС патологических изменений не выявлено. При исследовании функций внешнего дыхания выявлены признаки умеренной периферической бронхиальной обструкции. Химиотерапия до получения результатов культурального исследования кислотоустойчивых микобактерий, полученных из мокроты, изменена (изониазид – 0,6 г/сут, протионамид – 0,75 г/сут, пиразинамид – 1,5 г/сут, левофлоксацин – 1,0 г/сут). В октябре 2014 г. на питательных средах получена культура НТМБ (пробы мокроты взяты в августе 2014 г.), идентифицированных как *M. chelonae*. Диагноз изменен на «микобактериоз легких, деструктивная форма. НТМБ(+). Начата терапия тремя антибактериальными препаратами: канамицином – 1,0 г/сут, левофлоксацином – 1,0 г/сут, линезолидом – 0,6 г/сут, а в дальнейшем на основании теста на лекарственную чувствительность возбудителя левофлоксацин заменен моксифлоксацином в дозе 0,4 г/сут. Спустя 2 нед. такой схемы лечения при контрольной КТ ОГК отмечена положительная динамика в виде выраженного рассасывания очагов с обеих сторон, однако по-прежнему сохранялась полость до 50 × 45 мм с утолщенными стенками. В январе 2015 г. вновь возобновилось кровохарканье в виде единичных алых сгустков крови, а при КТ ОГК выявлены новые очаги в верхней доле ЛЛ и инфиль-

тративные изменения, занимающие весь сегмент С<sub>9</sub> ЛЛ. Было принято решение о дополнительном назначении метронидазола – 200 мг/сут, цефазолина – 3,0 г/сут, пентоксифиллина – 300 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось. При контрольной КТ ОГК в феврале 2015 г. – положительная динамика, инфильтрация в С<sub>9</sub> ЛЛ полностью рассосалась, полость деструкции сохранялась в прежнем виде. В период с сентября 2014 г. по февраль 2015 г. НТМБ в мокроте не обнаружены ни одним из методов. В феврале 2015 г. пациент выписан из стационара, было рекомендовано хирургическое лечение, от которого он отказался. Продолжил амбулаторно принимать назначенные препараты, но стало беспокоить ощущение шума в ушах, из-за чего в сентябре 2015 г. он самостоятельно прекратил прием всех лекарственных препаратов. В течение года ощущение шума в ушах ослабло и совсем исчезло, но пациента периодически беспокоил кашель, отмечал повышенную утомляемость, однако к врачу не обращался. В сентябре 2016 г. пациент вновь обратился в ПТД, где при очередной КТ ОГК выявлено: полость в верхней доле ЛЛ сохраняется, отмечены изменение ее формы, частичное уплотнение и незначительное изменение толщины стенок с сохранением кальцинатов в структуре (рис. 1). В С<sub>3</sub> ЛЛ выявлен средней плотности очаг до 0,6 см диаметром. В С<sub>1-2, 3, 9, 10</sub> ЛЛ и С<sub>2, 3, 4, 5, 8</sub> правого легкого на фоне явлений фиброза определялись мелкие очаги средней плотности. В мокроте вновь обнаружены НТМБ, идентифицированные как *M. chelonae*. От рекомендуемого возобновления приема антибактериальных препаратов и хирургического лечения пациент категорически отказался. В качестве альтернативного метода лечения, направленного на закрытие существующей полости в ЛЛ и уплотнения очаговых изменений, а также профилактики кровотечения пациенту была предложена коллапсотерапия в виде установки ЭК, на что он дал согласие. В октябре 2016 г. при ФБС под местной анестезией

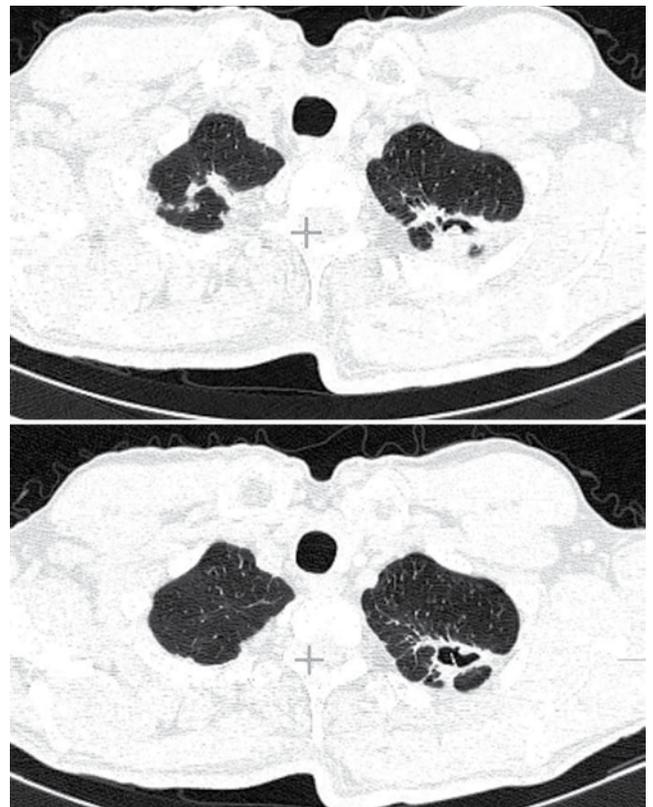


**Рис. 1.** Пациент М. Сканы КТ ОГК. Полость распада в верхней доле левого легкого (описание в тексте)

**Fig. 1.** Patient M. Chest CT scans. The cavity is visualized in the upper lobe of the left lung (described in the text)

амбулаторно выполнена установка ЭК № 11 (фирма «Медланг», Россия) в верхнедолевой бронх ЛЛ (клапанная бронхоблокация). Осложнений в процессе установки ЭК и в последующем периоде наблюдения не было. Через 2 нед. по совету врачей постепенно стал увеличивать ежедневную физическую нагрузку, спустя 4 нед. достиг уровня, который был до установки ЭК при лучшем общем самочувствии – стал выполнять повседневную работу по дому и дачному участку, чего не делал предыдущие 3 года. Рецидивов кровохарканья не возникало, кашель не беспокоил. В течение 2 лет пациент вел обычный образ жизни, избегая перемещения тяжестей, находился под наблюдением врачей. Каждые 6-7 мес. выполнял КТ ОГК, начиная с июня 2017 г. (через 8 мес. после установки ЭК) стала хорошо заметна положительная динамика: рассасывание и уплотнение очагов, уменьшение полости распада и изменение ее формы (рис. 2).

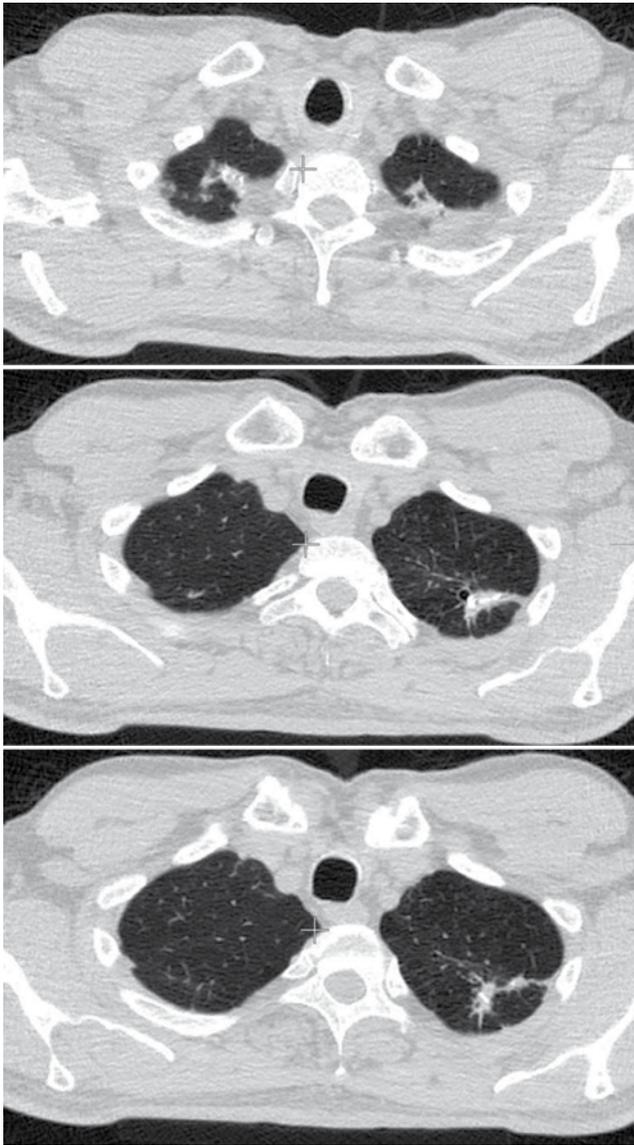
В августе 2018 г. приехал в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» для очередного обследования. Самочувствие пациента хорошее, жалоб нет, кровохарканье не повторялось. При КТ ОГК установлена выраженная положительная динамика в виде заживления полости в С<sub>1-2</sub> ЛЛ. В верхней доле ЛЛ, на месте участка деструкции, определялись фиброзные уплотнения.



**Рис. 2.** Пациент М. Сканы КТ ОГК (июль 2017 г.). Полость распада в верхней доле левого легкого через 8 мес. после установки ЭК (описание в тексте)

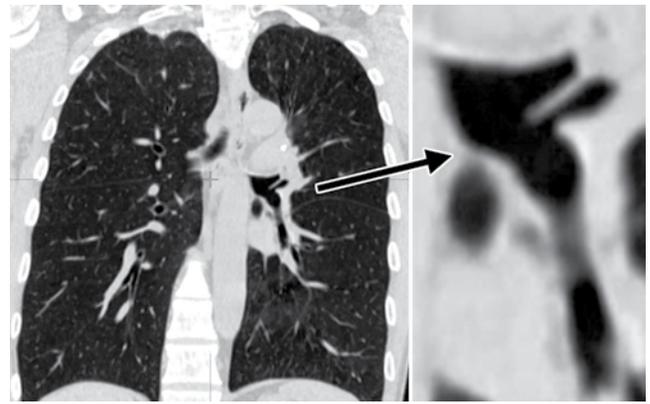
**Fig. 2.** Patient M. Chest CT scans (July, 2017). The cavity in the upper lobe of the left lung in 8 months after the endobronchial valve implantation (described in the text)

Очаговые изменения рассосались либо уплотнились. Фиброз и кальцинаты верхней доли правого легкого – без отрицательной динамики (рис. 3, 4). Новых очагов и иных патологических изменений в легких не было.



**Рис. 3.** Пациент М. Сканы КТ ОГК (август 2018 г.). Полость распада в верхней доле левого легкого зажила, на ее месте – фиброзные уплотнения  
**Fig. 3.** Patient M. Chest CT scans (August, 2018). The cavity in the upper lobe of the left lung is healed, fibrosis is visualized in its place

В связи с успешным завершением курса лечения принято решение о завершении коллапсотерапии и удалении ЭК из верхнезонального бронха ЛЛ. Учитывая длительный период клапанной бронхоблокации, пациент был госпитализирован, удаление ЭК выполнено под эндотрахеальным наркозом при ригидной бронхоскопии. После извлечения ЭК из просвета верхнезонального бронха слева удалены небольшие грануляции, просвет бронха сохранен, полностью не деформирован, слизистая



**Рис. 4.** Пациент М. КТ ОГК (август 2018 г.), фронтальная реконструкция, стрелкой указана хвостовая часть ЭК, находящегося в верхнедолевом бронхе слева  
**Fig. 4.** Patient M. Chest CT (August, 2018). Frontal reconstruction, the arrow indicates the tail part of the endobronchial valve in the upper lobar bronchus on the left

имеет поверхностные повреждения, образовавшиеся при извлечении ЭК и удалении грануляций. Осложнений в процессе манипуляции не возникло. Пациент выписан на 2-е сут после удаления ЭК с заключительным диагнозом «микобактериоз легких (*M. chelonae*), НТМБ(-). Состояние после удаления ЭК (август 2018 г.), установленного в октябре 2016 г., в связи с успешным завершением лечения». В декабре 2019 г. (лично) и августе 2020 г. и 2021 г. по видеосвязи, при контрольном обследовании рецидива заболевания нет, самочувствие хорошее, КТ ОГК – стабильна.

**Комментарий.** У пациента, имевшего в 2013 г. клинические и рентгенологические проявления заболевания легких, удалось поставить правильный диагноз – «кавернозный микобактериоз» – только через 12 мес. За это время проведен 6,5-мес. курс лечения по поводу ошибочного диагноза туберкулеза легких, при этом наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания клинико-рентгенологической симптоматики, появления бактериовыделения в мокроте. Возбудитель был идентифицирован как НТМБ – *M. chelonae*. Далее лечение микобактериоза легких с учетом лекарственной устойчивости возбудителя в течение 11 мес. давало положительный эффект, но полость в верхней доле ЛЛ сохранялась. Как проявление нежелательных явлений на прием препаратов появился постоянный шум в ушах, из-за чего пациент самостоятельно прекратил прием лекарственных препаратов. Через 2 года отметил ухудшение самочувствия. После дообследования выявлены рентгенологическое ухудшение и возобновление бактериовыделения, рекомендованы прием препаратов и хирургическое лечение, но пациент дал согласие только на установку ЭК. Длительность нахождения ЭК в бронхиальном дереве составила 22 мес., все это время по реко-

мендации врачей пациент вел активный образ жизни, совершал длительные прогулки, избегая значительных физических нагрузок. Через 8 мес. после установки ЭК отмечена выраженная рентгенологическая динамика, а через 22 мес. зафиксировано заживление полости в ЛЛ. Проведено удаление ЭК. На протяжении 3 последующих лет наблюдения рецидива нет.

## Заключение

Данный клинический пример демонстрирует возможность излечения хронически текущего карвернозного микобактериоза легких при длительной установке ЭК, проведенной на фоне бактериовыделения и без приема антибактериальных препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лямин А. В., Исмагуллин Д. Д., Жестков А. В., Ковалев А. М., Барышников Л. А., Неняйкин С. С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала // *Инфекция и иммунитет.* - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 285-291.
2. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - № 175. - P. 367-416.
3. Haworth C. S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) // *BMJ Open Resp. Res.* - 2017. - № 4. - e000242. doi:10.1136/bmjresp-2017-000242.
4. Kang H. K., Park H. Y., Kim D. et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease // *BMC Infect. Dis.* - 2015. - № 15. - P. 7.
5. Phillely J. V., DeGroot M. A., Honda J. R., Chan M. M., Kasperbauer S., Walter N. D., Chan E. D. Treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease // *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 8, № 4. - P. 275-296. doi:10.1007/s40506-016-0086-4.
6. Russkikh A., Gracheva A., Lovacheva O., Vasilyeva I. Endobronchial valve treatment for cavitary pulmonary diseases caused by non-tuberculosis mycobacteria // *Eur. Respir. J. Supplement.* - 2019. - Vol. 54, № S63. - PA4586.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4 к. 2.

### **Ловачева Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций.  
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

### **Русских Анастасия Евгеньевна**

научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, врач-эндоскопист.  
E-mail: ana-lobach@yandex.ru

### **Грачева Александра Николаевна**

врач-бактериолог лаборатории микробиологии.  
E-mail: alnickgrach@mail.ru  
orcid.org/0000-0002-8986-6956

## REFERENCES

1. Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenyajkin S.S. The comparative analysis of methods for identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens. *Infektsiya I Immunitet*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 285-291. (In Russ.)
2. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, no. 175, pp. 367-416.
3. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Resp. Res.*, 2017, no. 4, e000242. doi:10.1136/bmjresp-2017-000242.
4. Kang H.K., Park H.Y., Kim D. et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. *BMC Infect. Dis.*, 2015, no. 15, pp. 7.
5. Phillely J.V., DeGroot M.A., Honda J.R., Chan M.M., Kasperbauer S., Walter N.D., Chan E.D. Treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease. *Curr. Treat. Options Infect. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 275-296. doi:10.1007/s40506-016-0086-4.
6. Russkikh A., Gracheva A., Lovacheva O., Vasilyeva I. Endobronchial valve treatment for cavitary pulmonary diseases caused by non-tuberculosis mycobacteria. *Eur. Respir. J. Supplement*, 2019, vol. 54, no. S63, PA4586.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,  
Moscow, 127473.

### **Olga V. Lovacheva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.  
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

### **Anastasia E. Russkikh**

Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections, Endoscopist.  
Email: ana-lobach@yandex.ru

### **Aleksandra N. Gracheva**

Bacteriologist of Microbiological Laboratory.  
Email: alnickgrach@mail.ru  
orcid.org/0000-0002-8986-6956

**Панова Анна Евгеньевна**

кандидат медицинских наук,  
заведующая научной лабораторией микробиологии.  
E-mail: [anna\\_panova@bk.ru](mailto:anna_panova@bk.ru)

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе.  
Тел.: 8 (495) 681-07-46.  
E-mail: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)  
ORCID: 0000-0001-6596-9777

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел.: +7 (495) 681-11-66.  
E-mail: [glav\\_ftiziatr@mail.ru](mailto:glav_ftiziatr@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

**Anna E. Panova**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Microbiological Research Laboratory.  
Email: [anna\\_panova@bk.ru](mailto:anna_panova@bk.ru)

**Anastasia G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.  
Phone: +7 (495) 681-07-46.  
Email: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)  
ORCID: 0000-0001-6596-9777

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone: +7 (495) 681-11-66.  
Email: [glav\\_ftiziatr@mail.ru](mailto:glav_ftiziatr@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 12.02.2021

Submitted as of 12.02.2021



## Лекарственная пневмопатия (организующаяся пневмония), ассоциированная с приемом месалазина

Е. В. СМЕРНОВА<sup>1</sup>, Д. А. СТРЕЛКОВА<sup>2</sup>, С. А. РАЧИНА<sup>3</sup>, С. Н. АВДЕЕВ<sup>3</sup>, О. В. АРЮТИНА<sup>1</sup>, О. Ю. КАРПОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова ДЗМ», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение развития лекарственно-индуцированного поражения легких на фоне приема месалазина у пациента с язвенным колитом.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение легких, месалазин, язвенный колит

**Для цитирования:** Смирнова Е. В., Стрелкова Д. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Арютина О. В., Карпова О. Ю. Лекарственная пневмопатия (организующаяся пневмония), ассоциированная с приемом месалазина // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 55-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-55-60>

## Drug-Induced Lung Disease (Organizing Pneumonia) Associated with Mesalazine

E. V. SMIRNOVA<sup>1</sup>, D. A. STRELKOVA<sup>2</sup>, S. A. RATCHINA<sup>3</sup>, S. N. AVDEEV<sup>3</sup>, O. V. ARYUTINA<sup>1</sup>, O. YU. KARPOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, RF

<sup>2</sup>RUDN University, Moscow, RF

<sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RF

ABSTRACT

The article describes a clinical case of mesalazine-related lung disease in a patient treated for ulcerative colitis.

**Key words:** pulmonary toxicity, mesalazine, ulcerative colitis

**For citations:** Smirnova E.V., Strelkova D.A., Ratchina S.A., Avdeev S.N., Aryutina O.V., Karpova O.Yu. Drug-induced lung disease (organizing pneumonia) associated with mesalazine. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 55-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-55-60>

*Для корреспонденции:*

Рачина Светлана Александровна  
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

*Correspondence:*

Svetlana A. Ratchina  
Email: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона – заболевания неизвестной этиологии, объединенные в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Внекишечные проявления развиваются у половины пациентов с данной патологией [10]. Среди классических внекишечных проявлений ВЗК выделяют аутоиммунные, связанные с активностью заболевания (артропатии, узловатая эритема, гангренозная пиодермия и др.), аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания (первичный склерозирующий холангит, анкилозирующий спондилоартрит, серонегативный ревматоидный артрит и др.), а также неаутоиммунные, обусловленные длительно текущим воспалением и метаболическими нарушениями (желчекаменная болезнь, стеатогепатит, амилоидоз и др.) [2].

Поражения легких при ЯК и болезни Крона остаются мало изученными. По данным исследований, у 20-55% пациентов с ВЗК выявляют бессимптомное поражение дыхательной системы, включая гиперреактивность бронхов, вентиляционные нарушения, лимфоцитоз в мокроте или бронхоальвеолярном лаваже [10]. Также в ряде исследований выявлена связь ВЗК с хронической

обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): у больных ХОБЛ и их родственников риск развития ВЗК выше среднего в популяции, что позволяет предполагать общие пути активации воспаления при данных заболеваниях, а также наличие общей генетической предрасположенности [7].

При развитии респираторных симптомов у пациентов с ВЗК диагностический поиск включает три основных направления. В качестве собственно внекишечных проявлений ВЗК описаны случаи поражения всех отделов дыхательной системы – от гортани до легочного интерстиция [10]. Наиболее часто у лиц с ВЗК выявляются бронхоэктазы, при этом в стенке бронхов формируются участки воспаления, сходные с изменениями в толстой кишке [11]. Намного реже при ВЗК выявляются интерстициальные поражения легких, в том числе организующаяся пневмония (ОП), эозинофильная пневмония (ЭП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) [10]. Также у пациентов с ВЗК при появлении респираторных жалоб необходимо исключать инфекционные заболевания, в том числе ассоциированные с оппортунистическими патогенами [2, 10].

Чаще всего патологические изменения в легочной паренхиме у лиц с ВЗК обусловлены токсическим действием лекарственных средств. Описаны поражения легких при терапии азатиоприоном [17], 6-меркаптопурином [3], метотрексатом [14], ингибиторами TNF-α [23]. При этом наиболее значимыми являются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), развивающиеся при приеме самых распространенных препаратов базисной терапии ВЗК – сульфасалазина и месалазина [11]. Спектр описанных в литературе поражений легких при приеме месалазина включает НСИП, ЭП, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и ОП [8, 21].

### Клиническое наблюдение

Представляем клиническое наблюдение пациента с ЯК и поражением легких, развившимся на фоне перорального приема месалазина, назначавшегося для поддержания ремиссии ЯК (рис. 1).

Пациент М. (23 года), из анамнеза известно, что в июне 2017 г. впервые диагностирован ЯК, левостороннее поражение, стадия обострения, проведена терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) с последующей полной отменой по схеме, после чего пациент переведен на постоянный прием месалазина внутрь. В течение года регистрировалась ремиссия заболевания.

В июне 2018 г. отмечен эпизод обострения ЯК с тотальным поражением в виде болевого синдрома в животе, учащенного жидкого стула с примесью слизи и крови, купированный применением ГКС (перорально и ректально) на фоне продолжающегося приема месалазина. Также в декабре 2018 г.

наблюдался очередной эпизод обострения ЯК в виде появления болевого синдрома, тенденции к послаблению стула с улучшением на фоне лечения препаратами ГКС ректально.

Впервые отметил 05.07.2019 г. повышение температуры тела до фебрильных значений, максимально до 38,5°C; 09.07.2019 г. после контакта с аллергеном (кошачья шерсть) развились аллергическая реакция по типу генерализованной крапивницы, переходящее затруднение дыхания, купированные по СМП введением ГКС, отмечался сухой кашель; 10.07.2019 г. в связи с выявленными инфильтративными изменениями в нижних долях легких по данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК), повышением уровня С-реактивного белка до 45,7 г/л госпитализирован в стационар (терапевтическое отделение ГКБ им. М. Е. Жадкевича). Состояние расценено как внебольничная пневмония, проводилась антибактериальная терапия ампициллином/сульбактамом, затем левофлоксацином без положительного эффекта. Ввиду сохранения лихорадки, сухого кашля консультирован фтизиатром, диагноз туберкулеза легких не подтвержден (кислотоустойчивые микобактерии при бактериоскопии мокроты не обнаружены, кожная проба с диаскинтестом отрицательная). Выписан из стационара на амбулаторное наблюдение. Компьютерная томография (КТ) ОГК выполнена 30.07.2019 г. (рис. 2). В нескольких сегментах обоих легких выявлены зоны консолидации с округлыми воздушными полостями, зоны матового стекла; 01.08.2019 г. госпитализирован в терапевтическое отделение ГКБ им. В. В. Виноградова. При обследовании от 01.08.2019 г. выявлены лейкоцитоз до  $16,9 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез  $12,6 \times 10^9/\text{л}$

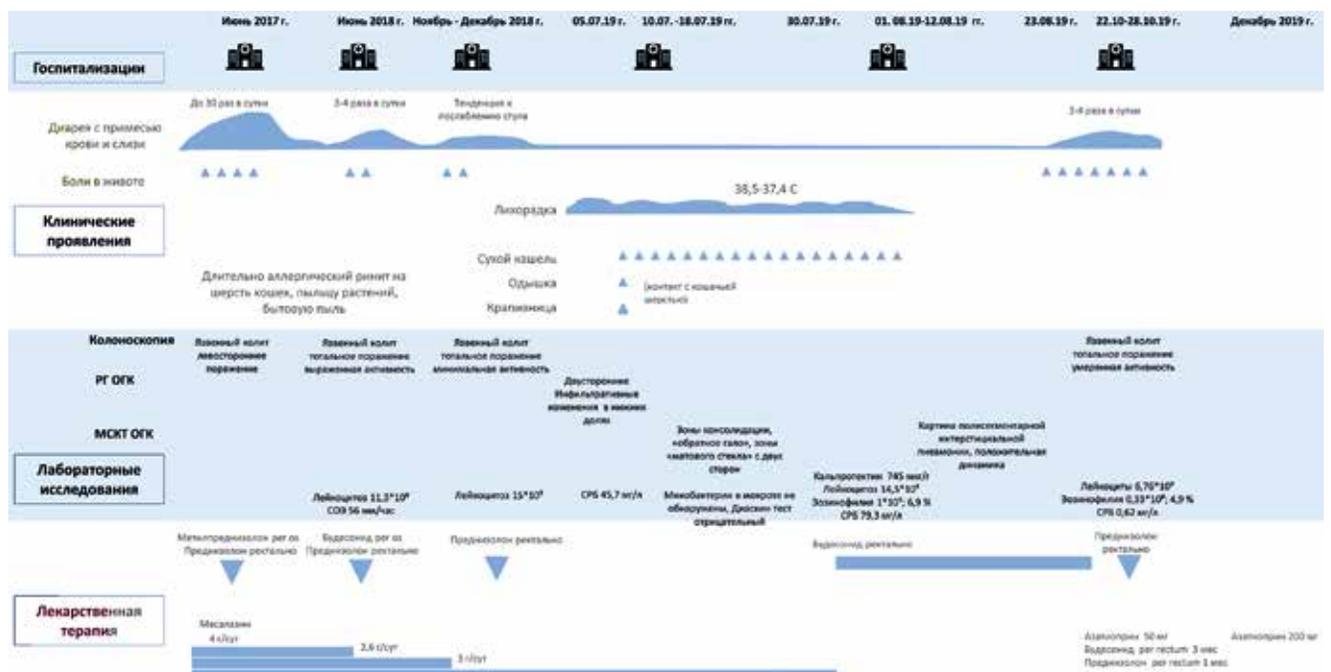
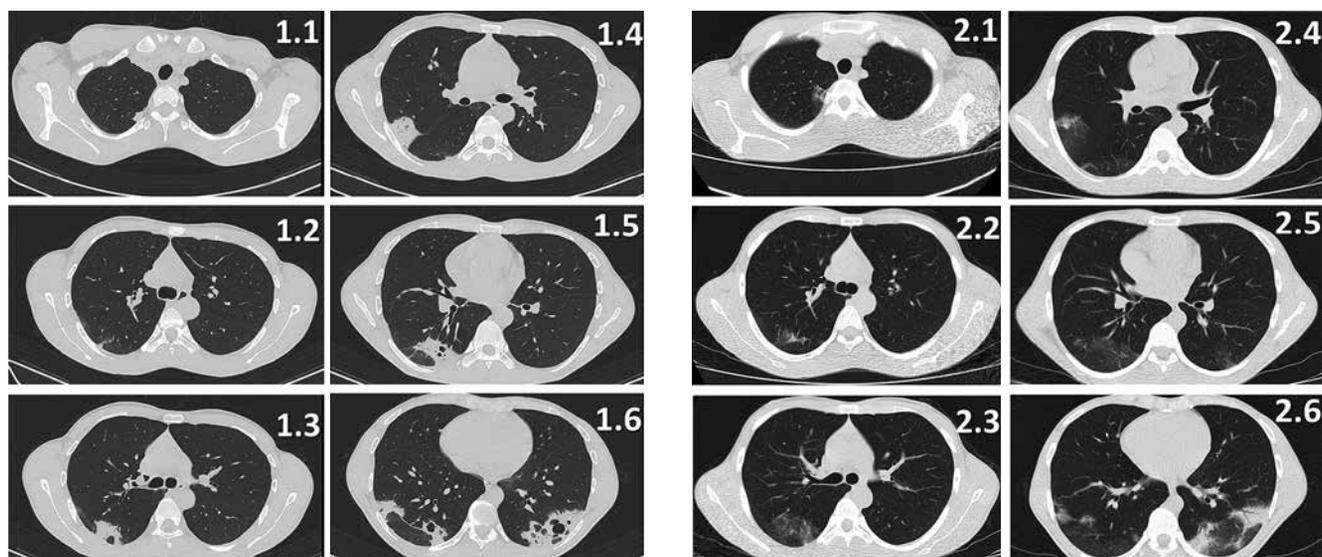


Рис. 1. Схема истории болезни пациента М., 23 года

Fig. 1. Medical history of Patient M., 23 years old



**Рис. 2.** КТ ОГК пациента М., 23 года

На КТ ОГК от 30.07.2019 г. (рис. 1.1-1.6.) в обоих легких визуализируются множественные разнокалиберные инфильтраты (уплотнения легочной ткани по типу консолидации) с наличием в их структуре участков эмфизематозного вздутия. В субплевральных отделах верхней доли правого и левого легких определялись немногочисленные акцинарные зоны снижения пневматизации по типу матового стекла.

На КТ ОГК от 23.08.2019 г. (рис. 2.1-2.6.) отмечается значительная положительная динамика в виде уменьшения объема и плотности имевшейся инфильтрации легочной ткани с частичным восстановлением воздушности и регрессированием зон эмфизематозного вздутия. Новых фокусов инфильтрации не визуализировано

**Fig. 2.** Chest CT of Patient M., 23 years old.

On chest CT scan as of July 30, 2019 (Fig. 1.1-1.6.), multiple infiltrates of different sizes (lung tissue induration of the consolidation type) are visualized in both lungs as well as areas of emphysematous swelling in their structure. In subpleural parts of the upper lobe of the right and left lungs, some acinar areas of reduced pneumatization of ground glass type were detected.

On chest CT scan as of August 23, 2019 (Fig. 2.1-2.6.), there are significant positive changes in the form of decreased volume and density of the existing infiltration of the lung tissue with a partial restoration of airiness and regression of areas with emphysematous swelling. No new infiltration foci are visualized

и эозинофилия до  $0,7 \times 10^9$ /л, повышение уровня С-реактивного белка до 79,3 мг/л. При контрольном обследовании 06.08.2019 г. отмечалось сохранение эозинофилии крови и лабораторно-воспалительного синдрома. Данные КТ ОГК представлены в динамике (рис. 2). Фибробронхоскопия патологических изменений в легких не выявила. Обнаружено повышение уровня кальпротектина в кале до 745 мкг/г (норма до 50 мкг/г). По результатам обследования диагностировано обострение ЯК.

Принимая во внимание клинические данные, рентгенологическую картину, персистирующую эозинофилию периферической крови, установлен диагноз лекарственной пневмопатии, ассоциированной с приемом месалазина (вариант ОП). В связи с этим прием месалазина был отменен, рекомендовано в дальнейшем воздерживаться от приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – месалазина и сульфасалазина. В связи с активностью ЯК (высокий уровень кальпротектина, наличие лабораторно-воспалительного синдрома) рекомендована терапия будесонидом ректально. После выписки из стационара 23.08.2019 г. амбулаторно выполнена контрольная КТ ОГК –

отмечался регресс инфильтративных изменений в легких по сравнению с первичным исследованием (рис. 2).

В октябре 2019 г. в связи с развитием обострения ЯК госпитализирован в отделение гастроэнтерологии. По результатам обследования диагностирован ЯК, тотальное поражение, средней степени тяжести, умеренная активность, назначен постоянный прием азатиоприна. К апрелю 2020 г. на фоне приема азатиоприна достигнута клиническая ремиссия ЭК. Респираторные симптомы не возобновлялись.

### Заключение

Поражение легких при ВЗК представляет собой достаточно редкое осложнение, более часто встречающееся при ЯК по сравнению с болезнью Крона. Ряд скрининговых исследований показал, что частота бессимптомного поражения дыхательной системы при ЯК может быть выше, чем предполагалось ранее [6, 12, 22]. Наиболее часто при ВЗК выявляют поражение крупных дыхательных путей. В исследовании Majewski S. et al., 2015 г., включившем 155 пациентов с ВЗК, частота поражения крупных дыхательных путей

составила 39% (бронхоэктазы, острые и хронические бронхиты) [13]. Вовлечение в патологический процесс верхних дыхательных путей может приводить к развитию их стенозов и нарушению внешнего дыхания. Отмечено, что изменения со стороны крупных дыхательных путей не всегда коррелируют с активностью воспалительного процесса в кишечнике [18].

Поражение мелких дыхательных путей при ЯК является редким, потенциально необратимым повреждением. Зачастую оно развивается в раннем периоде заболевания до появления симптомов, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта. Гистологически оно представлено панбронхиолитом, некротизирующим и гранулематозным бронхиолитом [13].

Поражение легких также относится к редким осложнениям ВЗК, чаще его наблюдают у лиц женского пола. Наиболее распространенное проявление поражения легких при ЯК – ОП, ее наличие может коррелировать с активностью воспалительного процесса в кишечнике. В литературе также описаны единичные клинические наблюдения других интерстициальных пневмоний у больных ВЗК: десквамативная интерстициальная пневмония, НСИП, легочный фиброз и ЭП [11, 18].

В большинстве случаев поражения легких, связанных с основным заболеванием, эффективными оказались ГКС, в случаях с легким течением было достаточно применения ингаляционных форм данной группы препаратов [5]. В единичных случаях для лечения легочных проявлений требовалось применение иных иммуносупрессивных препаратов, таких как инфликсимаб, циклоспорин, азатиоприн, микофенолата мофетил [4, 5].

Следует отметить, что среди препаратов 5-АСК более частые НЛР характерны для сульфасалазина (по различным данным, от 1 до 20%). Наиболее распространенным проявлением лекарственной пневмопатии при использовании сульфасалазина является ОП [19].

Для месалазина характерна меньшая частота НЛР. Тем не менее в литературе есть описания развития поражения легких у пациентов с ВЗК на фоне терапии месалазином как при использовании местных лекарственных форм, так и при системном применении [9]. Данный тип НЛР регистрировался при разной длительности терапии (от 3 нед. до

нескольких лет) и не зависел от дозы препарата [9]. При месалазин-индуцированном поражении изменения возникают в легочной паренхиме и бронхолах. Изменения, обнаруживаемые на КТ ОГК, неспецифичны и могут быть представлены как очаговыми, так и диффузными инфильтративными изменениями. Как правило, после отмены препарата происходит разрешение симптомов и изменений в легких, фиксируемых рентгенологически и при инструментальных исследованиях.

Патогенез поражения легких при применении месалазина остается не до конца ясным, в качестве возможных причин обсуждают иммуноопосредованное повреждение альвеол и прямое токсическое действие препарата на капиллярное русло альвеол [20]. На данный момент не существует однозначного мнения о необходимости применения ГКС в подобных случаях, большинство авторов считают приемлемым исключительно отмену препаратов 5-АСК [9]. Однако при развитии выраженной дыхательной недостаточности и невозможности провести полное обследование пациента в краткие сроки в дополнение к отмене 5-АСК ряд экспертов рекомендуют назначать короткий курс ГКС [15].

Так как зачастую поражение легких протекает на начальном этапе бессимптомно, целесообразно выполнение динамических рентгенологических исследований легких после назначения терапии аminosалицилатами. При высокой вероятности лекарственно-обусловленной пневмопатии возобновление приема лекарственных средств, ее вызвавших, не рекомендуется [1, 16].

Сохранение симптомов после прекращения приема месалазина скорее указывает на поражение легких в рамках ВЗК.

Таким образом, при появлении у больных ВЗК респираторных симптомов или выявлении изменений в легких при рентгенологических исследованиях следует включать в диагностический поиск как поражение дыхательной системы при ВЗК, так и лекарственно-индуцированную пневмопатию, а также сопутствующие заболевания легких.

Следует отметить необходимость дальнейшего изучения патогенеза месалазин-индуцированного поражения легких, а также поиска возможных методов его предупреждения.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Черняев А. Л., Чучалин А. Г. Организующая пневмония: диагностика и лечение // *Терапевт. арх.* – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 38-44.
2. Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Халиф И. Л., Белоусова Е. А., Шифрин О. С., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // *Колопроктология.* – 2017. – Т. 2, № 60. – С. 7-29.

## REFERENCES

1. Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Chuchalin A.G. Organizing pneumonia: diagnostics, symptoms and treatment. *Terapevt. Arkh.*, 2012, vol. 84, no. 3, pp. 38-44. (In Russ.)
2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abduganieva D.I., Abdulkhakov R.A. et al. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctologists for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*, 2017, vol. 2, no. 60, pp. 7-29. (In Russ.)

3. Ananthakrishnan A. N., Attila T., Otterson M. F., Lipchik R. J., Massey B. T., Komorowski R. A., Binion D. G. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41, № 7. – P. 682-688.
4. Bachmann O., Länger F., Rademacher J. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease // *Internist.* – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 264-268.
5. Basseri B., Enayati P., Marchevsky A., Papadakis K. A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review // *J. Crohns Colitis.* – 2010. – Vol. 4. – P. 390-397.
6. Ceyhan B. B., Karakurt S., Cevik H., Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease // *Respiration.* – 2003. – Vol. 70. – P. 60-66.
7. Ekbohm A., Brandt L., Granath F., Löfdahl C. G., Egesten A. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD // *Lung.* – 2008. – Vol. 186, № 3. – P. 167-172.
8. Fayaz M., Sultan A., Nawaz M., Sultan N. Mesalazine-induced eosinophilic variant of Wegener's granulomatosis in an ulcerative colitis patient // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 171-173.
9. Foster R. A., Zander D. S., Mergo P. J., Valentine J. F. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 308-315.
10. Harbord M., Annesse V., Vavricka S. R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K. M., Burisch J., De Vos M., De Vries A. M., Dick A. D., Juillerat P., Karlsen T. H., Koutroubakis I., Lakatos P. L., Orchard T., Papay P., Raine T., Reinshagen M., Thaci D., Tilg H., Carbonnel F. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease // *J. Crohns Colitis.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 239-254.
11. Ji X. Q., Wang L. X., Lu D. G. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 37. – P. 13501-13511.
12. Karadag F., Ozhan M. H., Akçiçek E., Günel Ö., Alper H., Veral A. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? // *Respirology.* – 2001. – Vol. 6. – P. 341-346.
13. Majewski S., Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 1179-1188.
14. Margagnoni G., Papi V., Aratari A., Triolo L., Papi C. Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease // *J. Crohns Colitis.* – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 211-214.
15. Michy B., Raymond S., Graffin B. Organizing pneumonia during treatment with mesalazine // *Rev. Mal. Respir.* – 2014. – Vol. 31. – P. 70-77.
16. Moeser A., Pletz M. W., Hagel S., Kroegel C., Stallmach A. Lung disease und ulcerative colitis – mesalazine-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease? // *Z. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 53, № 9. – P. 1091-1098.
17. Nagy F., Molnar T., Makula E., Kiss I., Milassin P., Zollei E., Tiszlavicz L., Lonovics J. A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 316-319.
18. Papanikolaou I., Kagouridis K., Papiris S. A. Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 560-569.
19. Parry S. D., Barbatzas C., Peel E. T., Barton J. R. Sulphasalazine and lung toxicity // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19, № 4. – P. 756-764.
20. Pereira M. R., Araujo M. J., Aguiar F. L., Lages J. V., Vieira A. L., Cruz J. F. Pulmonary toxicity to mesalazine // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – PA3027. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3027.
21. Sehgal P., Colombel J. F., Aboubakr A., Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 47, № 12. – P. 1597-1609.
22. Songür N., Songür Y., Tüzün M., Doğan I., Tüzün D., Ensari A., Hekimoglu B. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 292-298.
23. Villeneuve E., St-Pierre A., Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1189-1193.
3. Ananthakrishnan A.N., Attila T., Otterson M.F., Lipchik R.J., Massey B.T., Komorowski R.A., Binion D.G. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2007, vol. 41, no. 7, pp. 682-688.
4. Bachmann O., Länger F., Rademacher J. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Internist*, 2010, vol. 5, no. 1, pp. 264-268.
5. Basseri B., Enayati P., Marchevsky A., Papadakis K.A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *J. Crohns Colitis*, 2010, vol. 4, pp. 390-397.
6. Ceyhan B.B., Karakurt S., Cevik H., Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration*, 2003, vol. 70, pp. 60-66.
7. Ekbohm A., Brandt L., Granath F., Löfdahl C.G., Egesten A. Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. *Lung*, 2008, vol. 186, no. 3, pp. 167-172.
8. Fayaz M., Sultan A., Nawaz M., Sultan N. Mesalazine-induced eosinophilic variant of Wegener's granulomatosis in an ulcerative colitis patient. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 171-173.
9. Foster R.A., Zander D.S., Mergo P.J., Valentine J.F. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2003, vol. 9, no. 5, pp. 308-315.
10. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M., Burisch J., De Vos M., De Vries A.M., Dick A.D., Juillerat P., Karlsen T.H., Koutroubakis I., Lakatos P.L., Orchard T., Papay P., Raine T., Reinshagen M., Thaci D., Tilg H., Carbonnel F. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 239-254.
11. Ji X.Q., Wang L.X., Lu D.G. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no. 37, pp. 13501-13511.
12. Karadag F., Ozhan M.H., Akçiçek E., Günel Ö., Alper H., Veral A. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology*, 2001, vol. 6, pp. 341-346.
13. Majewski S., Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch. Med. Sci.*, 2015, vol. 11, no. 6, pp. 1179-1188.
14. Margagnoni G., Papi V., Aratari A., Triolo L., Papi C. Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 211-214.
15. Michy B., Raymond S., Graffin B. Organizing pneumonia during treatment with mesalazine. *Rev. Mal. Respir.*, 2014, vol. 31, pp. 70-77.
16. Moeser A., Pletz M.W., Hagel S., Kroegel C., Stallmach A. Lung disease und ulcerative colitis – mesalazine-induced bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia or pulmonary manifestation of inflammatory bowel disease? *Z. Gastroenterol.*, 2015, vol. 53, no. 9, pp. 1091-1098.
17. Nagy F., Molnar T., Makula E., Kiss I., Milassin P., Zollei E., Tiszlavicz L., Lonovics J. A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine. *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 316-319.
18. Papanikolaou I., Kagouridis K., Papiris S.A. Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 560-569.
19. Parry S.D., Barbatzas C., Peel E.T., Barton J.R. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 19, no. 4, pp. 756-764.
20. Pereira M.R., Araujo M.J., Aguiar F.L., Lages J.V., Vieira A.L., Cruz J.F. Pulmonary toxicity to mesalazine. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, PA3027. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3027.
21. Sehgal P., Colombel J.F., Aboubakr A., Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2018, vol. 47, no. 12, pp. 1597-1609.
22. Songür N., Songür Y., Tüzün M., Doğan I., Tüzün D., Ensari A., Hekimoglu B. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2003, vol. 37, no. 4, pp. 292-298.
23. Villeneuve E., St-Pierre A., Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J. Rheumatol.*, 2006, vol. 33, pp. 1189-1193.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Городская клиническая больница  
им. В. В. Виноградова ДЗМ»,  
117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61.  
Тел.: +7 (495) 103-46-66.

**Смирнова Елена Владимировна**  
кандидат медицинских наук, врач-терапевт.  
E-mail: elena.smirnova881@gmail.com

**Арютина Ольга Валерьевна**  
заведующая рентгенологическим отделением.  
E-mail: arutina17@mail.ru

**Стрелкова Дарья Александровна**  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
ординатор кафедры внутренних болезней с курсом  
кардиологии и функциональной диагностики  
им. акад. В. С. Моисеева.  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.  
Тел.: +7 (495) 434-53-00.  
E-mail: dashastrelkova@gmail.com

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ  
(Сеченовский Университет), Москва, РФ,  
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

**Рачина Светлана Александровна**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного  
факультета.  
Тел.: +7 (499) 248-01-81.  
E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

**Авдеев Сергей Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент  
РАН, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного  
факультета.  
Тел.: +7 (495) 708-35-76.  
E-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Карпова Ольга Юрьевна**  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
госпитальной терапии № 2 лечебного факультета.  
Тел.: +7 (499) 248-01-81.  
E-mail: Карповаolga7@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Vinogradov City Clinical Hospital,  
61, Vavilov St.,  
Moscow, 117292.  
Phone: +7 (495) 103-46-66.

**Elena V. Smirnova**  
Candidate of Medical Sciences, General Practitioner.  
Email: elena.smirnova881@gmail.com

**Olga V. Arutina**  
Head of X-Ray Department.  
Email: arutina17@mail.ru

**Darya A. Strelkova**  
RUDN University,  
Resident of Internal Diseases Department with Training  
in Cardiology and Functional Diagnostics named  
after V.S. Moiseev.  
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.  
Phone: +7 (495) 434-53-00.  
Email: dashastrelkova@gmail.com

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, RF,  
4, Bd. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991.

**Svetlana A. Ratchina**  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of Hospital Therapy Department no. 2  
of General Medicine Faculty.  
Phone: +7 (499) 248-01-81.  
Email: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

**Sergey N. Avdeev**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Correspondent Member of RAS, Head of Pulmonology  
Department of General Medicine Faculty.  
Phone: +7 (495) 708-35-76.  
Email: serg\_avdeev@list.ru

**Olga Yu. Karpova**  
Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Hospital Therapy Department no. 2  
of General Medicine Faculty.  
Phone: +7 (499) 248-01-81.  
Email: Karpovaolga7@gmail.com

Поступила 27.02.2021

Submitted as of 27.02.2021



## Клиническое значение мелатонина при бронхиальной астме

А. В. БУДНЕВСКИЙ<sup>1</sup>, С. Н. АВДЕЕВ<sup>2</sup>, С. А. КОЖЕВНИКОВА<sup>1</sup>, Л. Н. АНТАКОВА<sup>1</sup>, Е. С. ОВСЯННИКОВ<sup>1</sup>,  
В. В. ШИШКИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализировано 37 источников литературы, посвященных влиянию различных гормонов на патогенез и течение бронхиальной астмы (БА), в частности мелатонина. Из проанализированных работ следует, что мелатонин при БА за счет multifunctionальных биологических и фармакологических эффектов способен нивелировать субклиническое воспаление. Мелатонин, благодаря своей хронотропной и иммуномодулирующей активности, нормализует сон у пациентов с БА. Мелатонин можно рассматривать как перспективный компонент патогенетического лечения БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, хроническое системное воспаление, мелатонин

**Для цитирования:** Будневский А. В., Авдеев С. Н., Кожевникова С. А., Антакова Л. Н., Овсянников Е. С., Шишкина В. В. Клиническое значение мелатонина при бронхиальной астме // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 61-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-61-66>

## Clinical Significance of Melatonin in Bronchial Asthma

A. V. BUDNEVSKIY<sup>1</sup>, S. N. AVDEEV<sup>2</sup>, S. A. KOZHEVNIKOVA<sup>1</sup>, L. N. ANTAKOVA<sup>1</sup>, E. S. OVSYANNIKOV<sup>1</sup>,  
V. V. SHISHKINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University Named after N. N. Burdenko, Voronezh, RF

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RF

ABSTRACT

The article presents the analysis of 37 publications on the effect of various hormones on the pathogenesis and course of bronchial asthma (BA), in particular melatonin. Based on analyzed publications it has been concluded that melatonin in BA can level subclinical inflammation due to its multifunctional biological and pharmacological effects. Melatonin due to its chronotropic and immunomodulatory activity normalizes sleep in patients with BA. Melatonin can be considered a promising component of the pathogenetic treatment of BA.

**Key words:** bronchial asthma, asthma phenotypes, chronic systemic inflammation, melatonin

**For citations:** Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Kozhevnikova S.A., Antakova L.N., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V. Clinical significance of melatonin in bronchial asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 61-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-61-66>

Для корреспонденции:

Шишкина Виктория Викторовна  
E-mail: 4128069@gmail.com

Correspondence:

Viktoria V. Shishkina  
Email: 4128069@gmail.com

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [24]. Несмотря на достаточно изученные аспекты патогенеза БА, сохраняется интерес к изучению влияния гормонов, в частности мелатонина, на развитие и течение заболевания.

Цель обзора: исследование данных литературы о клинической значимости мелатонина при БА.

В основу обзора легли статьи на русском и английском языках из баз данных PubMed, Web of Science, Scopus и Google Scholar, РИНЦ.

Согласно последним данным, в мире около 300 млн пациентов страдают БА [24]. В Российской Федерации у 6,9% взрослого населения диагности-

рована БА, а среди детей и подростков – около 10,0% [14].

При ведении пациентов с БА необходим глубокий анализ факторов, которые напрямую или опосредованно влияют на достижение контроля заболевания, а также развитие обострений. Разрабатывая программы терапии БА, учитывают клинические фенотипы болезни [1, 23, 27]. Примерно 20-30% больных страдают фенотипами БА, трудными для терапии (БА у больных с ожирением, БА с поздним дебютом, тяжелая атопическая БА, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией). Эта категория пациентов рефрактерна к традиционному лечению и характеризуется высокой частотой обострений заболевания и обращений за неотложной медицинской помощью [11, 35, 36]. Кроме фенотипов, среди многочисленных патогенетических механизмов развития БА, влияющих на клиническое течение заболевания, выделяют

отдельно эндокринные и нейроэндокринные [3, 6, 9, 18]. Необходимо отметить, что еще в 1982 г. Г. Б. Федосеев в собственной оригинальной клинико-патогенетической классификации выделил дисгормональный и дизовариальный варианты БА [13]. В настоящее время доказано, что в патогенезе БА у женщин играют роль половые и гонадотропные гормоны. Отмечено неблагоприятное влияние на бронхи эстрогенов, провоцирующих спазм гладкой мускулатуры, как напрямую, благодаря собственному влиянию, так и опосредованно, за счет стимуляции высвобождения гистамина. Прогестерон же оказывает обратное действие, расширяя просвет бронхиол, способствует улучшению вентиляции, увеличению глубины дыхания [18]. Кроме того, и у мужчин нарушения метаболизма половых гормонов имеют значение в патогенезе БА. В целом тестостерон благоприятно влияет на течение заболевания. Изучение у мужчин при тяжелой БА функционального состояния половых желез выявило связь сниженной половой функции при подавлении инкреторной активности гонад с более выраженными obstructивными изменениями [6]. Подчеркивается отягощающая роль в развитии и прогрессировании БА гормонов щитовидной железы [5, 9, 20].

Частота тиреотоксикоза выше у пациентов с неясным ухудшением течения БА по сравнению с популяцией, и после начала медикаментозной терапии анти тиреоидными препаратами или радиойодтерапии состояние больных улучшается, в то время как при гипотиреозе с медленным переходом к эутиреозу – наоборот [9].

У пациентов с фенотипом «БА с ожирением» адипокины и лептины, синтезируемые и выделяемые жировой тканью, оказывают различное по характеру влияние на течение заболевания [7, 12, 23]. Адипонектин, являясь самым распространенным генным продуктом жировой ткани, обладает противовоспалительными свойствами, и снижение уровня при ожирении способствует развитию БА. Лептин, в свою очередь, поддерживает воспалительный процесс при БА путем активации эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, повышения синтеза интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , -6, фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), снижения активности и пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов [10].

Глюкокортикоидную недостаточность также рассматривают как одну из причин гормонзависимого развития или обострения БА. Гипокортицизм поддерживает воспалительный процесс в бронхах, их гиперреактивность, бронхоспазм, способствует формированию кортикозависимости [3, 16, 28].

Наряду с доказанными эффектами гормональных нарушений со стороны щитовидной железы, яичников, гипофизарно-надпочечниковой системы, гонад, жировой ткани и др., в последние годы активно изучается роль мелатонина в развитии и прогрессировании хронических респираторных заболеваний:

БА и хронической obstructивной болезни легких [4, 15, 19, 38].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) – нейрогормон, который синтезируется из триптофана в клетках эпифиза и является регулятором цикла сон – бодрствование. Нормальные уровни мелатонина в плазме крови у человека составляют от 2,5 до 50 пг/мл, что связано с изменением его концентрации в течение суток, минимальное содержание после пробуждения и в дневное время суток, постепенное возрастание за несколько часов до сна, максимальная концентрация – после наступления темноты [2].

Для мелатонина характерны мощные многофункциональные биологические и фармакологические эффекты, как рецептор-зависимые, так и рецептор-независимые, включающие антиоксидантное, противовоспалительное, противораковое, анти-возрастное, противоопухолевое, противовирусное, антидиабетическое, нейропротекторное действия [31, 32]. Свое действие мелатонин реализует через активацию 2 высокоаффинных рецепторов, которые связаны с G-белками (MT1 и MT2), локализующимися в толще ядерной мембраны и плазматической мембраны клеток-мишеней [17]. Антиоксидантное действие мелатонина осуществляется за счет связывания свободных радикалов и экзогенных канцерогенов, а также способности регулировать глутатионпероксидазную/глутатионредуктазную антиоксидантную систему, Cu-Zn-зависимую супероксиддисмутазу, ингибировать NO-синтазу, снижать количество продуктов перексидного окисления липидов [21].

Механизм иммуностимулирующего действия мелатонина обусловлен способностью к повышению пролиферации Т-лимфоцитов; улучшению презентации антигена макрофагами Т-клеткам, повышая при этом экспрессию сложных молекул главного комплекса гистосовместимости II класса; стимулированию антителозависимой клеточной цитотоксичности и выработки ИЛ-2, интерферона- $\gamma$  и ИЛ-6 [22]. Г. И. Литвиненко и др. (2012) показали, что мелатонин, благодаря иммуномодулирующей активности, способен частично восстанавливать циркадный ритм содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, цитокинов, фагоцитирующих клеток, что ассоциировалось у пациентов с БА с выраженным клиническим эффектом и указывало на обратимость десинхроноза [8].

Л. He et al. (2021) у детей с БА анализировали в моче 6-сульфатоксимелатонин (aMT6s) как аналог циркулирующего мелатонина, малоновый диальдегид (MDA) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) – как биомаркеры системного оксидативного стресса, а также функцию внешнего дыхания и фракцию NO в выдыхаемом воздухе. Авторы обнаружили, что увеличение MDA и 8-OHdG было напрямую связано с увеличением концентрации aMT6s в моче на 73,4 и 41,7% соответственно.

Повышение уровня аМТ6s в моче было связано со снижением фракции NO во выдыхаемом воздухе. Авторы сделали вывод, что системный оксидативный стресс способствует повышенному выведению мелатонина из организма [25].

БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, регуляция которого и структурные изменения дыхательных путей зависят от сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), в частности, дельта-изоформы класса I (PI3K- $\delta$ ) и инфламмосомы NLRP3 [26, 29]. Мелатонин, ослабляя транскрипционную активность транскрипционного фактора (NF)- $\kappa$ B, ингибирует NF- $\kappa$ B-зависимую активацию инфламмосомы NLRP3 и способствует уменьшению выраженности хронического воспаления [38].

León J. et al. (2014) продемонстрировали, что мелатонин значительно подавляет экспрессию NF- $\kappa$ B и снижает активность индуцибельного синтеза NO в тканях легких, это зафиксировано по значительному снижению NO в жидкости бронхоальвеолярного лаважа на экспериментальной модели БА на животных. Авторы сделали вывод, что мелатонин может снижать гиперчувствительность дыхательных путей и воспаление в модели БА с овальбумином, значительно подавляет экспрессию фактора роста соединительной ткани и уменьшает слизееобразование, что аналогично активности дексаметазона [30].

У пациентов с БА избыточное количество слизи снижает функцию легких в результате ограничения воздушного потока в дыхательных путях. I. S. Shin et al. (2014) оценивали влияние мелатонина на продукцию MUC5AC – основного компонента слизи, секретируемого в дыхательных путях. Авторы на мышинной модели астмы продемонстрировали заметное снижение экспрессии MUC5AC в дыхательных путях при введении мелатонина, что сопровождалось снижением продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации воспалительных клеток [37].

Известно, что у больных БА повышается экспрессия toll-подобного рецептора 2 (TLR2), активация которого способствует смещению иммунных реакций в сторону Т-хелперов типа 2 (Th2). Антиген-специфические Th2 играют ключевую роль в патофизиологии БА – вызывают воспалительную реакцию, продуцируя ИЛ-4, -5, -9 и -13 [39]. Мелатонин способен ингибировать TLR2-опосредованное воспаление, что подтвердили H.M. Wu et al. (2020). Они установили связь TLR2 и мелатонина в регуля-

ции активации инфламмосомы NLRP3 при аллергическом воспалении дыхательных путей. Активированный аллергеном TLR2 индуцировал активацию инфламмосомы NLRP3 и ингибировал экспрессию ацетилсеротонин-О-метилтрансферазы, блокируя превращение 5-гидрокситриптамина в мелатонин, что приводило к снижению уровня мелатонина и, соответственно, к потере его ингибирующего действия на TLR2. В результате сохранялась стойкая аллергическая реакция дыхательных путей [39]. Поэтому ряд авторов считают, что мелатонин можно рассматривать как перспективное терапевтическое средство, способное ингибировать TLR2-опосредованное воспаление в дыхательных путях [19, 38].

### Заключение

Согласно данным современной литературы, гормональные нарушения способны оказывать значимое влияние на БА, утяжелять течение заболевания, увеличивая количество случаев неконтролируемой БА и ухудшая качество жизни пациентов. Течение БА во многом зависит от выраженности субклинического воспаления в дыхательных путях. Системное воспаление при БА поддерживается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [33, 34]. Нормальный уровень мелатонина при БА за счет мощных многофункциональных биологических и фармакологических эффектов способен нивелировать субклиническое воспаление, уменьшая количество продуктов свободнорадикального окисления, ингибирования инфильтрации нейтрофилов, регуляции активности инфламмосомы NLRP3 через петлю обратной связи «TLR2 – мелатонин», а также значительно снижая уровень белка MUC5AC – основного компонента слизи, секретируемого в дыхательных путях. Кроме того, мелатонин, благодаря своей хронотропной и иммуномодулирующей активности, частично восстанавливает циркадианный ритм содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, цитокинов, фагоцитирующих клеток, нормализует сон у пациентов с БА.

В связи с этим мелатонин можно рассматривать как перспективный компонент патогенетического лечения БА, а включение его в схемы лечения пациентов с БА, особенно с трудными для терапии фенотипами БА при обязательной оценке его содержания в биологических средах, может быть предметом дальнейших клинических исследований.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Авдеев С. Н., Ненасева Н. М., Жуденков К. В., Петраковская В. А., Изюмова Г. В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 341-358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Альчикова С. В., Кадников П. Н., Бит-Юнан Е. В. Мелатонин и его свойства // Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология: сборник трудов второй научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 30-летию Кировского ГМУ. – Киров, 2017. – С. 23-31.
3. Ахмедов В. А., Шевченко А. А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы // Медицинский совет. – 2015. – № 16. – С. 108-112.
4. Будневский А. В., Цветикова Л. Н., Овсянников Е. С., Гончаренко О. В. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 372-378.
5. Камаева И. А., Камаев А. В., Шапорова Н. Л., Дудина О. В. Бронхиальная астма и аутоиммунная патология щитовидной железы: грани взаимодействия // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 6. – С. 47-53. doi: 10.20333/2500136-2019-6-47-53.
6. Куандыкова М. В., Рассулова М. А. Роль гипофизарно-гонадной системы в патогенезе бронхиальной астмы у мужчин // Практическая пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 3-6.
7. Кыткова О. Ю., Антонюк М. В., Гвозденко Т. А., Новгородцева Т. П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 9-14.
8. Литвиненко Г. И., Шурлыгина А. В., Ширинский В. С., Непомнящих В. М., Ширинский И. В., Труфакин В. А. Патогенетическое обоснование и эффективность применения мелатонина у больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 533-540.
9. Мальцева Т. А. Особенности функционального состояния тиреоидного статуса у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 44. – С. 117-123.
10. Соловьева И. А., Собко Е. А., Демко И. В., Крапощина А. Ю., Гордеева Н. В., Локтионова М. М. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. – 2017. – № 3. – С. 116-120.
11. Терехов Д. В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения // Астма и аллергия. – 2019. – № 3. – С. 3-7.
12. Уксуменко А. А., Антонюк М. В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 112-119.
13. Федосеев Г. Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы // Актовая речь. – Л., 1982. – 28 с.
14. Хронические респираторные заболевания. Астма // <https://www.who.int/respiratory/asthma/ru/>.
15. Цветикова Л. Н., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Кудашова Е. А. Мелатонин: возможности использования в терапии бронхиальной астмы // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 112-115.
16. Akcan N., Bahceciler N. N. Headliner in physiology and management of childhood asthma: hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Curr Pediatr Rev.* – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 43-52. DOI: 10.2174/1573396315666191026100643.
17. Amaral F. G. D, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone // *Arch Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 472-479.
18. Arathimos R., Granell R., Haycock P., Richmond R., Yarmolinsky J., Relton C., Tilling K. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma // *Thorax.* – 2019. – № 74. – P. 633-642.
19. Barcik W., Boutin R. C. T., Sokolowska M., Finlay B. B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma // *Immunity.* – 2020. – Vol. 18, № 52 (2). – P. 241-255.
20. Bingyan Z., Dong W. Impact of thyroid hormones on asthma in older adults // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 9. – P. 4114-4125. doi: 10.1177/0300060519856465.
21. Budnevskiy A. V., Tsvetkova L. N., Ovsyannikov E. S., Goncharenko, O. V. A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonologiya.* – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 372-378.
1. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 341-358. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
2. Alchikova S.V., Kadnikov P.N., Bit-Yunan E.V. Melatonin and its properties. *Histology. Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya: sbornik trudov vtoroy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchennykh s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 30-letiyu Kirovskogo GМУ*. [Clinical and Experimental Morphology. Abst. Book of the Second Scientific Practical Conference of Students and Young Researchers with International Participation Dedicated to the 30th Anniversary of Kirov State Medical University]. Kirov, 2017 pp. 23-31. (In Russ.)
3. Akhmedov V.A., Shevchenko A.A. The role of hormone mechanisms in the development and course of bronchial asthma. *Meditsinsky Soviet*, 2015, no. 16, pp. 108-112. (In Russ.)
4. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko O.V. Melatonin: its role in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 372-378. (In Russ.)
5. Kamaeva I.A., Kamaev A.V., Shaporova N.L., Dudina O.V. Bronchial asthma and autoimmune pathology of thyroid gland: interaction point. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2019, no. 6, pp. 47-53. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-6-47-53.
6. Kuandykova M.V., Rassulova M.A. The role of the pituitary-gonadal system in pathogenesis of bronchial asthma in men. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2018, no. 2, pp. 3-6. (In Russ.)
7. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of association between obesity and bronchial asthma. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 9-14. (In Russ.)
8. Litvinenko G.I., Shurlygina A.V., Shirinskiy V.S., Nepomnyashikh V.M., Shirinskiy I.V., Trufakin V.A. Pathogenetic substantiation and effectiveness of melatonin use in patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 6, pp. 533-540. (In Russ.)
9. Maltseva T.A. Specific parameters of functional state of thyroid status in patients with bronchial asthma. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*, 2012, no. 44, pp. 117-123. (In Russ.)
10. Solovieva I.A., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Loktionova M.M. Bronchial asthma and obesity. *Terapevicheskiy Arkhiv*, 2017, no. 3, pp. 116-120. (In Russ.)
11. Terekhov D.V. Severe non-allergic bronchial asthma: phenotype characteristics and specific treatment. *Astma i Allergiya*, 2019, no. 3, pp. 3-7. (In Russ.)
12. Uksunen A.A., Antonyuk M.V. Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*, 2019, no. 71, pp. 112-119. (In Russ.)
13. Fedoseev G.B. *Sovremennoye predstavleniye o prichinakh vozniknoveniya, osobennostyakh techeniya i lecheniya bronkhialnoy astmy. Aktovaya rech.* [Modern understanding of the causes, features of the course and treatment of bronchial asthma. Commencement address]. Leningrad, 1982, 28 p.
14. *Khronicheskiye respiratornyye zabolevaniya. Astma.* [Chronic respiratory diseases. Asthma]. <https://www.who.int/respiratory/asthma/ru/>.
15. Tsvetkova L.N., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Kudashova E.A. Melatonin: its potential use for treatment of bronchial asthma. *Terapevicheskiy Arkhiv*, 2017, vol. 89, no. 3, pp. 112-115. (In Russ.)
16. Akcan N., Bahceciler N.N. Headliner in physiology and management of childhood asthma: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Curr. Pediatr. Rev.*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 43-52. doi: 10.2174/1573396315666191026100643.
17. Amaral F.G.D, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol. Metab.*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 472-479.
18. Arathimos R., Granell R., Haycock P., Richmond R., Yarmolinsky J., Relton C., Tilling K. Genetic and observational evidence supports a causal role of sex hormones on the development of asthma. *Thorax*, 2019, no. 74, pp. 633-642.
19. Barcik W., Boutin R.C.T., Sokolowska M., Finlay B.B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*, 2020, vol. 18, no. 52 (2), pp. 241-255.
20. Bingyan Z., Dong W. Impact of thyroid hormones on asthma in older adults. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 9, pp. 4114-4125. doi: 10.1177/0300060519856465.
21. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko, O.V. A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 372-378.

22. Cipolla-Neto J, Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights // *Endocr. Rev.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 990-1028.
23. Ermolova A. V., Budnevsky A. V., Malysh E. Yu., Ovsyannikov E. S., Drobysheva E.S. Bronchial asthma and metabolic syndrome // *Klinicheskaia meditsina.* – 2015. – Vol. 93, № 6. – P. 44-49.
24. Global Initiative for Asthma. GINA 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org>.
25. He L., Norris C., Cui X., Li Z., Barkjohn K., Teng Y., Fang L., Lin L., Wang Q., Zhou X., Hong J., Li F., Zhang Y., Schauer J., Black M., Bergin M., Zhang J. Role of endogenous melatonin in pathophysiological and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children // *Sci. Total Environment.* – 2021. – Vol. 773.
26. Jeong J. S., Kim J. S., Kim S. R., Lee Y. C. Defining Bronchial Asthma with Phosphoinositide 3-Kinase Delta Activation: Towards Endotype-Driven Management // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 14. – P. 3525.
27. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 144, № 1. – P. 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031. PMID: 31277742.
28. Kempegowda P., Quinn L., Shepherd L., Kauser S., Johnson B., Lawson A., Bates A. Adrenal insufficiency from steroid-containing complementary therapy: importance of detailed history // *Endocrinol. Diabetes. Metab. Case Rep.* – 2019. – № 1. – P. 1-4. doi: 10.1530/EDM-19-0047.
29. Lambrecht B. N., Hammad H. The airway epithelium in asthma // *Nature Med.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 684-692.
30. León J., Casado J., Jiménez Ruiz S. M., Zurita M. S., González-Puga C., Rejón J. D., Gila A., Muñoz de Rueda P., Pavón E. J., Reiter R. J., Ruiz-Extremera A., Salmerón J. Melatonin reduces endothelin-1 expression and secretion in colon cancer cells through the inactivation of FoxO-1 and NF- $\kappa$ B // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 415-426.
31. Mazzoccoli G., Kvetnoy I., Mironova E., Yablonskiy P., Sokolovich E., Krylova J., Carbone A., Anderson G., Polyakova V. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders // *Biomedicine & Pharmacotherapy* – 2021. – Vol. 137.
32. Nabavi S., Habtemariam S., Daglia M., Sureda A., Sobarzo-Sánchez E., Selamoglu Z., Gulhan M., Nabavi S. Melatonin and respiratory diseases: a review // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2017. – № 17. – P. 1-22.
33. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P., Schleder T., Astafyeva N., Baranovskaya T., Barbouche M. R., Beltyukov E., Berger A., Borzova E., Bousquet J., Bumbacea R.S., Bychkovskaya S., Caraballo L., Chung K. F., Custovic A., Docena G., Eiwegger T., Evsegneeva I., Emelyanov A. et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, № 6. – P. 1529-1534.
34. Nikonova A., Khaitov M., Jackson D. J., Traub S., Trujillo-Torralbo M. B., Kudlay D. A., Dvornikov A. S., del-Rosario A., Valenta R., Stanciu L. A., Khaitov R., Johnston S. L. M1-like macrophages are potent producers of anti-viral interferons and m1-associated marker-positive lung macrophages are decreased during rhinovirus-induced asthma exacerbations // *EBioMedicine.* – 2020. – № 54. – P. 102734.
35. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D., Papi A., Petruzzelli S., Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 1900491.
36. Schoettler N., Strek M. E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine // *Chest.* – 2020. Vol. 157, № 3. – P. 516-528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
37. Shin I. S., Park J. W., Shin N. R., Jeon C. M., Kwon O. K., Lee M. Y., Kim H. S., Kim J. C., Oh S. R., Ahn K. S. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells // *J. Pineal Res.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 398-407.
38. Wu H. M., Xie Q. M., Zhao C. C., Xu J., Fan X. Y., Fei G. H. Melatonin biosynthesis restored by CpG oligodeoxynucleotides attenuates allergic airway inflammation via regulating NLRP3 inflammasome // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 39. – P. 117067.
39. Wu H. M., Zhao C. C., Xie Q. M., Xu J., Fei G. H. TLR2-melatonin feedback loop regulates the activation of NLRP3 inflammasome in murine allergic airway inflammation // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 172.
22. Cipolla-Neto J, Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr. Rev.*, 2018, vol. 39, no. 6, pp. 990-1028.
23. Ermolova A.V., Budnevsky A.V., Malysh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Drobysheva E.S. Bronchial asthma and metabolic syndrome. *Klinicheskaia Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 6, pp. 44-49.
24. Global Initiative for Asthma. GINA 2020, (Epub.), Available: <https://ginasthma.org>.
25. He L., Norris C., Cui X., Li Z., Barkjohn K., Teng Y., Fang L., Lin L., Wang Q., Zhou X., Hong J., Li F., Zhang Y., Schauer J., Black M., Bergin M., Zhang J. Role of endogenous melatonin in pathophysiological and oxidative stress responses to personal air pollutant exposures in asthmatic children. *Sci. Total Environment*, 2021, vol. 773.
26. Jeong J.S., Kim J.S., Kim S.R., Lee Y.C. Defining Bronchial Asthma with Phosphoinositide 3-Kinase Delta Activation: Towards Endotype-Driven Management. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 14, pp. 3525.
27. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, vol. 144, no. 1, pp. 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031. PMID: 31277742.
28. Kempegowda P., Quinn L., Shepherd L., Kauser S., Johnson B., Lawson A., Bates A. Adrenal insufficiency from steroid-containing complementary therapy: importance of detailed history. *Endocrinol. Diabetes. Metab. Case Rep.*, 2019, no. 1, pp. 1-4. doi: 10.1530/EDM-19-0047.
29. Lambrecht B.N., Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nature Med.*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 684-692.
30. León J., Casado J., Jiménez Ruiz S.M., Zurita M.S., González-Puga C., Rejón J.D., Gila A., Muñoz de Rueda P., Pavón E.J., Reiter R.J., Ruiz-Extremera A., Salmerón J. Melatonin reduces endothelin-1 expression and secretion in colon cancer cells through the inactivation of FoxO-1 and NF- $\kappa$ B. *J. Pineal Res.*, 2014, vol. 56, no. 4, pp. 415-426.
31. Mazzoccoli G., Kvetnoy I., Mironova E., Yablonskiy P., Sokolovich E., Krylova J., Carbone A., Anderson G., Polyakova V. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, vol. 137.
32. Nabavi S., Habtemariam S., Daglia M., Sureda A., Sobarzo-Sánchez E., Selamoglu Z., Gulhan M., Nabavi S. Melatonin and respiratory diseases: a review. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2017, no. 17, pp. 1-22.
33. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P., Schleder T., Astafyeva N., Baranovskaya T., Barbouche M.R., Beltyukov E., Berger A., Borzova E., Bousquet J., Bumbacea R.S., Bychkovskaya S., Caraballo L., Chung K. F., Custovic A., Docena G., Eiwegger T., Evsegneeva I., Emelyanov A. et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 145, no. 6, pp. 1529-1534.
34. Nikonova A., Khaitov M., Jackson D.J., Traub S., Trujillo-Torralbo M.B., Kudlay D.A., Dvornikov A.S., del-Rosario A., Valenta R., Stanciu L.A., Khaitov R., Johnston S.L. M1-like macrophages are potent producers of anti-viral interferons and m1-associated marker-positive lung macrophages are decreased during rhinovirus-induced asthma exacerbations. *EBioMedicine*, 2020, no. 54, pp. 102734.
35. O'Byrne P., Fabbri L. M., Pavord I. D., Papi A., Petruzzelli S., Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 1900491.
36. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest*, 2020, vol. 157, no. 3, pp. 516-528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
37. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R., Jeon C.M., Kwon O.K., Lee M.Y., Kim H.S., Kim J.C., Oh S.R., Ahn K.S. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal Res.*, 2014, vol. 56, no. 4, pp. 398-407.
38. Wu H.M., Xie Q.M., Zhao C.C., Xu J., Fan X.Y., Fei G.H. Melatonin biosynthesis restored by CpG oligodeoxynucleotides attenuates allergic airway inflammation via regulating NLRP3 inflammasome. *Life Sci.*, 2019, vol. 39, pp. 117067.
39. Wu H.M., Zhao C.C., Xie Q.M., Xu J., Fei G.H. TLR2-melatonin feedback loop regulates the activation of NLRP3 inflammasome in murine allergic airway inflammation. *Front Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 172.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,  
394036, г. Воронеж, Студенческая, д. 10.  
Тел. +7 (473) 263-81-30, +7 (473) 243-76-88.

**Будневский Андрей Валериевич**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный изобретатель РФ, проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии.  
E-mail: budnev@list.ru

**Кожевникова Светлана Алексеевна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО.  
E-mail: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru

**Антакова Любовь Николаевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины.  
E-mail: tsvn@bk.ru

**Овсянников Евгений Сергеевич**

доктор медицинских наук,  
доцент кафедры факультетской терапии.  
E-mail: ovses@yandex.ru

**Шишкина Виктория Викторовна**

кандидат медицинских наук, директор НИИ экспериментальной биологии и медицины.  
E-mail: 4128069@gmail.com

**Авдеев Сергей Николаевич**

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ,  
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины.  
119048, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 708-35-76.  
E-mail: pulmo.1msmu@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,  
10, Studencheskaya St.,  
Voronezh, 394036.  
Phone: +7 (473) 263-81-30, +7 (473) 243-76-88.

**Andrey V. Budnevskiy**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Innovator of Russia, Prorector for Innovative Research Activities, Head of Faculty Therapy Department.  
Email: budnev@list.ru

**Svetlana A. Kozhevnikova**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Department of Therapeutic Disciplines, Professional Development Institute.  
Email: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru

**Lyubov N. Antakova**

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Research Institute of Experimental Biology and Medicine.  
Email: tsvn@bk.ru

**Evgeny S. Ovsyanikov**

Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor of Faculty Therapy Department.  
Email: ovses@yandex.ru

**Viktoria V. Shishkina**

Candidate of Medical Sciences, Director of Research Institute of Experimental Biology and Medicine.  
Email: 4128069@gmail.com

**Sergey N. Avdeev**

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RF,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Correspondent Member of RAS,  
Head of Pulmonology Department,  
Director of Pulmonology and Respiratory Medicine Clinic.  
15, Bd. 2, Dovatora St., Moscow, 119048.  
Phone: +7 (495) 708-35-76.  
Email: pulmo.1msmu@mail.ru

Поступила 3.06.2021

Submitted as of 3.06.2021

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения

ЛП-002281-221013



*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.*

*[Применение бедаквиллина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020*

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17  
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.



**Sirturo™**

**Generium**

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

**phs Фармстандарт**