

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

5
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- **Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹**
- **Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²**
- **Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³**

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. Слогодская 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. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов 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
5
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

БРИКО 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

ЛОВACHEVA 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

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герац, 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

5

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 Phthiologists' Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthiologists' 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

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

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, № 5, 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. Кuryuchina

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: 1 июня 2022 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту 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. 5, 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: June 1, 2022

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to 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

- Особенности течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у больного туберкулезом после плеврпульмонэктомии
Жукова Е. М., Лаушкина Ж. А., Снворцов Д. А., Ставицкая Н. В. 7
- Ингаляционное использование сурфактанта-БЛ в поздней респираторной фазе COVID-19 у пациентки с тяжелым течением заболевания
Нудинова С. Н., Пасынкова Т. А., Акименно Н. Н. 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Клинико-статистический анализ предикторов летальных исходов у больных туберкулезом, получающих лечение в учреждениях ФСИН России
Вострокнутов М. Е., Стерликов С. А., Кудрина В. Г., Попова Н. М. 22
- Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по исходной активности аденозиндезаминазы и показателей воспалительного ответа
Дьянова М. Е., Алексеева Н. П., Эсмедляева Д. С., Яблонский П. Н. 28
- Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом
Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. 35
- Распространенность и тактика лечения неспецифической инфекции мочевого тракта у больных туберкулезом
Рашидов З. Р., Азимов С. И. 43
- Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля
Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Аверьянов А. Б., Кузнецова Е. Ю., Николаева Л. В. ... 48
- Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью
Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. Н. 56

ОБЗОР

- Ингибиторы DprE1 – перспективная мишень для разработки противотуберкулезных препаратов
Кукурина А. В. 64

COVID-19

Specific course of COVID-19 associated pneumonia in the tuberculosis patient after pleuropneumectomy

Zhukova E. M., Laushkina Zh. A., Skvortsov D. A., Stavitskaya N. V. 7

Inhalations with surfactant-BL in the late respiratory phase of COVID-19 in the patient with a severe course of the disease

Kudinova S. N., Pasynkova T. A., Akimenko N. N. 15

ORIGINAL ARTICLES

Clinical and statistical analysis of predictors of lethal outcomes in tuberculosis patients treated in medical units of the Russian Federal penitentiary system

Vostroknutov M. E., Sterlikov S. A., Kudrina V. G., Popova N. M. 22

The possibility of predicting effectiveness of therapy in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis by baseline activity of adenosine deaminase and inflammatory response parameters

Dyakova M. E., Alekseeva N. P., Esmedlyeva D. S., Yablonskiy P. K. 28

Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis

Myshkova E. P., Petrenko T. I., Kolpakova T. A. 35

Prevalence and treatment tactics of nonspecific urinary tract infection in tuberculosis patients

Rashidov Z. R., Azimov S. I. 43

Analysis of frequency of genotypes and alleles of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene among patients with allergic bronchial asthma with various levels of control

Cherkashina I. I., Nikulina S. Yu., Averyanov A. B., Kuznetsova E. Yu., Nikolaeva L. V. 48

Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance

Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Kudlay D. A., Pavlova M. V., Yablonskiy P. K. 56

REVIEW

DprE1 inhibitors – a prospective target for development of antituberculosis drugs

Kukurika A. V. 64

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность
в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок

5



Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда

6



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг

7



4

Выявление микобактерий



3

Обработка диагностического материала



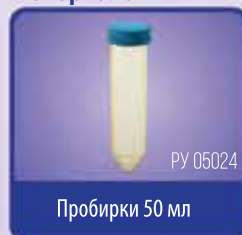
2

Окраска для микроскопии



1

Сбор диагностического материала



BD

Представительство
компании BD в России:
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831) 257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Особенности течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у больного туберкулезом после плеврпульмонэктомии

Е. М. ЖУКОВА, Ж. А. ЛАУШКИНА, Д. А. СКВОРЦОВ, Н. В. СТАВИЦКАЯ

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение течения COVID-19 с вирусной пневмонией единственного легкого, развившейся у пациента через 30 дней после проведения плеврпульмонэктомии по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Благоприятное течение COVID-19 обусловлено своевременным его выявлением и началом лечения, а также, возможно, использованием схем противотуберкулезной химиотерапии, содержащих антибактериальные препараты, препятствующие развитию внутрибольничной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, широкая лекарственная устойчивость, химиотерапия

Для цитирования: Жукова Е. М., Лаушкина Ж. А., Скворцов Д. А., Ставицкая Н. В. Особенности течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у больного туберкулезом после плеврпульмонэктомии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 7-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-7-12>

Specific Course of COVID-19 Associated Pneumonia in the Tuberculosis Patient after Pleuropneumonectomy

E. M. ZHUKOVA, ZH. A. LAUSHKINA, D. A. SKVORTSOV, N. V. STAVITSKAYA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of viral pneumonia associated with COVID-19 of the only lung, it developed in the patient 30 days after pleuropneumonectomy which was done to manage fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The favorable course of COVID-19 was due to its timely detection and initiation of treatment, and possibly, it was due to using anti-tuberculosis chemotherapy containing antibacterial drugs that prevented nosocomial infections.

Key words: tuberculosis, COVID-19, extensive drug resistance, chemotherapy

For citations: Zhukova E. M., Laushkina Zh. A., Skvortsov D. A., Stavitskaya N. V. Specific course of COVID-19 associated pneumonia in the tuberculosis patient after pleuropneumonectomy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 7-12 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-7-12>

Для корреспонденции:

Жукова Елена Михайловна
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Correspondence:

Elena M. Zhukova
Email: zhukovaem@ngs.ru

По прогнозам исследователей [5], в условиях высокого бремени COVID-19 смертность от туберкулеза в течение ближайших 5 лет может возрасти до 20% по сравнению с предшествующим эпидемии COVID-19 периодом, что может быть обусловлено несвоевременной диагностикой туберкулеза и задержкой старта терапии заболевших из-за перераспределения ресурсов на борьбу с COVID-19. Кроме того, может страдать обеспечение надлежащего лечения больных туберкулезом из-за перебоев в производстве и транспортировке лекарственных средств и предметов снабжения, ограниченного доступа к медицинским учреждениям [8-10].

По мнению отечественных ученых [4], в России COVID-19 в ближайшей перспективе не будет способствовать росту показателей заболеваемости и смертности при туберкулезе и ВИЧ-инфекции. Отрицательные эффекты при пандемии частично нивелируются резким сокращением контактов, увеличением количества среди населения компьютерных томографий (КТ) легких, сохранением объема поставок противотуберкулезных и антире-

тровирусных препаратов, приобретенных за счет средств бюджетов разных уровней, увеличением приверженности к лечению со стороны пациентов, расширением стационарзамещающих технологий в специализированных медицинских организациях. В то же время появляются данные, указывающие, что у больных туберкулезом COVID-19 может протекать в тяжелой форме с развитием вирусной пневмонии, влекущей за собой острый респираторный дистресс-синдром и дыхательную недостаточность [2]. Актуальным является понимание особенностей клинического течения и лечения коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелыми формами туберкулеза.

Приводим клиническое наблюдение течения COVID-ассоциированной пневмонии единственного легкого у пациента с фиброзно-кавернозным туберкулезом после плеврпульмонэктомии.

Пациент К. (1967 года рождения) поступил в Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза (ННИИТ) для проведения хирургического лечения по поводу фиброзно-кавер-

нозного туберкулеза. Анамнез заболевания: болен туберкулезом легких с 1998 г., в 2000 г. выполнена резекция части верхней доли правого легкого по поводу сформировавшихся множественных туберкулем. В 2001 г. переведен в 3-ю группу диспансерного учета. В 2007 г. – рецидив туберкулезного процесса, в 2009 г. выявлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя (HRSEPToKmCm), назначен 4-й режим химиотерапии – H Am Z Ofx Cs Pas. В 2009 г. проведены 5-реберная остеопластическая торакопластика, клапанная бронхоблокация правого шестого бронха с последующим удалением эндобронхиального клапана через 6 мес. В 2014 г. переведен в 3-ю группу диспансерного учета. В 2016 г. вновь диагностирован рецидив туберкулеза. В противотуберкулезном диспансере по месту жительства проводилось лечение по 4-му режиму, исход химиотерапии признан неэффективным, сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез правого оперированного легкого, сохранялось бактериовыделение. В январе 2020 г. выявлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) (HRSEPA SKmCmOfx), с 11.02.2020 г. назначен 5-й режим химиотерапии – Mfx Z Pto Cs Lzd Bq. В процессе лечения Z, Pto отмечены нежелательные явления – эпизоды кожной сыпи, пациент отказался от приема Lzd (из-за побочной реакции в виде головокружения) и от приема Mfx (из-за побочной реакции в виде тошноты). Пациент консультирован в ННИИТ, рекомендовано хирургическое лечение (заключительная пневмонэктомия).

Анамнез жизни: контакт с больными туберкулезом не установлен, в местах лишения свободы не был. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный тип, стадия 2, вне обострения. Пациент курит в течение 38 лет по 1 пачке сигарет в день. Алкоголем злоупотребляет.

При поступлении в ННИИТ бактериовыделение методом микроскопии и посевом на жидких средах не выявлено, в гемограмме – повышение СОЭ (35 мм/ч), уровня С-реактивного белка (24,6 мг/л); показатели, отражающие функцию печени и почек, в пределах нормы. По данным спирографии: жизненная емкость легких умеренно снижена, значительное нарушение бронхиальной проходимости. Вентиляционная способность легких значительно снижена. ОФВ₁ – 47,1% (1,75 л). При бронхоскопии: рубцовый стеноз правого верхнедолевого бронха и правого шестого бронха – 3-й степени.

При КТ органов грудной клетки (ОГК) (рис. 1): в С₆ правого легкого визуализируется зона консолидированной легочной ткани размером 63 × 31 × 18 мм, неправильной формы, одним краем тесно примыкающая к костальной плевре. В ее структуре визуализируется полость распада размером 40 × 11 × 22 мм, сообщающаяся с дренирующим бронхом. В нижней доле правого легкого опреде-

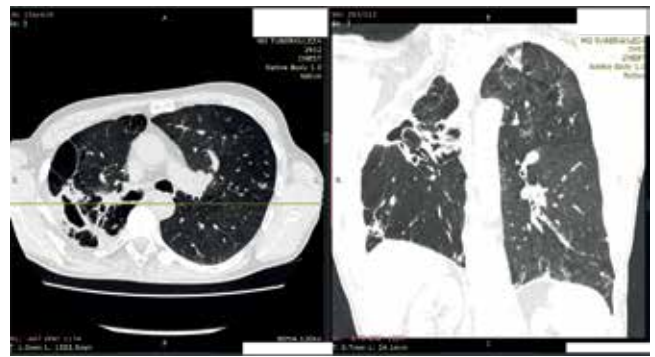


Рис. 1. КТ ОГК пациента К. при поступлении в ННИИТ

Fig. 1. Chest CT of Patient K. by the admission to Novosibirsk Tuberculosis Research Institute

ляются распространенные участки консолидации легочной ткани, множественные разнокалиберные очаги. В левом легком на верхушке отмечаются участки пневмофиброза, крупный очаг размером 13 мм, а также немногочисленные очаги малого размера. Аналогичные множественные мелкие очаги определяются в 3, 6, 8-10-м сегментах левого легкого. Трахея смещена вправо. Правый корень умеренно подтянут вверх, отмечается деформация сегментарных и субсегментарных ветвей. Просвет правого верхнедолевого бронха резко сужен. Заключение: фиброзно-кавернозный туберкулез С₆ правого оперированного легкого с обсеменением обоих легких и наличием плотных очагов в левом легком. Состояние после резекции части верхней доли справа. Состояние после 5-реберной остеопластической торакопластики справа.

Решением врачебной комиссии при поступлении в клинику лечение продолжено в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [3]. С согласия пациента был назначен повторный курс бедаквилина свыше 180 доз. Измененная схема лечения по 5-му режиму химиотерапии была следующей: Bq – 0,2 г × 3 раза в неделю, ежедневно: Lzd – 0,6 г, Z – 1,5 г, Cs – 0,75 г, Cm – 1 г, Sfx – 0,2 г. Переносимость химиотерапии была хорошей.

Плеврупульмонэктомия справа по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза проведена пациенту 22.09.2020 г. Послеоперационный период протекал без осложнений, химиотерапия продолжена в прежнем объеме. Через 17 дней после проведенной операции (9.10.2020 г.) в общем и биохимическом анализе крови регистрировали повышение СОЭ, снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, повышение уровня тромбоцитов, что соответствовало объему кровопотери во время операции (200 мл); отмечали повышение уровня С-реактивного белка, снижение – общего белка (табл.). На обзорной рентгенограмме ОГК (9.10.2020 г.): справа в мягких тканях в проекции лопатки отмечается скопление воздуха. Остаточная плевральная полость справа гомогенно затемнена, заполнена жидкостным содержимым. Органы средостения не смещены. В левом

Таблица. Отдельные показатели общего и биохимического анализа крови пациента К.

Table. Certain parameters of general blood count and blood biochemistry of Patient K.

Показатели	Даты обследования д/мес./год			
	09.10.2020	21.10.2020	26.10.2020	01.11.2020
	послеоперационный период (17-й день после операции)	дебют COVID-19	поступление в специализированный госпиталь (по COVID-19)	выписка из специализированного госпиталя (по COVID-19)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,08	3,35	10,5	9,2
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,61	1,02	1,3	1,39
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,41	3,15	3,7	4,0
Гемоглобин, г/л	101	90	110	112
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	592	248	275	270
СОЭ, мм/ч	100	35	8	6
СРБ, мг/л	17,6	16,9	8,5	6,5
Общий белок, г/л	59,5	59,9	70	67

легком без динамики. Состояние после пневмонэктомии справа.

Через 3 нед. после операции (с 14.10.2020 г.) у пациента появились жалобы на эпизодический кашель с мокротой слизистого характера, общую слабость, одышку при ходьбе. К этому времени пациент получил 248 доз противотуберкулезных препаратов. Через 4 нед. после плеврупульмонэктомии (с вечера 21.10.2020 г.) отмечено повышение температуры тела до 38°С, сохранялись жалобы на кашель с незначительным количеством слизистой мокроты, общую слабость, одышку при ходьбе. При осмотре общее состояние среднетяжелое, число дыхательных движений – 20-22 в минуту. Дыхание в единственном левом легком ослабленное. Уровень кислородного насыщения крови (по данным оксиметрии) составил 92%. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 82 удара в минуту, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст.

Пациенту назначено обследование в соответствии с временными методическими рекомендациями по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (актуальная версия временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19») [1, 2], взят назофарингеальный мазок. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к COVID-19 получен положительный результат. В общем анализе крови от 21.10.2020 г. в сравнении с данными 9.10.2020 г. была отрицательная динамика (снижение числа) лимфоцитов, лейкоцитов, эритроцитов крови, гемоглобина (табл.). Сохранялось повышение уровня С-реактивного белка, снижение уровня общего белка, СОЭ составляла 35 мм/ч.

Через 2 нед. после предшествующего рентгенологического контроля (23.10.2020 г.) проведена КТ ОГК (рис. 2): в нижней доле левого легкого субплеврально выявлены распространенные участки снижения прозрачности легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с участками пневмо-

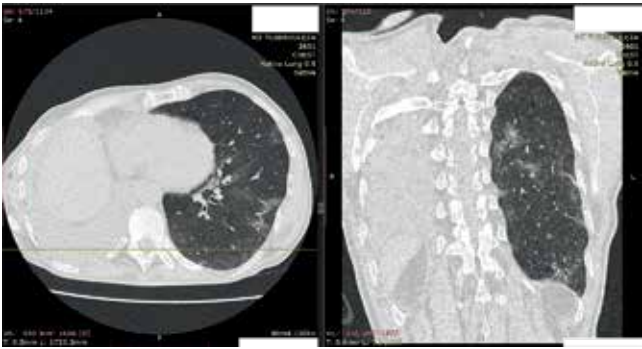


Рис. 2. КТ ОГК пациента К. при выявлении COVID-19

Fig. 2. Chest CT of Patient K. when COVID-19 was detected

фиброза. Степень поражения составила 50% от объема единственного легкого (КТ-2). Заключение: КТ-картина левосторонней нижнедолевой полисегментарной пневмонии единственного левого легкого. Высокая вероятность пневмонии COVID-19. Состояние после заключительной пневмонэктомии справа. Состояние после 5-реберной остеопластической торакопластики справа. Множественные плотные очаги левого легкого. Эмфизема верхней доли левого легкого.

По данным проведенного комплексного обследования установлен диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1». Осложнения: полисегментарная нижнедолевая пневмония единственного левого легкого; дыхательная недостаточность 1-й степени.

Пациент в удовлетворительном состоянии переведен в специализированный госпиталь по лечению больных с коронавирусной инфекцией. В анализе крови при поступлении в госпиталь (от 26.10.2020 г.) в сравнении с 21.10.2020 г. отмечены нормализация и положительная динамика большинства показателей (СОЭ, лейкоцитов, общего белка, эритроцитов, гемоглобина, уровня С-реактивного белка) (табл.). Лечение COVID-19 проводилось согласно актуаль-

ной версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [1, 2], также пациент продолжал получать схему противотуберкулезной терапии.

С 28.10.2020 г. зарегистрированы нормализация температуры тела, уменьшение общей слабости, кашля, количества отделяемой мокроты и одышки; 30.10.2020 г. при контрольной рентгенографии органов дыхания: справа состояние после пневмонэктомии, слева легочные поля повышенной прозрачности, легочный рисунок диффузно деформирован, умеренно усилен, обогащен в нижних отделах, синус слева свободен. В анализе крови от 1.11.2020 г. зарегистрировали дальнейшую положительную динамику показателей, сохранялись лишь снижение уровня гемоглобина и незначительное повышение С-реактивного белка. Нозофарингеальный мазок взят 2.11.2020 г. Методом ПЦР получен отрицательный результат к COVID-19. Пациент находился в специализированном госпитале в течение 8 дней, от дальнейшего лечения отказался, был выписан в удовлетворительном состоянии.

Далее продолжил лечение по 5-му режиму химиотерапии в туберкулезной больнице по месту жительства, при поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, эпизодический кашель с незначительным количеством слизистой мокроты. При обследовании бактериовыделение методом микроскопии и посевом не выявлено. Мазок на наличие COVID-19, выполненный методом ПЦР, отрицательный. В общем и биохимическом анализах крови – показатели в пределах референсных значений.

По данным КТ ОГК (рис. 3): состояние после заключительной пневмонэктомии справа; состояние после 5-реберной остеопластической торакопластики справа. Множественные плотные очаги в левом легком. Инфильтративных, деструктивных изменений

не выявлено. Эмфизема верхней доли левого легкого. Отмечено рассасывание пневмонических изменений в единственном левом легком.

Комментарий. Приведен случай длительного (более 12 лет) наблюдения за пациентом с рецидивирующим течением туберкулеза легких. За этот период у пациента выявлено 2 рецидива заболевания (2007, 2016 гг.), сформировалась МЛУ, а в последующем и ШЛУ возбудителя, несмотря на хирургическое лечение в 2000 г. и в 2009 г., сформировался распространенный фиброзно-кавернозный туберкулез с длительно сохраняющимся бактериовыделением, что привело к необходимости проведения плевропунктурной эктомии в 2020 г.

Неуспешность терапии пациента обусловлена неадекватностью проводимой химиотерапии (в 2007-2010 гг. в схеме лечения туберкулеза с МЛУ и наличием устойчивости к Км использовали изониазид и амикацин, в 2020 г. в связи с плохой переносимостью в схемы лечения туберкулеза с ШЛУ не включали Lzd). Наличие таких факторов, как злоупотребление алкоголем, курение, коморбидность, отсутствие приверженности к лечению, плохая переносимость противотуберкулезных препаратов, также способствовало неблагоприятному течению туберкулеза и развитию ШЛУ МБТ.

Благодаря комплексному индивидуальному подходу, содержащему скорректированную схему лечения, включающую пролонгированный курс Вq, и своевременно проведенное оперативное лечение, удалось добиться стабилизации туберкулезного процесса и стойкого прекращения бактериовыделения, что позволило успешно выполнить плевропунктурную эктомию.

Через 1 мес. после плевропунктурной эктомии пациент заболел COVID-19 с вирусной пневмонией (поражение 50% объема единственного легкого), с дыхательной недостаточностью 1-й степени. Заболевание подтверждено ПЦР-тестом, имело клинические проявления.

Наличие положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 решает проблему диагностики коронавирусной инфекции у больных туберкулезом легких, поскольку симптомы этих двух инфекционных заболеваний часто не отличаются и изменения в общем анализе крови неспецифичны.

В литературе встречаются сообщения о более тяжелом течении COVID-19 на фоне ранее выявленного туберкулеза легких [6, 7]. В данном случае обращает на себя внимание благоприятное течение COVID-19, но осложняющим фактором было развитие в послеоперационном периоде вирусной пневмонии в единственном легком у больного с хроническим течением туберкулезного процесса, на тот момент в стадии рассасывания и уплотнения. Пациент перенес COVID-19 легче, чем можно было ожидать. Возможно, это было обусловлено длительным применением, в том числе на фоне COVID-19, многокомпонентной схемы противотуберкулезной



Рис. 3. КТ ОГК пациента К. при выписке из стационара по лечению COVID-19 в противотуберкулезный стационар по месту жительства

Fig. 3. Chest CT of Patient K. when discharged from hospital after COVID-19 treatment and transferred to TB Dispensary at the place of his residence

химиотерапии, включавшей антибактериальные препараты (фторхинолон, линезолид), которые

рекомендованы при лечении осложненных форм COVID-19 в специализированных стационарах [1].

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. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021)» (утв. Минздравом России).
2. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (утв. президиумом Российского общества фтизиатров и президиумом Ассоциации фтизиатров 28.04.2020 г.).
3. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/943>.
4. Нечаева О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 7-19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>.
5. Hogan A. B., Jewell B., Sherrard-smith E. et al. The potential impact of the COVID-19 epidemic on HIV, TB and malaria in low- and middle-income countries // *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1132-e1141 <https://doi.org/10.25561/78670>.
6. Kumar R., Bhattacharya D. B., Meena D. V. et al. COVID-19 and TB coinfection-Finishing touch in perfect recipe to severity or death // *J. Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e39-e40. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.062.
7. Motta I., Centis R., D'Ambrosio L. et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts // *Pulmonology*. – 2020. – № 26. – P. 233-240 <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>.
8. Rukmini S. How COVID-19 response disrupted health services in rural India. live MINT, 2020. Available: <https://www.livemint.com/news/india/how-covid-19-response-disrupted-health-services-in-ruralindia-11587713155817>.
9. Saunders M. J., Evans C. A. Tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm // *Eur. Respir. J.* – 2020. – № 56. – 2001348; DOI: 10.1183/13993003.01348-2020.
10. Saunders M. J., Wingfield T., Datta S. et al. A household-level score to predict the risk of tuberculosis among contacts of patients with tuberculosis: a derivation and external validation prospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – № 20. – P. 110-122. doi:10.1016/S1473-3099(19)30423-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.
Тел.: 8 (383) 203-78-25.

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Лаушкина Жанна Александровна

доктор медицинских наук,
заведующая отделом прикладных научных исследований.
E-mail: zlaosh@list.ru

REFERENCES

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 12.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 12]. Approved by the Russian MoH as of 21.09.2021.
2. *Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii po okazaniyu protivotuberkuleznoy pomoshchi v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19).* [Provisional guidelines for tuberculosis care provision during the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic]. Approved by the Panel of the Russian Phthisiologists' Society and the Panel of Phthisiologists' Association as of 28.04.2020.
3. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, (Epub.). Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/943>.
4. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 7-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>.
5. Hogan A.B., Jewell B., Sherrard-Smith E. et al. The potential impact of the COVID-19 epidemic on HIV, TB and malaria in low- and middle-income countries. *Lancet Glob. Health*, 2020, 8, e1132-e1141. <https://doi.org/10.25561/78670>.
6. Kumar R., Bhattacharya D.B., Meena D.V. et al. COVID-19 and TB coinfection-Finishing touch in perfect recipe to severity or death. *J. Infection*, 2020, vol. 81, no. 3, pp. e39-e40. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.062.
7. Motta I., Centis R., D'Ambrosio L. et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*, 2020, no. 26, pp. 233-240 <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>.
8. Rukmini S. How COVID-19 response disrupted health services in rural India. live MINT, 2020. Available: <https://www.livemint.com/news/india/how-covid-19-response-disrupted-health-services-in-ruralindia-11587713155817>.
9. Saunders M.J., Evans C.A. Tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 56, 2001348. doi: 10.1183/13993003.01348-2020.
10. Saunders M.J., Wingfield T., Datta S. et al. A household-level score to predict the risk of tuberculosis among contacts of patients with tuberculosis: a derivation and external validation prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.*, 2020, no. 20, pp. 110-122. doi:10.1016/S1473-3099(19)30423-2.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.
Phone: +7 (383) 203-78-25.

Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Zhanna A. Laushkina

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Applied Research.
Email: zlaosh@list.ru

Скворцов Дмитрий Анатольевич

кандидат медицинских наук, заведующий туберкулезным
легочным хирургическим отделением.

E-mail: skvortsov71@bk.ru

Ставицкая Наталья Васильевна

доктор медицинских наук, директор.

E-mail: director@nsk-niit.ru

Dmitry A. Skvortsov

Candidate of Medical Sciences,

Head of Pulmonary Tuberculosis Surgery Department.

Email: skvortsov71@bk.ru

Natalia V. Stavitskaya

Doctor of Medical Sciences, Director.

Email: director@nsk-niit.ru

Поступила 26.02.2022

Submitted as of 26.02.2022

РИФАПЕКС

Антибиотик с высокой степенью эффективности и длительным действием⁴



- Высокая концентрация внутри клеток⁴
- Длительный период полувыведения⁴
- Бактерицидное действие¹

Патогенетический подход к профилактике туберкулеза³
Рекомендован ВОЗ и РОФ для профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ и лечения латентной туберкулезной инфекции.^{1,2,3,4}

- Входит в режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза^{3,4}
- Прием 2-3 раза в неделю¹
- Формирует приверженность к терапии^{2,4}
- Меньшая Гепатотоксичность²
- Рекомендуются с 12 лет¹
- Уменьшает период профилактики⁵:
 $[H]^* + [Rp]^* \times 30 \text{ д.} = [H]^* \times 270 \text{ д.}$

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Рифапекс, утвержденная МЗ РФ
2. Латентная туберкулезная инфекция. Рекомендации ВОЗ. 2018 г. В сравнении с МНН Рифампицин.
3. Рекомендации РОФ «Туберкулез у взрослых», 2022
4. По сравнению с рифампицином. Самойлова А. Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. «Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования» II Туберкулез и болезни лёгких. - 2018. -Т. 96, № 12.-С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.
5. Swindells et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis// the New England journal of Medicine.2019 Mar 14;380(11):1001-1011.doi:10.1056

Реклама

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция



Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.

В состав включен витамин В₆¹.

В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².

Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.

Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.

Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях



Ингаляционное использование сурфактанта-БЛ в поздней респираторной фазе COVID-19 у пациентки с тяжелым течением заболевания

С. Н. КУДИНОВА¹, Т. А. ПАСЫНКОВА², Н. Н. АКИМЕНКО¹

¹ТБУЗ «Унечская центральная районная больница», Брянская область, г. Унеча, РФ

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

РЕЗЮМЕ

У пациентки с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии при верифицированной COVID-19 в поздней респираторной фазе болезни успешно применена сурфактант-терапия для уменьшения степени гипоксемии и ускорения перевода с неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). Препарат нативного сурфактанта начали вводить ингаляционно в дозе 75 мг 2 раза в сутки начиная с 5-го дня НИВЛ, так как показатели SpO_2 92-93% не улучшались. После 4 ингаляций получена положительная динамика: SpO_2 достигла 95% и затем сохранялась в пределах 94-97% при FiO_2 90%. Всего пациентка получила 10 ингаляций, затем проведен постепенный перевод на дыхание через ротоносовую маску увлажненным кислородом.

Ключевые слова: сурфактант, неинвазивная искусственная вентиляция легких, COVID-19

Для цитирования: Кудина С. Н., Пасынкова Т. А., Акименко Н. Н. Ингаляционное использование сурфактанта-БЛ в поздней респираторной фазе COVID-19 у пациентки с тяжелым течением заболевания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 15-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-15-20>

Inhalations with Surfactant-BL in the Late Respiratory phase of COVID-19 in the Patient with a Severe Course of the Disease

S. N. KUDINOVA¹, T. A. PASYNKOVA², N. N. AKIMENKO¹

¹Unechskaya Central District Hospital, Bryansk Region, Unecha, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The patient with severe viral-bacterial pneumonia and verified COVID-19 was successfully treated with surfactant therapy in the late respiratory phase of the disease, surfactant therapy was used to reduce the degree of hypoxemia and accelerate the weaning from non-invasive mechanical ventilation (NIMV). The native surfactant was administered with inhalations at the dose of 75 mg 2 times a day on the 5th day of NIMV since SpO_2 values persisted to be 92-93% and did not improve. Positive changes were observed after 4 inhalations: SpO_2 reached 95% and then remained within the range of 94-97% with FiO_2 90%. In total, the patient received 10 inhalations, then she was gradually transferred to breathing through an oronasal mask with humidified oxygen.

Keywords: surfactant, non-invasive mechanical ventilation, COVID-19

For citations: Kudinova S. N., Pasynkova T. A., Akimenko N. N. Inhalations with surfactant-BL in the late respiratory phase of COVID-19 in the patient with a severe course of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 15-20 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-15-20>

Для корреспонденции:

Кудина Светлана Николаевна
E-mail: kdinovasvetl@yandex.ru

Correspondence:

Svetlana N. Kudinova
Email: kdinovasvetl@yandex.ru

Данные клинических и морфологических наблюдений свидетельствуют о комплексном и разнообразном поражении организма человека при COVID-19 [16, 17]. Объем поражения легких напрямую соотносится с выраженностью дыхательной недостаточности и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Последний нередко является причиной летального исхода.

В поисках методов лечения ОРДС при COVID-19 было широко применено использование препаратов этиотропной и патогенетической терапии в режиме off-label, т. е. вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению. Для максимального сохранения легочных альвеол в условиях

агрессивного поражения их вирусной инфекцией и применения методов лечения off-label в рамках патогенетической терапии уже в начале пандемии было описано применение сурфактант-терапии в ранней острой фазе заболевания [7, 13, 14].

Эффективность сурфактант-терапии в острой фазе COVID-19 основывалась на известных противовоспалительных свойствах сурфактанта в целом, а также входящих в его состав сурфактант-ассоциированных белков. Получены данные, что сурфактант-ассоциированный белок D, его фрагменты способны конкурировать с S-белком вируса SARS-CoV-2 за рецептор ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) на альвеолоцитах

II типа и других клетках респираторной системы и, предположительно, уменьшать уровень поражения клеток респираторной системы [8, 15]. Основываясь на этих предположениях, в ряде клиник РФ были проведены клинические исследования эффективности сурфактант-терапии у больных в состоянии средней и тяжелой степени тяжести в ранней респираторной фазе пневмонии. Было показано, что эта терапия существенно уменьшает риск перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии, уменьшает тяжесть гипоксемии и снижает летальность в 3-4 раза [2, 3, 10, 11]. На основании этих исследований препараты сурфактанта были включены во временные федеральные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ [4].

В отличие от доказанной безопасности и эффективности ранней сурфактант-терапии при острой дыхательной недостаточности, развивающейся обычно в течение первой недели заболевания, исследований о применении препаратов легочного сурфактанта в поздней респираторной фазе нет, за исключением описания единичных клинических случаев [9].

Мы имеем положительный опыт использования ингаляций препарата сурфактанта в поздней фазе пневмонии при COVID-19 у 5 пациентов и приводим клиническое наблюдение одной из них. Эта пациентка была первой в нашей практике, у кого использовали препарат в поздней респираторной фазе при вирусно-бактериальной пневмонии, подтвержденной положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2. Сурфактант использовался для уменьшения степени гипоксемии и острой дыхательной недостаточности, чтобы добиться возможности перевода пациентки с неинвазивной вентиляции легких на самостоятельное дыхание с кислородной поддержкой. К тому же имелись сведения, что ингалирование сурфактанта положительно влияет на рассасывание изменений в легких при инфекционных заболеваниях [5].

Как известно, респираторная поддержка у больных с ОРДС осуществляется неинвазивным и ин-

вазивным методами кислородотерапии в режимах, соответствующих состоянию пациента и функциональным показателям [1].

В условиях инфекционного госпиталя ГБУЗ «Унечская ЦРБ» 30.10.2021 г. мы использовали введение препарата сурфактант-БЛ в ингаляциях у больной, уже 5 дней находившейся на неинвазивной вентиляции легких в отделении реанимации (на 14-й день госпитализации, на 19-й день от начала клинических проявлений COVID-19). Препарат вводили пациентке Т. в виде суспензии при ингаляции через загубник при продолжающейся подаче кислорода через нос.

Клинический случай

Пациентка Т. (59 лет, рост 164 см, масса тела 89 кг) была госпитализирована в инфекционный госпиталь ГБУЗ «Унечская ЦРБ» 17.10.2021 г. на 5-е сут от начала клинических проявлений COVID-19. В мазках со слизистой носоглотки ПЦР на РНК SARS-CoV-2 от 17.10.2021 г. положительна.

Из анамнеза известно, что пациентка привита вакциной «Гам-КОВИД-Вак («Спутник V» 18.03.2021 г. и 08.04.2021 г. и вакциной «Спутник Лайт» 08.10.2021 г.).

На момент госпитализации 17.10.2021 г. при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис. 1) было установлено наличие множественных периферических двусторонних фокусов «матового стекла» с консолидацией в правом легком и утолщением внутридольковых септ в обоих легких. Заключение: двусторонняя пневмония (высокая вероятность COVID-19). Поражение легких, по объему соответствующее КТ 2-3 [6, 12]. Пациентка предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку, тошноту, рвоту, головокружение, общую слабость, периодическое повышение температуры до 38,0°C. До обращения за медицинской помощью по собственному усмотрению принимала ципрофлоксацин, циклоферон и ибуклин. Из сопутствующих заболеваний у пациентки имелись сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый) и артериальная гипертензия.

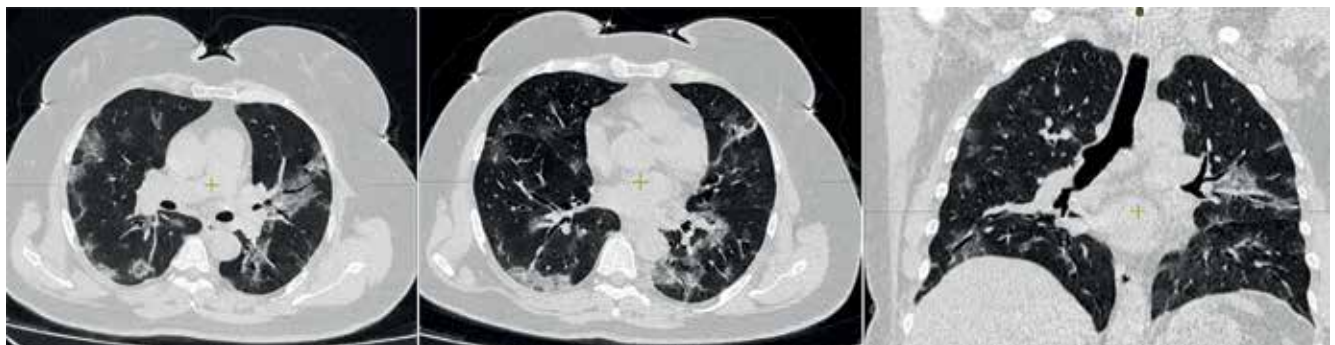


Рис. 1. Пациентка Т., КТ ОГК от 17.10.2021 г.: слой 1,5 мм. ЭЭД 2,4 мЗв. Описание в тексте

Fig. 1. Patient T. Chest CT as of 17.10.2021: 1.5 mm section. EDE 2.4 mSv. Described in the text

На момент госпитализации: температура тела 36,3°C, артериальное давление – 184/114 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 111 в минуту, частота дыхательных движений – 20 в минуту, SpO₂ – 95% без инсуффляции кислорода. В анализах крови: С-реактивный белок (СРБ) – 155,8 мг/л, ферритин – 217 нг/мл, лейкоциты – $7,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – $5,87 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,54 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 175×10^9 /л, СОЭ – 38 мм/ч, D-димер – 999,6 Н/мл ФЭЕ.

Основной диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двусторонняя пневмония (КТ 2-3). Дыхательная недостаточность – 1-2.

Назначена терапия: фавипиравир 200 мг по схеме, гепарин 5 000 МЕ 3 раза в сутки подкожно. Была переведена на инсулины (актропид + протофан) для контролируемой коррекции гликемии. Назначена кислородотерапия через носоротовую маску (подача O₂ со скоростью 5-10 л/мин), при этом сатурация была 98%.

Развитие заболевания

19.10.2021 г. (3-и сут госпитализации) отмечалось снижение сатурации до 96% при инсуффляции O₂ через носоротовую маску (15 л/мин).

20.10.2021 г. усилилась одышка, слабость, сатурация снизилась до 93% в прон-позиции с инсуффляцией кислорода через носоротовую маску. В анализе крови СРБ – 221,3 мг/л. В этот же день и 21.10.2021 г. получила олокизумаб (артлегия) по 0,4 мл (64 мг) подкожно. Отмечалось снижение СРБ до 95,4 мг/л 21.10.2021 г. и до 9,6 мг/л 28.10.2021 г.

22.10.2021 г. (5-е сут госпитализации) установлено нарастание лейкоцитоза до $18,76 \times 10^9$ /л в анализе крови, что было расценено как присоединение бактериальной пневмонии, в назначения добавлен амоксициллин/сульбактам 1 000 + 200 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно.

25.10.2021 г. (9-е сут госпитализации) ввиду прогрессирования дыхательной недостаточности (SpO₂ 88%) при инсуффляции кислорода через носоротовую маску переведена в отделение реанимации. Начата неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) аппаратом «АВЕНТА-М» в режиме Pressure support ventilation при FiO₂ – 95%, РЕЕР – 8 см вод. ст., Psup +12, с частотой дыхательных движений 24-26 в минуту. На этом фоне улучшились показатели SpO₂ до 92-93% и сохранялись до 30.10.2021 г. без динамики.

30.10.2021 г. в связи с тем что показатели SpO₂ 92-93% не улучшались, что не позволяло перевести больную на инсуффляцию кислорода вне НИВЛ, было принято решение об ингаляционном применении препарата сурфактант-БЛ в поздней респираторной фазе пневмонии с распространенным поражением легочной ткани. Ингаляции начаты через компрессорный небулайзер Omron 30.10.2021 г. 2 раза в сутки по 75 мг в суспензии препарата сурфактант-БЛ (Россия). К концу проведения сеанса

ингаляции наблюдалось временное падение сатурации до 87-89%, что не превышало такового при кормлении. Процесс ингаляции контролировался как персоналом, так и самой пациенткой, находившейся в сознании (без полноценного речевого общения). Ингаляции проводились в латеропозиции с мониторным контролем показателей.

31.10.2021 г. (2-й день ингаляций сурфактанта-БЛ). Стабильные изменения параметров сатурации произошли в конце 2-х сут, т. е. после 4 ингаляций и общей введенной дозы – 300 мг сурфактанта-БЛ. SpO₂ достигла 95% и затем сохранялась в пределах 94-97% при FiO₂ 90%. 01.11.2021 г. (3-й день ингаляций) было проведено еще 2 ингаляции сурфактанта-БЛ. Параметры SpO₂ 95-97%.

02.11.2021 г. (4-й день ингаляций). Утром до ингаляции сурфактанта-БЛ сатурация упала до 92% на FiO₂ 90% в прежнем режиме. На ощупь через перчатки едва определялась подкожная эмфизема (участки крепитации) мягких тканей шеи и левой молочной железы. Проведена рентгенография передвижным аппаратом (рис. 2) в положении лежа. На обзорных рентгенограммах ОГК в прямой проекции определяются: множественные двусторонние участки консолидации (инфильтрации) низкой и средней степени интенсивности с неровными и нечеткими контурами, склонными к слиянию, и краникокаудальным градиентом. Срединная тень не расширена, не смещена. Отмечается подкожная эмфизема мягких тканей шеи и левой молочной железы. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония, соответствует РГ-3, высокая вероятность COVID-19. Подкожная эмфизема слева. Признаки пневмоторакса отсутствуют. Также исключены внелегочные причины возникновения



Рис. 2. Пациентка Т., рентгенография ОГК в прямой проекции лежа от 02.11.2021 г.: ЭЭД 0,15 мЗв.

Описание в тексте

Fig. 2. Patient T. Chest X-ray, antero posterior view, in prone position as of 02.11.2021: EDE 0.15 mSv. Described in the text

подкожной эмфиземы. Катетеры центральных сосудов или другие инвазивные механизмы введения лекарственных средств, кроме венозного доступа в кубитальных сосудах, не использовались. Визуальных признаков распространения подкожной эмфиземы не наблюдалось. Прицельная пальпация в области, соответствующей нахождению воздуха в подкожной клетчатке, выявила незначительный участок крепитации, визуально не определяемый, но ощущаемый через перчатки. На консультации с участием торакального хирурга принято решение о продолжении консервативной терапии и ингаляций сурфактанта-БЛ (проведены в 11:00 и в 16:00 ч 02.11.2021 г.). В 14:00 показатели SpO_2 достигли 97% на прежнем режиме НИВЛ.

03.11.2021 г. (5-й день ингаляций). Выполнено еще 2 ингаляции. Всего за 5 дней сделано 10 ингаляций сурфактанта-БЛ. Уровень SpO_2 достиг 98% на прежнем режиме НИВЛ.

С 04.11.2021 г. по 06.11.2021 г. ингаляции не проводились. Начали постепенное уменьшение параметров респираторной поддержки. Отменен амоксциллин/сульбактам.

07.11.2021 г. при SpO_2 до 98% был осуществлен перевод на дыхание через ротоносовую маску увлажненным кислородом со скоростью подачи 5 л/мин.

10.11.2021 г. пациентка была переведена из реанимационного отделения в общую палату, где продолжала получать кислородно-воздушную смесь через ротоносовую маску, преимущественно находясь в латеропозиции. 14.11.2021 г. пациентке выполнена КТ ОГК (рис. 3), при которой установлены значительное нарастание количества периферических двусторонних фокусов «матового стекла», нарастание распространенности консолидации в обоих легких и утолщения, уплотнения внутривидовых септ в обоих легких. Заключе-

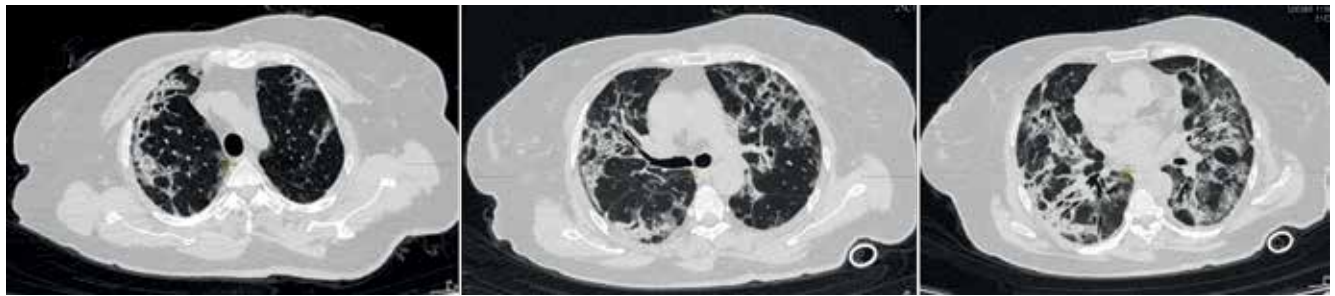


Рис. 3. Пациентка Т., КТ ОГК от 14.11.2022 г.: слой 1,5 мм, ЭЭД 2,4 мЗв. Описание в тексте

Fig. 3. Patient T. Chest CT as of 14.11.2022: 1.5 mm section. EDE 2.4 mSv. Described in the text

ние: двусторонняя вирусная пневмония средней (КТ 3) степени тяжести.

17.11.2021 г. больная выписана из госпиталя для продолжения лечения в амбулаторных условиях при сохраняющейся кислородной зависимости. В амбулаторных условиях пользовалась портативным концентратором O_2 для СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure) в течение 2,5 нед.

Заключение

У пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии при COVID-19, требу-

ющим в поздней респираторной фазе болезни неинвазивной вентиляции легких в условиях отделения реанимации, возможно применение ингаляционной терапии сурфактантом-БЛ для уменьшения степени гипоксемии и ускорения перевода с НИВЛ. Успех небулайзерного пути введения у конкретной пациентки был обусловлен наличием контакта с ней во время проведения манипуляций. Кратковременные эпизоды гипоксемии во время ингаляции не превышали такового при кормлении. Появление незначительной подкожной эмфиземы без пневмоторакса не явилось поводом для отмены сурфактант-терапии.

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. Неинвазивная вентиляция легких у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 679-687. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687>.
2. Аверьянов А. В., Клыпа Т. В., Балионис О. И., Бычинин М. В., Черняк А. В., Троицкий А. В. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа // Ремедиум. – 2020. – № 7-8. – С. 84-88.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Pulmonologiya*, 2020, vol. 30, no. 5, pp. 679-687. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687>.
2. Averyanov A.V., Klypa T.V., Balionis O.I., Bychinin M.V., Chernyak A.V., Troitskiy A.V. Inhaled surfactant for high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients: results of a retrospective analysis. *Remedium*, 2020, no. 7-8, pp. 84-88. (In Russ.)
3. Bautin A.E., Avdeev S.N., Seyliev A.A., Shvechkova M.V., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Semenov A.P., Lapshin K.B., Rozenberg O.A. Inhalation

3. Баутин А. Е., Авдеев С. Н., Сейлиев А. А., Швечкова М. В., Мерзоева З. М., Трушенко Н. В., Семенов А. П., Лапшин К. Б., Розенберг О. А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 6-13.
4. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ, 10-я версия от 08.02.2021 г.
5. Ловачева О. В., Черниченко Н. В., Евгушенко Г. В., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 12-17.
6. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: методические рекомендации / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина и др. // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 93. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 102 с.
7. Розенберг О. А. Интервью израильскому русскоговорящему каналу ITON TV 09.02.2021 <http://www.iton.tv/tema-dnya/15516-novii-rossiiskii-preparat-izbavit-mir-ot-covid-19.html>.
8. Розенберг О. А. Сурфактант-терапия острой дыхательной недостаточности при остром респираторном дистресс-синдроме различной этиологии: В кн. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии под ред: Евдокимова Е. А., Власенко А. В., Авдеева С. Н. – М., Издательская группа «ГЕОТАР-Медицина», 2021 г, стр. 368-405.
9. Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Коннов В. А., Розенберг О. А. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19 // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 7-13.
10. Швечкова М. В., Кукарская И. И., Марченко Р. Н., Кураченко И. И., Швечкова А. С. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 у пациентов акушерского профиля // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 20. – С. 5-58.
11. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome // *Resp. Med.* – 2021. – 28 May. – P. 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>.
12. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT Findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19) // *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. e200110. doi: 10.1148/ryct.2020200110.
13. Schousboe P., Wiese L., Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 552.
14. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 // *Med. Hypotheses*. – 2020. – № 144. – 110020.
15. Taruna Madan, Barnali Biswas, Praveen M. Varghese, Rambhadur Subedi, Hrishikesh Pandit, Susan Idicula-Thomas, Indra Kundu, Sheetalnath Rooge, Reshu Agarwal, Dinesh M. Tripathi, Savneet Kaur, Ekta Gupta, Sanjeev K. Gupta, Uday Kishore. A recombinant fragment of human surfactant protein D binds spike protein and inhibits infectivity and replication of SARS-CoV-2 in clinical samples // *Am. J. Resp. Cell Molecular Biol.* – 2021. – Vol. 65, № 1. doi: 10.1165/rcmb.2021-0005oc.
16. Xie J., Tong Z., Guan X., Du B., Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, № 4. – P. e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>.
17. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARSCoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – № 172. – P. 629-632.
- surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 6-13. (In Russ.)
4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii: Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)* Minzdrava RF, 10-ya versiya ot 08.02.2021 g. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19) by the Russian Ministry of Health. Version 10 as of 08.02.2021].
5. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Evguschenko G.V., Lepekha L.N., Erokhin V.V. Results of surfactant use for complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2006, no. 10, pp. 12-17. (In Russ.)
6. *Luchevaya diagnostika koronavirusnoy bolezni (COVID-19): organizatsiya, metodologiya, interpretatsiya rezultatov: metodicheskiye rekomendatsii*. [X-ray diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of the results: guidelines]. Compiled by S.P. Morozov, D.N. Protsenko, S.V. Smetanina et al. Series on Best Practices of Radiological and Instrumental Diagnostics. Issue 93, Moscow, GBUZ NPKTS DiT DZM Publ., 2020, 102 p.
7. Rozenberg O.A. Interview to the Israeli Russian-speaking channel ITON TV on 09.02.2021 (In Russ.) <http://www.iton.tv/tema-dnya/15516-novii-rossiiskii-preparat-izbavit-mir-ot-covid-19.html>.
8. Rozenberg O.A. *Surfaktant-terapiya ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti pri ostrom respiratornom distress-sindrome razlichnoy etiologii: V kn. Respiratornaya podderzhka patsiyentov v kriticheskom sostoyanii*. [Surfactant therapy for acute respiratory failure in acute respiratory distress syndrome of various etiologies: In: Respiratory support for critically ill patients]. Evdokimova E.A., Vlasenko A.V., Avdeyeva S.N., eds., Moscow, Izdatelskaya Gruppya GEOTAR-Meditsina Publ., 2021, pp. 368-405.
9. Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Konnov V.A., Rozenberg O.A. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 7-13. (In Russ.)
10. Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I., Marchenko R.N., Kuratsenko I.I., Shvechkova A.S. Experience of using surfactant therapy for pneumonia associated with COVID-19 in obstetric patients. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2020, no. 20, pp. 5-58. (In Russ.)
11. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Resp. Med.*, 2021, May, 28. pp. 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>.
12. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT Findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Cardiothorac. Imaging*, 2020, 2, no. 2, pp. e200110. doi: 10.1148/ryct.2020200110.
13. Schousboe P., Wiese L., Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit. Care*, 2020, 24, no. 1, pp. 552.
14. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses*, 2020, no. 144, 110020.
15. Taruna Madan, Barnali Biswas, Praveen M. Varghese, Rambhadur Subedi, Hrishikesh Pandit, Susan Idicula-Thomas, Indra Kundu, Sheetalnath Rooge, Reshu Agarwal, Dinesh M. Tripathi, Savneet Kaur, Ekta Gupta, Sanjeev K. Gupta, Uday Kishore. A recombinant fragment of human surfactant protein D binds spike protein and inhibits infectivity and replication of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Am. J. Resp. Cell Molecular Biol.*, 2021, vol. 65, no. 1. doi: 10.1165/rcmb.2021-0005oc.
16. Xie J., Tong Z., Guan X., Du B., Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open*, 2020, 3, no. 4, pp. e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>.
17. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARSCoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020, no. 172, pp. 629-632.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Унечская центральная районная больница»,
243300, Брянская область, г. Унеча, ул. Октябрьская, д. 54.

Кудинова Светлана Николаевна

главный врач, терапевт.

E-mail: kdinovasvetl.@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Unechskaya Central District Hospital,
54, Oktyabrskaya St., Uchecha, Bryansk Region, 243300.

Svetlana N. Kudinova

Chief Physician, General Practitioner.

Email: kdinovasvetl.@yandex.ru

Акименко Николай Николаевич

врач – анестезиолог-реаниматолог резервного отделения
для лечения больных с COVID-19.

Пасынкова Татьяна Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболева-
ний» МЗ РФ,
врач-эндоскопист отделения эндоскопии.
127473, Москва, улица Достоевского, д. 4, к. 2.
E-mail: tatyana.pasynkova22@yandex.ru

Nikolay N. Akimenko

Anesthesiologist and Emergency Physician of Standby
Department for Treatment of Patients with COVID-19.

Tatiana A. Pasynkova

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Endoscopist at Endoscopy Department.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Email: tatyana.pasynkova22@yandex.ru

Поступила 15.02.2022

Submitted as of 15.02.2022

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**Оригинальный противотуберкулёзный препарат
с выраженным ингибирующим действием на микобактерии туберкулёза,
в том числе устойчивые к противотуберкулёзным препаратам**



- Оказывает строго избирательное действие на МБТ*
- Активизирует фагоцитарную активность макрофагов*
- Сокращает время заживления очагов деструкций в лёгких**

* П.К. Яблонский, Т.И. Виноградова, Ю.Н. Левашев, М.В. Павлова, Э.К. Зильбер, А.А. Старшинова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова, Н.В. Заболотных, М.Л. Витовская. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулёзного препарата «Перхлозон®» // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2016. – Том 18(1). – С.42-48.

** Е.Н. Беляева, Т.Ю. Супрун, Т.Б. Потепун, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, А.А. Старшинова. Новые возможности лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2016. – №3. – С.38-43.



Перхлозон.рф

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей
АО «Фармасинтез», 664040, Россия, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д.184

8 800 100-15-50
pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
для получения более полной информации необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению



Клинико-статистический анализ предикторов летальных исходов у больных туберкулезом, получающих лечение в учреждениях ФСИН России

М. Е. ВОСТРОКНУТОВ¹, С. А. СТЕРЛИКОВ², В. Г. КУДРИНА³, Н. М. ПОПОВА⁴

¹ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» России, Москва, РФ

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить факторы риска летального исхода (предикторы) у пациентов с туберкулезом, получающих лечение по I, II, III режимам химиотерапии во время нахождения в пенитенциарных учреждениях России.

Материалы и методы: изучены сведения о 6 069 записях о пациентах, зарегистрированных для лечения в 2019 и 2020 г. Проводили одномерный и многомерный анализ.

Результаты. Установлено влияние на частоту летального исхода возраста (aOR = 1,05; 95% CI 1,03-1,06), множественных локализаций туберкулеза (aOR = 11,08; 95% CI 5,12-24,20), наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции (aOR = 9,13; 95% CI 6,90-12,24), положительного результата микроскопии мокроты при регистрации (aOR = 5,18; 95% CI 3,93-6,81). Не было выявлено влияния пола пациентов (OR = 0,9; 95% CI 0,4-1,9; $p = 1$).

Ключевые слова: туберкулез в пенитенциарных учреждениях, исходы лечения туберкулеза, факторы риска летального исхода при туберкулезе, предикторы летального исхода туберкулеза, клинико-статистический анализ

Для цитирования: Вострокнутов М. Е., Стерликов С. А., Кудрина В. Г., Попова Н. М. Клинико-статистический анализ предикторов летальных исходов у больных туберкулезом, получающих лечение в учреждениях ФСИН России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-22-27>

Clinical and Statistical Analysis of Predictors of Lethal Outcomes in Tuberculosis Patients Treated in Medical Units of the Russian Federal Penitentiary System

М. Е. VOSTROKNUTOV¹, S. A. STERLIKOV², V. G. KUDRINA³, N. M. POPOVA⁴

¹Research Institute of the Federal Penitentiary System, Moscow, Russia

²Russian Research Institute of Health, Russia

³Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

⁴Izhevsk State Medical Academy, Russian Medical Academy, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine risk factors of lethal outcomes (predictors) in tuberculosis patients treated with chemotherapy regimens I, II, III during confinement in the Russian penitentiary system.

Subjects and Methods: data on 6,069 patients registered for treatment in 2019 and 2020 were studied. Univariate and multivariate analyses were performed.

Results. The following factors were found to have effect on mortality: age (aOR = 1.05; 95% CI 1.03-1.06), multiple localizations of tuberculosis (aOR = 11.08; 95% CI 5.12-24.20), concurrent HIV infection (aOR = 9.13; 95% CI 6.90-12.24), and positive sputum microscopy at registration (aOR = 5.18; 95% CI 3.93-6.81). The patient gender was found to have no effect (OR = 0.9; 95% CI 0.4-1.9; $p = 1$).

Key words: tuberculosis in penitentiary institutions, tuberculosis treatment outcomes, risk factors for tuberculosis mortality, predictors of tuberculosis mortality, clinical and statistical analysis

For citations: Vostroknutov M. E., Sterlikov S. A., Kudrina V. G., Popova N. M. Clinical and statistical analysis of predictors of lethal outcomes in tuberculosis patients treated in medical units of the Russian Federal penitentiary system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 22-27 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-22-27>

Для корреспонденции:

Вострокнутов Михаил Евгеньевич
E-mail: 89128762926@yandex.ru

Correspondence:

Mikhail E. Vostroknutov
Email: 89128762926@yandex.ru

Летальный исход у больных туберкулезом, зарегистрированных в учреждениях Федеральной службы исполнения наказания (ФСИН) России, в настоящее время является не самым частым, однако самым нежелательным неблагоприятным ис-

ходом туберкулеза. По данным 2020 г., летальный исход от любых причин во время пребывания в пенитенциарном учреждении был зарегистрирован у 2,9% больных туберкулезом легких: 156 пациентов (впервые выявленных или с рецидивом) и 31 па-

циент (получавших повторные курсы лечения по I-II-III режимам химиотерапии) [2]. Это летальные исходы, произошедшие в пенитенциарных учреждениях; существенное же число пациентов (по данным формы № ФСИН-6, 504 человека) были освобождены из пенитенциарных учреждений в связи с болезнью, и у них в короткие сроки случился летальный исход, обусловленный неблагоприятным течением туберкулеза. В связи с этим изучение факторов, способствующих летальному исходу у больных туберкулезом, получающих лечение в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации, представляется важным.

В качестве факторов, способствующих летальному исходу, ряд авторов отметили: Е. Лесник и др. (Республика Молдова) [7] – сопутствующие заболевания, мужской пол, отсутствие места работы и медицинской страховки; А. Шкарина и др. (Республика Беларусь) [10] – повторные курсы лечения, наличие ВИЧ-инфекции, пребывание в пенитенциарных учреждениях в анамнезе, инвалидность по туберкулезу, молодой (менее 35 лет) возраст; П. Дьон и др. (Россия, Орловская обл.) [6] – отсутствие места жительства и/или работы, двустороннюю локализацию туберкулеза легких, сердечную недостаточность и гипербилирубинемия; М. Махмудова и др. (Таджикистан) [8] – диссеминированный туберкулез, сахарный диабет и пожилой возраст; С. Саенко и др. (Россия, многоцентровое исследование) [4] – наличие ВИЧ-инфекции, положительный результат бактериоскопии мокроты при регистрации, прерывание лечения в анамнезе, наличие деструктивных изменений в легочной ткани, мужской пол и пожилой возраст.

Все перечисленные исследования касаются гражданского здравоохранения, в то время как у пациентов, зарегистрированных в пенитенциарных учреждениях, могут отмечаться существенные отличия. Это обусловлено их образом жизни до помещения в пенитенциарные учреждения, воздействием неблагоприятных факторов криминогенной среды, в том числе алкоголя и наркотиков, пенитенциарным стрессом и пенитенциарным инфекционным синдромом [1, 3].

В странах постсоветского пространства подобные исследования у лиц, находящихся в пенитенциарных учреждениях, не проводились. Вне стран постсоветского пространства предикторы неблагоприятных исходов, в том числе летального исхода, у больных туберкулезом изучались в единичных исследованиях. К. Adane et al. [5] (Эфиопия) на выборке 496 пациентов, из которых умерло 7 (1,4%), было достоверно установлено лишь то, что предиктором летального исхода была низкая (менее 50 кг) масса тела ($OR = 8,39$; 95% $CI = 1,01-70,34$). В исследовании V. Singano et al. [9] (Малави) у 446 пациентов (все мужского пола) совместно изучались предикторы неудач лечения и летального исхода, к ним отнесли возраст более 35 лет ($aOR = 0,68$),

внелегочный туберкулез ($aOR = 1,69$), ВИЧ-положительный статус ($aOR = 0,63$).

Изучение предикторов летального исхода у больных туберкулезом, находящихся в пенитенциарных учреждениях России, вплоть до последнего времени было затруднено малой выборкой пациентов, находящихся в отдельных учреждениях, отсутствием единого регистра больных туберкулезом.

В последнее время стало возможно проведение такого исследования благодаря внедрению мощного инструмента – Федерального регистра лиц, больных туберкулезом, который позволил на репрезентативной выборке изучить воздействие пусть ограниченного, но хорошо поддающегося регистрации набора данных, что сделало возможным проведение анализа предикторов летального исхода у больных туберкулезом, проходивших лечение в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации.

Более того, ввиду относительно большой численности больных туберкулезом, зарегистрированных в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации, именно в России имеются одни из наилучших условий в мире для проведения подобных исследований.

Цель исследования: определить факторы риска летального исхода (предикторы) у пациентов с туберкулезом, получавших лечение по I, II, III режимам химиотерапии во время нахождения в пенитенциарных учреждениях России.

Материалы и методы

Изучены предикторы летального исхода больных туберкулезом, зарегистрированных для лечения в течение 2019 г. и 9 мес. 2020 г.

Исходным документом для анализа были выгрузки из Федерального регистра лиц, больных туберкулезом, журнала № 503/у за соответствующие периоды.

Критерии включения в исследование:

- назначение I, II или III режима химиотерапии, курс лечения по которым должен был быть завершен к моменту окончания данного исследования;
- начало лечения в течение 2019 г. и первых 6 месяцев 2020 г.;
- регистрация исходов: «эффективный курс химиотерапии (подтвержденный микроскопией, посевом или клинико-рентгенологически)», «умер от туберкулеза», «умер от других причин».

Всего были изучены сведения 24 669 записей, выгруженных из Федерального регистра больных туберкулезом (ФРБТ), из которых 6 069 соответствовали критериям включения. Из них 5 764 успешно завершили лечение («завершившие лечение»), с теми или иными вариантами его, а 305 пациентов умерли («летальный исход»): от туберкулеза (8 пациентов), от других причин (297 пациентов).

Исследование осложнялось неравномерным качеством ведения ФРБТ, в связи с чем у некоторых

пациентов могли отсутствовать данные об отдельных признаках. В связи с этим в однофакторный анализ включали пациентов по наличию информации о соответствующем признаке, в многофакторный – пациентов, у которых имелась информация обо всех анализируемых признаках.

С учетом полноты сведений, доступных для выгрузки, и первоначально построенных гипотез анализировали следующие потенциальные предикторы летального исхода:

- возраст пациентов, влияние которого отмечали авторы [4, 8, 10];
- пол пациента, влияние которого отмечали авторы [4, 7];
- распространенность туберкулеза. Наличие туберкулеза множественных локализаций соответствует более тяжелому течению заболевания, отмечали авторы [8];
- регистрационная группа. По данным [4, 10], повторные курсы лечения (особенно прерывание лечения в анамнезе) ассоциированы с высоким риском летального исхода;
- наличие ВИЧ-инфекции отмечали авторы [4, 10];
- положительный результат бактериоскопии мокроты при регистрации отмечали авторы [4].

При анализе влияния возраста пациентов проводили графический и квартильный анализ. Нулевую гипотезу отклоняли с использованием теста Манна – Уитни. При анализе номинальных признаков составляли таблицы кросс-табуляции (предпочтение отдавалось возможности построения таблиц 2 × 2) с расчетом отношения шансов (OR) и его доверительных интервалов (95% CI), статистической значимости различий с использованием точного критерия Фишера. Многофакторный анализ проводили с использованием логистической регрессии с расчетом скорректированного отношения шансов (aOR) и его 95% CI. Анализ данных выполняли с использованием среды статистической обработки информации R версии 3.3.

Результаты исследования

Графический анализ возраста пациентов представлен на рисунке.

По результатам квартильного анализа, пациенты группы «завершившие лечение» были в возрасте от 16 до 76 лет; 25% квартиль – 32 года, медиана –

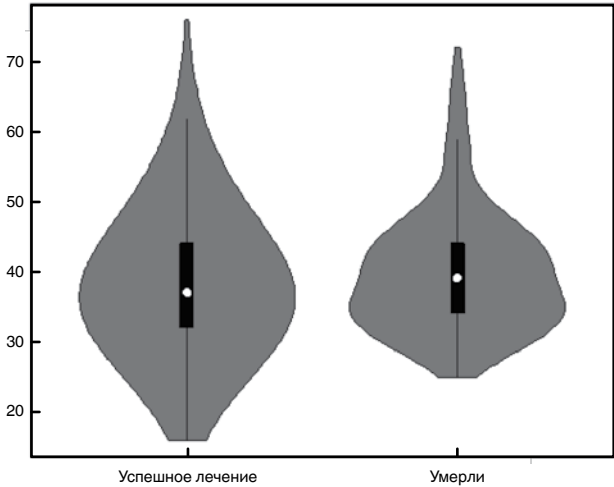


Рис. Графический анализ возраста пациентов из групп «завершившие лечение» (успешное лечение) и «летальный исход» (умерли)

Fig. Graphical analysis of the patients' age in the group of treatment completed and the group of those died

37 лет, 75% квартиль – 44 года, группы «летальный исход» – в возрасте от 25 до 72 лет; 25% квартиль – 34 года, медиана – 39 лет, 75% квартиль – 44 года. Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,002$). Исходя из данных графического и квартильного анализа, «умершие пациенты» были несколько старше (точнее «менее молоды»).

Анализ влияния гендерной принадлежности на частоту летального исхода представлен в табл. 1.

Статистически значимых гендерных различий между группами пациентов «завершившие лечение» и «летальный исход» не было ($OR = 0,9$; 95% CI 0,4-1,9; $p = 1$).

С высокой вероятностью ($p < 0,0001$) удалось отклонить нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий между группами и принять альтернативную гипотезу, соответствующую нашим предположениям: высокая летальность у больных туберкулезом множественных локализаций (генерализованным туберкулезом) и низкая летальность у больных туберкулезом легких (табл. 2). Кроме того, была выявлена низкая летальность у больных с изолированными формами туберкулеза внелегочных локализаций (коды МКБ-10 A17), что было вполне ожидаемо. Дополнительно рассчитали отношение шансов летального исхода у больных генерализованным туберкулезом по сравнению с ту-

Таблица 1. Гендерный анализ в группах «завершившие лечение» и «летальный пациенты»

Table 1. Gender analysis in the group of treatment completed and the group of those died

Пол	Завершившие лечение			Летальный исход			Итого
	абс.	%	95% CI	абс.	%	95% CI	
Женщины	510	95,3	93,2-96,8	25	4,7	3,2-6,8	535
Мужчины	5 274	95,0	94,3-95,4	280	5,0	4,5-5,7	5 554
Итого	5 784	95,0	94,4-95,5	305	5,0	4,5-5,6	6 089

Таблица 2. Локализация туберкулезного процесса в группах «завершившие лечение» и «летальный исход»
Table 2. Tuberculosis localization in the group of treatment completed and the group of those died

Локализация	Завершившие лечение			Летальный исход			Итого
	абс.	%	95% CI	абс.	%	95% CI	
Легкие	5 196	95,7	85,1-96,1	236	4,3	3,8-4,9	5 432
Другие органы дыхания	109	85,2	78,0-90,3	19	14,8	9,7-22,0	128
Внелегочный	71	89,9	81,3-94,8	8	10,1	5,2-18,7	79
Множественных локализаций	15	46,9	30,8-63,6	17	53,1	36,5-69,1	32
Итого	5 391	95,1	94,5-95,6	280	4,9	4,4-5,5	5 671

беркулезом единственной локализации: OR = 23,1; 95% CI 11,4-46,9; $p < 0,0001$.
Анализ сведений об истории предыдущего лечения представлен в табл. 3.
Имеются статистически значимые ($p < 0,0001$) различия частоты летальных исходов в разных регистрационных группах. Причем, в отличие от результатов, полученных другими авторами на базе учреждений гражданского здравоохранения, наиболее высокая частота летальных исходов отмечалась у впервые выявленных больных туберкулезом

и больных с рецидивом туберкулеза. Наиболее низким риск летального исхода был в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии и у перееданных для продолжения лечения.
ВИЧ-инфекция была значимым предиктором летального исхода у больных туберкулезом (OR = 11,1; 95% CI 8,3-15,0; $p < 0,0001$) (табл. 4).
Положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии также являлся значимым предиктором летального исхода (OR = 5,8; 95% CI 4,2-7,9; $p < 0,0001$) (табл. 5).

Таблица 3. История предыдущего лечения туберкулеза в группах «завершившие лечение» и «летальный исход»
Table 3. History of previoys tuberculosis treatment in the group of treatment completed and the group of those died

Регистрационная группа	Завершившие лечение			Летальный исход			Итого
	абс.	%	95% CI	абс.	%	95% CI	
Впервые выявленные	2 614	93,4	92,4-94,2	186	6,6	5,8-7,6	2 800
Рецидив	875	93,1	91,3-94,5	65	6,9	5,5-8,7	940
После неэффективного курса химиотерапии	213	99,5	97,4-99,9	1	0,5	0,1-2,6	214
После прерывания курса химиотерапии	259	95,9	92,9-97,7	11	4,1	2,3-7,2	270
Прочие	262	94,6	91,3-96,7	15	5,4	3,3-8,7	277
Переведенные для п/л	1 541	98,3	97,5-98,8	27	1,7	1,2-2,5	1 568
Итого	5 764	93,5	92,8-94,1	305	5,0	4,5-5,6	6 069

Примечание: п/л – продолжение лечения

Таблица 4. Наличие ВИЧ-инфекции у больных из групп «завершившие лечение» и «летальный исход»
Table 4. HIV status of the patients from the group of treatment completed and the group of those died

ВИЧ-статус	Завершившие лечение			Летальный исход			Итого
	абс.	%	95% CI	абс.	%	95% CI	
ВИЧ-	4 236	98,6	98,2-98,9	61	1,4	1,1-1,8	4 297
ВИЧ+	1 528	86,2	84,6-87,6	244	13,8	12,2-15,5	1 772
Итого	5 764	95,0	94,4-95,5	305	5,0	4,5-5,6	6 069

Таблица 5. Результат микроскопии мокроты у больных из групп «завершившие лечение» и «летальный исход»
Table 5. Result of sputum smear microscopy of the patients from the group of treatment completed and the group of those died

Результат микроскопии	Завершившие лечение			Летальный исход			Итого
	абс.	%	95% CI	абс.	%	95% CI	
Отрицательный	4 547	96,8	96,2-97,2	153	3,3	2,8-3,8	4 700
Положительный	366	83,7	80,0-86,9	71	16,2	13,1-20,0	437
Итого	4 913	95,6	95,1-96,2	224	4,4	5,8-5,0	5 137

Закключение

При проведении многофакторного анализа 5 429 случаев, для которых имелись все анализируемые данные, в качестве независимых предикторов были установлены: возраст (aOR = 1,05; 95% CI 1,03-1,06; $p < 0,0001$); генерализованный туберкулез (aOR = 11,08; 95% CI 5,12-24,20; $p < 0,0001$); регистрационная группа «переведенные для продолжения лечения» (aOR = 0,36; 95% CI 0,19-0,68; $p = 0,001$), наличие ВИЧ-инфекции (aOR = 9,13; 95% CI 6,90-12,24; $p < 0,0001$), положительный результат микроскопии мокроты при регистрации (aOR = 5,18; 95% CI 3,93-6,81; $p < 0,0001$).

Наиболее значимыми независимыми факторами риска летального исхода являлись: генерализованный туберкулез (aOR = 11,08) и наличие ВИЧ-инфекции (aOR = 9,13). Существенным фактором риска является наличие положительного результата микроскопии мокроты при регистрации (aOR = 5,18). Это свидетельствует о необходимости сохранять активный подход к раннему выявлению больных туберкулезом, которые еще не имеют распада и связанного с ним массивного бактериовыделения, определяемого методом микроскопии мокроты.

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. Аверьянова Е. Л. Кластерный анализ в исследовании инфекционного пенитенциарного синдрома // Сб. науч. статей по материалам VI международной научно-практической конференции. – Уфа: Вестник науки, 2021. – С. 106-108.
2. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019-2020 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 63 с.
3. Пономарев С. Б., Бурт А. А., Дюжева Е. Б. Клинические аспекты пенитенциарного стресса // Вестник уголовно-исполнительной системы. – 2016. – № 4. – С. 29-33.
4. Саенко С. С., Стерликов С. А., Русакова Л. И., Лехляйдер М. В., Пирогова Н. Д., Сурначева И. Ф., Гуденков М. А., Свичарская А. К., Подгайная О. А., Кононенко Ю. С., Новикова Т. В., Юхнова Е. А., Фролов Е. Г., Громов А. В., Гаева И. С. Предикторы неблагоприятных исходов случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – № 3 (12). – С. 24-34. DOI: 10.7868/S2587667820030048.
5. Adane K., Spigt M., Dinat G. tuberculosis treatment outcome and predictors in northern Ethiopian prisons: a five-year retrospective analysis // BMC Pulm. Med. – 2018. – 18. – Article number 37. – DOI: 10.1186/s12890-018-0600-1.
6. Dewan P. K., Argun P. M., Kiryanova H., Kondroshova N. V. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2004. – № 8 (5). – P. 598-602.
7. Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S., Todoriko L. Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study // Moldov. Med. J. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 7-12. DOI: 10.5281/zenodo.1050982.
8. Makhmudova M., Maxsumova Z., Rajabzoda A., Makhmadov A., van den Hof S., Mirtskhulava V. Risk factors for unfavourable treatment outcomes among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Tajikistan // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 331-336. DOI: 10.5588/ijtld.18.0311.
9. Singano V., Kip E., Ching'ani W., Chiwaula L. Tuberculosis treatment outcomes among prisoners and general population in Zomba, Malawi // BMC Public Health, 2020. – № 20. – Article number 700. – DOI: 10.1186/s12889-020-08841-z.
10. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., Colombani P., Dara M., Gemert W., Zignole M. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // Bull World Health Organ. – 2013. – № 91 (1). – P. 36-45. DOI: 10.2471/BLT.12.104588.

REFERENCES

1. Averyanova E.L. Cluster analysis in the study of infectious penitentiary syndrome. Sb. nauch. statey po materialam VI mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. [Coll. of articles of the VI International Scientific-Practical Conference]. Ufa, Vestnik Nauki Publ., 2021, pp. 106-108. (In Russ.)
2. Otrasleyve i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2019-2020 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy. [Sectorial and economic rates for TB control in 2019-2020. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2021, 63 p.
3. Ponomarev S.B., Burt A.A., Dyuzheva E.B. Clinical aspects of the penitentiary stress. Vedomosti Ugolovno-Ispolnitelnoy Sistemy. 2016, no. 4, pp. 29-33. (In Russ.)
4. Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Lekhneider M.V., Pirogova N.D., Surnacheva I.F., Gudenkov M.A., Svicharskaya A.K., Podgainaya O.A., Kononenko Yu.S., Novikova T.V., Yukhnova E.A., Frolov E.G., Gromov A.V., Gaevaya I.S. Predictors of unfavorable outcomes of tuberculosis cases treated with chemotherapy regimens I, II, III. Vestnik TSNIIT, 2020, no. 3 (12), pp. 24-34. (In Russ.) doi: 10.7868/S2587667820030048.
5. Adane K., Spigt M., Dinat G. tuberculosis treatment outcome and predictors in northern Ethiopian prisons: a five-year retrospective analysis. BMC Pulm. Med., 2018, 18, article number 37. doi: 10.1186/s12890-018-0600-1.
6. Dewan P.K., Argun P.M., Kiryanova H., Kondroshova N.V. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. Int. J. Tub. Lung Dis., 2004, no. 8 (5), pp. 598-602.
7. Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S., Todoriko L. Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study. Moldov. Med. J., 2017, vol. 60, no. 2, pp. 7-12. doi: 10.5281/zenodo.1050982.
8. Makhmudova M., Maxsumova Z., Rajabzoda A., Makhmadov A., van den Hof S., Mirtskhulava V. Risk factors for unfavourable treatment outcomes among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Tajikistan. Int. J. Tub. Lung Dis., 2019, vol. 23, no. 3, pp. 331-336. doi: 10.5588/ijtld.18.0311.
9. Singano V., Kip E., Ching'ani W., Chiwaula L. Tuberculosis treatment outcomes among prisoners and general population in Zomba, Malawi. BMC Public Health, 2020, no. 20, article number 700. doi: 10.1186/s12889-020-08841-z.
10. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., Colombani P., Dara M., Gemert W., Zignole M. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. Bull World Health Organ., 2013, no. 91 (1), pp. 36-45. doi: 10.2471/BLT.12.104588.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вострокнутов Михаил Евгеньевич
ФКУ «НИИ ФСИН» России,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

FOR CORRESPONDENCE:

Mikhail E. Vostroknutov
Research Institute of the Federal Penitentiary System,
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.

119991, Москва, ГСП-1, Житная ул., д. 14.
E-mail: 89128762926@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0973-9640
SPIN: 8375-8998.

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в Российской Федерации по
программному мониторингу.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN: 8672-4853

Кудрина Валентина Григорьевна

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач
России, заведующая кафедрой медицинской статистики и
цифрового здравоохранения.
125445, Москва, Беломорская ул., д. 19.
E-mail: kudrinu@mail.ru
ORCID: 0000-0002-4329-1165
SPIN-код: 8395-2771

Попова Наталья Митрофановна

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская
академия» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой общественного здоровья и здравоохранения.
426034, г. Ижевск, ул. Революционная, д. 181.
E-mail: natali.popova.5353@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5829-2921

14, Zhitnaya St., GSP-1, Moscow, 119991.
Email: 89128762926@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-0973-9640
SPIN: 8375-8998.

Sergey A. Sterlikov

Russian Research Institute of Health,
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal
Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission
and Program Monitoring in the Russian Federation.
11, Dobrolyubova St.,
Moscow, 127254.
Email: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055
SPIN: 8672-4853

Valentina G. Kudrina

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of Russia,
Head of Department of Medical Statistics
and Digital Health Care.
19, Belomorskaya St., Moscow, 125445.
Email: kudrinu@mail.ru
ORCID: 0000-0002-4329-1165
SPIN-code: 8395-2771

Natalya M. Popova

Izhevsk State Medical Academy,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Department
of Public Health and Health Care.
181, Revolyutsionnaya St., Izhevsk, 426034.
Email: natali.popova.5353@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5829-2921

Поступила в 15.11.2021

Submitted as of 15.11.2021



Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по исходной активности аденозиндеаминазы и показателей воспалительного ответа

М. Е. ДЬЯКОВА¹, Н. П. АЛЕКСЕЕВА^{1,2,3}, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹ФГБНУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, РФ

³ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможность использования исходной активности аденозиндеаминазы (АДА) для прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ).

Материал и методы. Анализ данных проведен у 121 больного впервые выявленным ИТЛ в группах согласно эффективности терапии.

Результаты. У больных впервые выявленным ИТЛ применение дискриминантного анализа позволило получить дискриминантную функцию, в которую вошли активность АДА, концентрация гаптоглобина (ГП) и церулоплазмينا (ЦП) – показатели, отражающие тяжесть специфического процесса и защитные возможности организма больного.

Заключение. Анализ активности АДА в комплексе с уровнем ГП и ЦП позволяет: прогнозировать эффективность интенсивной фазы терапии до ее начала у больных впервые выявленным ИТЛ (с точностью 77,0%); предположить, что снижение активности АДА и ингибирование воспалительной реакции может быть полезным для лечения больных впервые выявленным ИТЛ.

Ключевые слова: аденозиндеаминаза, туберкулез легких, прогнозирование эффективности терапии, реактанты острой фазы воспаления

Для цитирования: Дьякова М. Е., Алексеева Н. П., Эсмедляева Д. С., Яблонский П. К. Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по исходной активности аденозиндеаминазы и показателей воспалительного ответа // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 28-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-28-34>

The Possibility of Predicting Effectiveness of Therapy in Patients with New Infiltrative Pulmonary Tuberculosis by Baseline Activity of Adenosine Deaminase and Inflammatory Response Parameters

М. Е. DYAKOVA¹, N. P. ALEKSEEVA^{1,2,3}, D. S. ESMEDLYAEVA¹, P. K. YABLONSKIY^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the possibility of using the baseline activity of adenosine deaminase (ADA) to predict effectiveness of therapy in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis (IPTB).

Subjects and Methods. Data of 121 patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis were analyzed; patients were divided into groups according to therapy effectiveness.

Results. The discriminant analysis of data of new infiltrative pulmonary tuberculosis patients made it possible to obtain a discriminant function which included the activity of ADA, the concentration of haptoglobin (HP) and ceruloplasmin (CP) – parameters reflecting that severity of the disease and protective potential of the host.

Conclusion. Analysis of ADA activity in combination with level of HP and CP allows the following: predicting effectiveness of the intensive phase of therapy before it begins in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis (with the accuracy of 77.0%); assuming that the reduction of ADA activity and inhibition of the inflammatory response may be useful for treatment of patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis.

Key words: adenosine deaminase, pulmonary tuberculosis, predicting the effectiveness of therapy, acute phase reactants

For citations: Dyakova M. E., Alekseeva N. P., Esmedlyaeva D. S., Yablonskiy P. K. The possibility of predicting effectiveness of therapy in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis by baseline activity of adenosine deaminase and inflammatory response parameters. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 28-34 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-28-34>

Для корреспонденции:
Дьякова Марина Евгеньевна
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Для прогнозирования результатов лечения туберкулеза были использованы индивидуальные уровни биомаркеров [15, 21]. Всемирная организация здравоохранения определяет биомаркер как объективно измеряемую характеристику, используемую в качестве индикатора нормального или патологического биологического процесса, или фармакологического ответа. Таким образом, идеальный биомаркер инфекции должен обладать диагностическими, прогностическими характеристиками [7]. Один из наиболее распространенных биомаркеров для диагностики туберкулеза – аденозиндеаминаза (АДА) плевральной жидкости, поскольку определение активности этого фермента является недорогим быстрым тестом с высокой диагностической эффективностью [6, 12]. Учитывая сложность реакции организма на процесс, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), ни один показатель воспалительного ответа в отдельности не является достаточным для мониторинга лечения и необходима комбинация показателей воспалительного ответа [19]. Ранее мы показали возможность прогнозирования эффективности терапии у больных с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) по исходному уровню трех реактантов острой фазы (РОФ) и у больных туберкулезом с разным генотипом МБТ по исходной активности АДА и комбинации РОФ [4, 5]. Принимая во внимание, что аденозин, одна из сигнальных молекул, образующихся при метаболизме пуринов, изменяет объем, продолжительность и разрешение воспалительной реакции, действуя через четыре подтипа специфических Р1-рецепторов – A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3 , регулирующих внутриклеточный уровень

Correspondence:
Marina E. Dyakova
Email: marinadyakova@yandex.ru

циклического аденозин монофосфата (цАМФ) [8, 10, 11], а АДА – фермент пуринового метаболизма, дезаминирующий аденозин в инозин, важно оценить прогностическую значимость активности АДА при туберкулезе легких.

Цель исследования: оценить возможность использования исходной активности АДА для прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным ИТЛ.

Материалы и методы

Обследован 121 больной впервые выявленным ИТЛ (69 мужчин и 52 женщины) в возрасте 19-65 лет (Me – 29). Диагноз устанавливали на основании бактериологических и клинико-рентгенологических критериев. Анализ проводили как в общей группе больных, так и в группах, сформированных ретроспективно согласно результату терапии в интенсивной фазе лечения. У всех пациентов после завершения интенсивной фазы терапии зафиксировано улучшение. Результаты терапии были представлены в следующих градациях: «значительное улучшение», $n = 78$ (исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада); «улучшение», $n = 43$ (ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада). Клиническая характеристика больных анализируемых групп представлена в табл. 1. Обследование пациентов проводили перед началом противотуберкулезной химиотерапии. Референсную группу составили здоровые доноры (ЗД) ($n = 43$).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в группах по результатам лечения (абсолютное число больных (абс.) и %)

Table 1. Clinical characteristics of patients in groups by treatment outcomes (absolute number of patients (abs.) and %)

Признаки	Всего	Значительное улучшение	Улучшение
Распространенность процесса в легком			
Ограниченный	62 (49)	45 (57,7)	17 (39,5)
Распространенный	59 (51)	33 (42,3)	26 (60,5)
Полости распада			
Нет	24 (19,8)	17 (21,8)	7 (16,3)
Есть	97 (80,2)	61 (78,2)	36 (83,7)
Бактериовыделение			
Нет	32 (22)	25 (30,1)*($p = 0,035$)	7 (14,0)
Есть	89 (78)	53 (69,9)	36 (86,0)
Резистентность МБТ к лекарственным препаратам			
Нет	51 (53)	35 (64,3)	16 (41,9)
Есть	38 (47)	18 (35,7)	20 (58,1)*($p = 0,04$)

Примечание: оценка качественных признаков проводилась с использованием таблиц сопряженности (Crosstabulation tables); * – различия значимы между группами «значительное улучшение» и «улучшение»

В сыворотке крови определяли активность АДА методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь). Уровни РОФ воспаления – гаптоглобина (ГП), α_1 -кислого гликопротеина (АГП) и С-реактивного белка (СРБ) – определяли иммунотурбодиметрически с наборами Konelab (Thermo Fisher Scientific, США), активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) – по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин-пара-нитроанилида (ICN Biomedicals Inc., США) [2] на фотометре EL808 (БИО-ТЕКИНСТРУМЕНТС, США). Уровень РОФ – церулоплазмина – определяли методом Равина [1] на спектрофотометре PV1251C (Беларусь).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 7.0 (StatSoft Inc, USA). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Оценку достоверности различий величин показателей проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, проверку значимости результатов корреляционного анализа – по критерию Фишера. Дискриминантный анализ применяли для выделения минимального числа признаков, обеспечивающих прогнозирование результатов интенсивной фазы лечения.

Результаты

Морфологической основой туберкулезного процесса является воспаление, при котором из активированных клеток высвобождается один из ключевых нуклеотидов пуриновой системы – аденозинтрифосфат, при расщеплении которого активированными эктонуклеотидазами образуется аденозин. Поскольку аденозин – короткоживущая молекула, о его продукции косвенно свидетельствует активность АДА.

У больных с ИТЛ по сравнению с ЗД выявлено значимое повышение активности АДА, основная

функция которого – деградация внеклеточного аденозина, разнонаправленные изменения уровней РОФ: увеличение концентрации СРБ, активности α_1 -протеиназного ингибитора и зеркальное снижение активности α_2 -макроглобулина (табл. 2).

Значимое увеличение активности АДА у больных туберкулезом легких по сравнению со здоровыми лицами позволило R. Pandey et al. (2016) считать АДА сыворотки крови биохимическим маркером для диагностики туберкулеза [16]. При этом наши данные [3] свидетельствуют, что в качестве дифференциального теста специфического воспаления (впервые выявленный ИТЛ) и неспецифического (пневмония) невозможно использование АДА.

Результаты корреляционного анализа (только значимые корреляции) между показателями воспалительного ответа в группах представлены в табл. 3.

Полученные корреляции иллюстрируют взаимосвязи между РОФ (между уровнями АГП и ГП, ЦП, СРБ). В ходе корреляционного анализа выявлена также слабая, но значимая связь между уровнем СРБ и активностью АДА. Повышение активности АДА ассоциировано со снижением уровня аденозина и активацией высокоаффинного P1-рецептора аденозина A_{2A} , играющего критическую роль в сдерживании воспаления [8, 20]. Корреляция между активностью АДА и концентрацией СРБ указывает на зависимость концентрации СРБ от экспрессии A_{2A} -аденозинового рецептора, что согласуется с экспериментальными данными M. E. Reichelt (2013).

Учитывая, что больные ИТЛ были неоднородны по клинической тяжести туберкулезного процесса (табл. 1), показатели воспалительного ответа проанализированы с учетом характеристик тяжести процесса. Активность АДА и уровни РОФ при ограниченном процессе в легком регистрировались в пределах референсного диапазона, а при распространенном процессе были значимо выше уровни ЦП ($p = 0,005$), АГП ($p = 0,017$) и активность α_1 -ПИ

Таблица 2. Исходные показатели активности АДА и уровней РОФ у больных ИТЛ в анализируемых группах, Me (Q1-Q3)

Table 2. Baseline values of ADA activity and APR levels in new infiltrative pulmonary tuberculosis patients in the analyzed groups, Me (Q1-Q3)

Показатели	Здоровые доноры	Группы больных		
		общая	значительное улучшение	улучшение
АДА, ед/л	14,1 (12,5-15,6)	17,2* ($p = 0,000$) (14,3-21,4)	15,6* ($p = 0,0003$) (13,9-19,0)	18,4* ($p = 0,000$), # ($p = 0,0001$) (16,0-22,2)
СРБ, мг/л	7,0 (5,3-8,1)	9,3* ($p = 0,04$) (6,0-32,7)	6,6 (6,0-27,6)	13,4* ($p = 0,019$) (6,0-48,5)
ГП, г/л	1,04 (0,9-1,1)	1,22 (0,8-1,67)	0,99 (0,75-1,36)	1,9* ($p = 0,01$), # ($p = 0,000$) (1,12-2,23)
АГП, г/л	0,96 (0,88-1,08)	1,06 (0,73-1,46)	0,96 (0,69-1,27)	1,29* ($p = 0,02$), # ($p = 0,0008$) (1,0-1,8)
ЦП, г/л	0,34 (0,30-0,39)	0,35 (0,29-0,43)	0,34 (0,27-0,39)	0,4* ($p = 0,028$), # ($p = 0,003$) (0,34-0,49)
α_1 -ПИ, нмоль/мин	1,43 (1,22-2,09)	2,1* ($p = 0,0004$) (1,75-2,4)	2,1* ($p = 0,0015$) (1,75-2,42)	2,14* ($p = 0,0005$) (1,84-2,45)
α_2 -МГ, нмоль/мин	2,46 (2,18-3,00)	1,97* ($p = 0,000$) (1,70-2,25)	1,93* ($p = 0,000$) (1,64-2,18)	2,1* ($p = 0,00048$) (1,69-2,30)

Примечание: * – различия значимы по сравнению с группой «здоровые доноры», # – различия значимы между группами «значительное улучшение» и «улучшение»

Таблица 3. Корреляционные зависимости между показателями РОФ в анализируемых группах
Table 3. Correlations between APR values in the analyzed groups

Пары признаков		Общая группа	Значительное улучшение	Улучшение
		коэффициент корреляции (его значимость)		
АГП	ГП	0,52 (0,000)	0,47 (0,000)	0,62 (0,000)
	ЦП	0,36 (0,000)	0,27 (0,019)	-
СРБ	АДА	0,2 (0,028)	-	-
	АГП	0,37 (0,000)	0,25 (0,026)	0,48 (0,001)
	ГП	-	-	0,36 (0,018)
ЦП	α 2-МГ	-	-	-0,4 (0,01)
α ₁ -ПИ	ГП	-	0,28 (0,016)	-
	АГП	-	0,27 (0,02)	-

Примечание: прочерк в ячейке – корреляционная зависимость незначима ($p > 0,05$)

($p = 0,02$). Указанные различия иллюстрировались и зависимостью уровней ЦП, АГП и активности α ₁-ПИ от распространенности туберкулезного процесса в легких ($r > 0,3$; $p \leq 0,02$ для каждого из трех показателей). Также были выявлены корреляции уровней ГП, АГП, ЦП от наличия/отсутствия бактериовыделения ($r > 0,3$; $p \leq 0,03$ для каждого из трех показателей). Таким образом, уровни АГП и ЦП – наиболее информативные показатели воспалительного ответа, коррелирующие с характеристиками тяжести туберкулезного процесса (как по распространенности туберкулезного процесса, так и наличию/отсутствию бактериовыделения).

Учитывая, что при ретроспективном разделении больных ИТЛ на две группы в зависимости от эффективности интенсивной фазы терапии больные этих групп также различались по тяжести специфического процесса, можно предположить, что группы будут различаться по уровню АГП и ЦП. В группе «значительное улучшение» было больше больных с ограниченным процессом в легких ($p = 0,056$, разница незначима) и значимо чаще ($p = 0,035$) встречались больные без бактериовыделения (табл. 1). В группе «улучшение» значимо чаще ($p = 0,026$) выявлялись *M. tuberculosis*, устойчивые к химиопрепаратам. При этом множественная лекарственная устойчивость выявлена у 14 (66,7%) больных со «значительным улучшением» и у 19 (76,0%) – с «улучшением» ($p > 0,05$).

В обеих анализируемых группах выявлены следующие различия показателей воспалительного ответа: уровни РОФ (СРБ, ГП, АГП, ЦП) у больных из группы со «значительным улучшением» определялись в пределах референсного диапазона, а в группе «улучшение» превышали его (табл. 2). Как мы и предположили, уровни ГП, АГП и ЦП у больных группы «улучшение» были значимо выше, чем в группе со «значительным улучшением». Активность АДА была повышена в обеих группах, но у больных с «улучшением» активность фермента была выше ($p = 0,001$), чем у больных в группе «значительное улучшение».

Приведенные в табл. 2 данные иллюстрируют, что в группе «значительное улучшение» воспалительный ответ сопровождается разнонаправленной ингибиторной активностью (повышением активности α ₁-ПИ и снижением – α ₂-МГ) и умеренным повышением активности АДА, в то время как для более выраженного воспалительного ответа в группе «улучшение» характерны присоединение роста уровней РОФ и еще большая активность АДА.

Отмеченные различия между группами подтвердились и при корреляционном анализе (табл. 3). Корреляции в группе «значительное улучшение» между уровнями ГП, АГП и активностью α ₁-ПИ подтверждают их ингибиторную функцию: ГП эффективно ингибирует катепсины С, В и L, а АГП – трипсиноподобные протеиназы [13, 18].

Несмотря на значимые отличия между группами, ни один из показателей в отдельности из-за низкой диагностической информативности не может быть использован для прогнозирования эффективности терапии (табл. 4).

Для решения данной задачи использован дискриминантный анализ, позволяющий выделить оптимально минимизированную комбинацию признаков при сохранении общей информативности анализируемых показателей, и получена дискриминантная функция:

$$D = 0,08 \times \text{АДА} + 1,31 \times \text{ГП} + 5,64 \times \text{ЦП} - 6,06$$

При значениях дискриминантной функции $D < 0$ пациент принадлежит к группе «значительное улучшение» с точностью 77,0%, а при $D > 0$ – к группе «улучшение».

В полученную нами дискриминантную функцию вошли ЦП, ГП и АДА – показатели с наибольшей чувствительностью и специфичностью, которые коррелируют с характеристиками тяжести процесса, эффективностью интенсивной фазы терапии.

Одним из главных факторов выбора биомаркеров прогнозирования исходов терапии, по мнению De Groote М. А. (2013), является возможность ремоделирования/заживления тканей. А именно аденозин (о продукции которого косвенно свиде-

Таблица 4. Диагностическая информативность исходной активности аденозиндеаминазы и показателей воспалительного ответа (чувствительность определялась на группе «улучшение», а специфичность – на группе «значительное улучшение»)

Table 4. Diagnostic informational value of the baseline activity of adenosine deaminase and parameters of the inflammatory response (sensitivity was determined in the group with improvement, and specificity – in the group with significant improvement)

Показатели	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
АДА	72	54
СРБ	52	54
ГП	73	60
АГП	52	73
ЦП	42	76
α_1 -ПИ	46	61
α_2 -МГ	41	41

тельствует АДА) при остром течении туберкулеза легких главным образом способствует противовоспалительной и тканезащитной реакции [14]. Включение в дискриминантную функцию ГП согласуется с исследованиями De Groote M. A. et al. (2013), которые, используя протеомный анализ, выделили лучшие 60 маркеров, в том числе и ГП, для прогнозирования исходов терапии [9]. Также было установлено, что уровень ГП зависит от экспрессии A_{2A} -аденозинового рецептора [17]. В нашем исследовании в группе «улучшение» выявлена только тенденция (незначимая корреляция

между активностью АДА и уровнем ГП – $r = 0,28$; $p = 0,066$) этой зависимости.

В целом активность АДА, уровни ГП и ЦП мы можем охарактеризовать как биомаркеры прогнозирования исходов интенсивной фазы противотуберкулезной терапии или, согласно J. Weiner (2017), «прогностическими биомаркерами».

Таким образом, прогнозирование эффективности интенсивной фазы химиотерапии до ее начала у больных впервые выявленным ИТЛ обеспечивается данными об активности АДА и показателей воспалительного ответа (уровнями ГП и церулоплазмينا), отражающими тяжесть специфического процесса и защитные возможности организма больного.

Заключение

Представленные нами данные свидетельствуют, что у больных впервые выявленным ИТЛ:

- воспалительный ответ сопровождается увеличением активности фермента пуринового метаболизма (АДА) и разнонаправленными изменениями РОФ (повышением концентрации СРБ, активности α_1 -ПИ и снижением активности α_2 -МГ);
- активность АДА, концентрация ГП, АГП, ЦП коррелируют с результатом лечения в интенсивной фазе терапии.

Активность АДА в комплексе с другими показателями воспалительного ответа (уровнем ГП и церулоплазмينا) позволяет прогнозировать эффективность интенсивной фазы терапии у больных впервые выявленным ИТЛ.

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. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А. А. Покровского. – М.: Медицина, 1969. – 652 с.
2. Веремченко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев: Здоровье, 1988. – 200 с.
3. Дьякова М. Е., Журавлев В. Ю., Торкатюк Е. А., Эсмедляева Д. С., Перова Т. Л. Аденозиндеаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский Альянс. – 2015. – № 4. – С. 60-67.
4. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Маничева О. А., Эсмедляева Д. С., Догонадзе М. З., Алексеева Н. П., Перова Т. Л. Биологические свойства *Mycobacterium tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 221-228.
5. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Павлова М. В., Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Перова Т. Л. Клинико-лабораторные сопоставления в оценке прогноза лечения больных инфильтративным туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 31-34.
6. Титаренко О. Т., Солдатова Н. В., Умаров А. М., Перова Т. Л. Дифференциально-диагностические возможности определения аденозиндеаминазы в плевральном выпоте // Клиническая медицина. – 1995. – № 1. – С. 41-42.
7. Albrich W. C., Harbart S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting // Int. Care Med. – 2015. – Vol. 41. – P. 1739-1751.

REFERENCES

1. *Biokhemichekiye metody issledovaniya v klinike*. [Biochemistry techniques in the clinic]. A.A. Pokrovsky, eds., Moscow, Meditsina Publ., 1969, 652 p.
2. *Veremenko K.N. Proteoliz v norme i pri patologii*. [Proteolysis in health and pathology]. Kiev, Zdorovye Publ., 1988, 200 p.
3. Dyakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Torkatyuk E.A., Esmedlyayeva D.S., Perova T.L. Adenosine deaminase in the pathogenesis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 4, pp. 60-67. (In Russ.)
4. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Manicheva O.A., Esmedlyayeva D.S., Dogonadze M.Z., Alekseeva N.P., Perova T.L. Biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* and characteristics of the inflammatory response in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Infektsiya I Immunitet*, 2014, vol. 4, no. 3, pp. 221-228. (In Russ.)
5. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Pavlova M.V., Esmedlyayeva D.S., Alekseeva N.P., Perova T.L. Clinical and laboratory comparisons in assessing the prognosis of treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2012, no. 5, pp. 31-34. (In Russ.)
6. Titarenko O.T., Soldatova N.V., Umarov A.M., Perova T.L. Differential diagnostic opportunities for adenosine deaminase testing in pleural effusion. *Klinicheskaya Meditsina*, 1995, no. 1, pp. 41-42. (In Russ.)
7. Albrich W.C., Harbart S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Int. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 1739-1751.

8. Antoniolli L., Csóka B., Fornai M. et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? // *Drug Discov. Today*. – 2014. – Vol. 19. – P. 1051-1068. doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.010.
9. De Groote M. A., Nahid P., Jarlsber L., Johnson J. L., Marc Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D. G., Ochsner U. A. Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e61002. doi: 10.1371/journal.pone.0061002.
10. Faas M. M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? // *Molec. Aspects Med.* – 2017. – Vol. 57. – P. 30. doi.org/10.1016/j.mam.2017.01.002.
11. Fredholm B. B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair // *Cell Death Differentiat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 1315–1323. doi: 10.1038/sj.cdd.4402132.
12. Giusti G. Adenosine deaminase // *Methods of enzymatic analysis*. Ed. H. Bergmeyer. – New York: Academic Press, 1974. – Vol. 2. – P. 1092-1099.
13. Hochepleid T., Berger F., Baumann H., Libert S. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 25-34.
14. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M. R. Adenosine signaling during acute and chronic disease states // *J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 91, № 2. – P. 173-181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1.
15. Liu Q. Y., Han F., Pan L. P., Jia H. Y., Li Q. I., Zhang Z. D. Inflammation responses in patients with pulmonary tuberculosis in an intensive care unit // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 2719-2726. doi: 10.3892/etm.2018.5775.
16. Pandey R., Tamrakar D., Jaiswal S., Sharma A., Koju S., Duwal S. R., Sharma I., Jayaswal R. P., Pankaj P. P. Serum adenosine deaminase: a novel biomarker tool for the diagnosis of tuberculosis // *Biosci. Biotech. Res. Asia*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 551-556. doi: 10.13005/bbra/2068.
17. Reichelt M. E., Ashton K. J., Tan X. L., Mustafa S. J., Ledent C., Delbridge L. M. D., Hofmann P. A., Headrick J. P., Morrison R. R. The adenosine A2A receptor – myocardial protectant and coronary target in endotoxemia // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 166, № 3. – P. 672-680. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.075.
18. Sadrzadeh S. M. H., Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 121. – P. 97-104. doi: 10.1309/8GLX5798Y5XH-0VW.
19. Sathegke M. M., Ankrah A. O., Lawal I., Vorster M. Response to therapy // *Semin. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 166-181. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.10.004.
20. Thiel M., Chouker A., Ohta A., Jackson E., Caldwell C., Smith P., Lukashev D., Bittmann I., Sitkovsky M. V. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury // *PLoS Biol.* – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 1088-1100. doi: 10.1371/journal.pbio.0030174.
21. Weiner L., Kaufmann S. H. E. High-throughput and computational approaches for diagnostic and prognostic host tuberculosis biomarkers // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 258-262. doi:10.1016/j.ijid.2016.10.017.
8. Antoniolli L., Csóka B., Fornai M. et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? // *Drug Discov. Today*, 2014, vol. 19, pp. 1051-1068. doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.010.
9. De Groote M.A., Nahid P., Jarlsber L., Johnson J.L., Marc Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D.G., Ochsner U.A. Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment. *PLoS One*, 2013, vol. 8, pp. e61002. doi: 10.1371/journal.pone.0061002.
10. Faas M.M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Molec. Aspects Med.*, 2017, vol. 57, pp. 30. doi.org/10.1016/j.mam.2017.01.002.
11. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differentiat.*, 2007, vol. 14, pp. 1315–1323. doi: 10.1038/sj.cdd.4402132.
12. Giusti G. Adenosine deaminase. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. H. Bergmeyer. New York, Academic Press, 1974, vol. 2, pp. 1092-1099.
13. Hochepleid T., Berger F., Baumann H., Libert S. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 25-34.
14. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M.R. Adenosine signaling during acute and chronic disease states. *J. Mol. Med.*, 2013, vol. 91, no. 2, pp. 173-181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1.
15. Liu Q.Y., Han F., Pan L.P., Jia H.Y., Li Q.I., Zhang Z.D. Inflammation responses in patients with pulmonary tuberculosis in an intensive care unit. *Exp. Ther. Med.*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 2719-2726. doi: 10.3892/etm.2018.5775.
16. Pandey R., Tamrakar D., Jaiswal S., Sharma A., Koju S., Duwal S.R., Sharma I., Jayaswal R.P., Pankaj P.P. Serum adenosine deaminase: a novel biomarker tool for the diagnosis of tuberculosis. *Biosci. Biotech. Res. Asia*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 551-556. doi: 10.13005/bbra/2068.
17. Reichelt M.E., Ashton K.J., Tan X.L., Mustafa S.J., Ledent C., Delbridge L.M.D., Hofmann P.A., Headrick J.P., Morrison R.R. The adenosine A2A receptor – myocardial protectant and coronary target in endotoxemia. *Int. J. Cardiol.*, 2013, vol. 166, no. 3, pp. 672-680. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.075.
18. Sadrzadeh S.M.H., Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, vol. 121, pp. 97-104. doi: 10.1309/8GLX5798Y5XH-0VW.
19. Sathegke M.M., Ankrah A.O., Lawal I., Vorster M. Response to therapy. *Semin. Nucl. Med.*, 2018, vol. 48, no. 2, pp. 166-181. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.10.004.
20. Thiel M., Chouker A., Ohta A., Jackson E., Caldwell C., Smith P., Lukashev D., Bittmann I., Sitkovsky M.V. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury. *PLoS Biol.*, 2005, vol. 3, no. 6, pp. 1088-1100. doi: 10.1371/journal.pbio.0030174.
21. Weiner L., Kaufmann S.H.E. High-throughput and computational approaches for diagnostic and prognostic host tuberculosis biomarkers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 56, pp. 258-262. doi:10.1016/j.ijid.2016.10.017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.
Тел.: 8 (812) 297-86-03.

Дьякова Марина Евгеньевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Алексеева Нина Петровна
кандидат физико-математических наук,
научный консультант.
E-mail: ninaalexejeva@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute
of Phthisiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064.
Phone: +7 (812) 297-86-03.

Marina E. Dyakova
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: marinadyakova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Nina P. Alekseeva
Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Scientific Consultant.
Email: ninaalexejeva@mail.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: diljara-e@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (812) 579-25-54.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Dilyara S. Esmedlyayeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: diljara-e@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (812) 579-25-54.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила 24.10.2021

Submitted as of 24.10.2021



Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом

Е. П. МЫШКОВА¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Т. А. КОЛПАКОВА^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность различных схем противотуберкулезной терапии туберкулеза легких с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью в интенсивной фазе лечения, проводимой не менее 8 мес.

Материалы и методы. Выполнено одноцентровое когортное проспективно-ретроспективное клиническое исследование, в которое включено 166 пациентов от 18 до 70 лет с активным туберкулезом легких с доказанной МЛУ микобактерий туберкулеза, получавших химиотерапию по IV, V режимам. Схема лечения пациентов I группы ($n = 96$) включала современные противотуберкулезные препараты (ПТП) – бедаквилин, линезолид, респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), циклосерин, пиразинамид, а также перхлорзон в дозе 8–10 мг/кг, 1 раз в сутки после еды в течение интенсивной фазы лечения, то есть не менее 8 мес. Пациенты II группы ($n = 70$) получали респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), аминогликозид (амикацин), циклосерин, пиразинамид, этамбутол, протинамид.

Результаты. Через 3 мес. лечения симптомы интоксикации исчезли у 22 (81,5%) больных I группы и лишь у 41 (61,2%) – II группы ($p = 0,04$; ТТФ). У пациентов I группы по сравнению со II группой отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 4,3 нед. соответственно ($p < 0,05$). К окончанию интенсивной фазы лечения (8 мес.) прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами, определялось чаще у больных I группы в сравнении со II группой (85 и 80%, $p_{\chi^2} = 0,003$). Нежелательные реакции (НР) на ПТП в I группе наблюдались значительно чаще, чем во II группе: гастроэнтерологические НР ($p_{\chi^2} = 0,05$), кардиологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$), эндокринологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$). Наблюдали тенденцию к более частой встречаемости нейротоксических НР в I группе ($p_{\text{ТТФ}} = 0,06$). Ототоксические НР чаще наблюдались в группе II, где в режимах лечения были аминогликозиды ($p_{\chi^2} = 0,05$). Для сохранения адекватного IV или V режима химиотерапии на протяжении длительного курса больным МЛУ-туберкулезом необходимы непрерывный мониторинг НР, назначение двух или трех ПТП внутривенно и своевременное проведение терапии по ликвидации проявлений НР.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, современные противотуберкулезные препараты, перхлорзон, бедаквилин, линезолид, нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35–40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>

Comparative Analysis of Efficacy and Safety of Various Anti-tuberculosis Therapy Regimens in Patients with MDR/XDR Tuberculosis

E. P. MYSHKOVA¹, T. I. PETRENKO², T. A. KOLPAKOVA^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens for multiple drug resistant (MDR) and extensive drug resistant pulmonary tuberculosis in the intensive phase of treatment lasting for 8 months minimum.

Subjects and Methods. A single-center cohort prospective-retrospective clinical study was conducted, which included 166 patients aged 18 to 70 years with active pulmonary tuberculosis and proven MDR of *Mycobacterium tuberculosis*, who received chemotherapy according to regimens IV and V. The treatment regimen of patients in Group I ($n = 96$) included modern anti-tuberculosis drugs (TB drugs) – bedaquiline, linezolid, respiratory fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin), cycloserine, pyrazinamide, and perchlorzone at a dose of 8–10 mg/kg, 1 time per day after meals during the intensive phase of treatment, that was at least 8 months. Patients from Group II ($n = 70$) received a respiratory fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin), aminoglycoside (amikacin), cycloserine, pyrazinamide, ethambutol, and prothionamide.

Results. After 3 months of treatment, symptoms of intoxication disappeared in 22 (81.5%) patients in Group I, and only 41 (61.2%) in Group II ($p = 0.04$; TTF). In patients of Group I versus Group II, the body temperature returned to normal within a shorter time: 2.8 and 4.3 weeks, respectively ($p < 0.05$). By the end of the intensive phase of treatment (8 months), sputum conversion confirmed by culture was observed more often in patients of Group I compared to Group II (85 and 80%, $p_{\chi^2} = 0.003$). Adverse events (AE) caused by TB drugs in Group I were observed significantly more often versus Group II: gastroenterological adverse events ($p_{\chi^2} = 0.05$), cardiac adverse events ($p_{\text{TTP}} = 0.05$), and endocrinological adverse events ($p_{\text{TTP}} = 0.05$). Neurotoxic AEs tended to develop more often in Group I ($p_{\text{TTP}} = 0.06$). Ototoxic AEs were more frequently observed in Group II where the treatment regimens included aminoglycosides ($p_{\chi^2} = 0.05$). To maintain adequate chemotherapy regimens IV or V over long-term treatment,

MDR tuberculosis patients need continuous monitoring of AEs, intravenous administration of two or three TB drugs, and timely therapy to manage manifestations of AEs.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, modern anti-tuberculosis drugs, perchlozone, bedaquiline, linezolid, adverse events

For citations: Myshkova E. P., Petrenko T. I., Kolpakova T. A. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 35-40 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>

Для корреспонденции:
Мышкова Елена Павловна
E-mail: info@nsk-niit.ru

Correspondence:
Elena P. Myshkova
Email: info@nsk-niit.ru

Лекарственно-устойчивый туберкулез в мире является в последние годы одной из основных причин недостаточного улучшения эпидемиологических показателей [5]. Несмотря на тот факт, что Россия вышла из списка стран с высоким бременем туберкулеза, в отношении туберкулеза с множественной или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) по абсолютным показателям остается на третьем месте в мире (после Индии и Китая), а в процентном отношении – на первом, намного опережая другие страны [10]. Проблема МЛУ/ШЛУ-ТБ и тотальной лекарственной устойчивости стоит особенно остро: больные в стандартном режиме длительное время должны одновременно принимать 5 химиопрепаратов (весьма токсичных) и более и параллельно – другие препараты, связанные с предотвращением и купированием нежелательных реакций (НР) на препараты и с сочетанием заболеваний, например очень часто – с ВИЧ-инфекцией [2, 3].

Нередко лечение МЛУ/ШЛУ-ТБ остается неэффективным [7, 10]. В 2021 г. на специальном заседании Российского общества фтизиатров были пересмотрены клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых, 2020», обсуждены новые стандарты лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ с учетом оптимизации схем лечения, где применяются современные противотуберкулезные препараты (ПТП).

За последние несколько лет на рынок РФ вышли 4 новых противотуберкулезных средства, а фтизиатрическая служба уже вплотную столкнулась с новой проблемой – лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) практически ко всем известным ПТП, включая современные [1, 8, 11]. Создание новых ПТП – это проблема не только научно-поискового потенциала, но и огромных финансовых вложений. Поэтому выход на рынок каждого нового ПТП для этиотропного лечения – это огромное событие для фтизиатрического сообщества. За последнее десятилетие при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза начали применять линезолид, бедаквилин и отечественный препарат перхлорон (зарегистрирован в РФ в 2013 г.). Дизайн проведенных ранее клинических исследований препарата перхлорон содержал два существенных недостатка. Во-первых, перхлорон назначался лишь в течение 3-6 мес., а интенсивная фаза химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ,

как известно, составляет не менее 8 мес., общий курс лечения – не менее 20 мес. [4, 6, 9]. Во-вторых, не изучены эффективность и переносимость схемы лечения, содержащей сразу три новых ПТП – линезолид, бедаквилин и перхлорон. Таким образом, поиск оптимальных комбинаций современных этиотропных средств, новых схем лечения является весьма актуальным.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность различных схем противотуберкулезной терапии туберкулеза легких с МЛУ или ШЛУ в интенсивной фазе лечения, проводимой не менее 8 мес.

Материалы и методы

Одноцентровое когортное проспективно-ретроспективное исследование проводилось на базе терапевтических отделений ФГБУ «ННИИТ». В исследование включено 166 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: активный туберкулез легких; доказанная МЛУ/ШЛУ МБТ; отсутствие показаний для оперативного лечения на момент скрининга; возраст от 18 до 70 лет; подписанное согласие на участие в клиническом исследовании. Критериями не включения были: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, беременность и кормление грудью.

Исследуемым пациентам назначали 5-6 ПТП, из которых 2-3 препарата вводили внутривенно капельно. Пациенты I группы ($n = 96$) получали химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности МБТ с включением современных ПТП. В схемах использовали бедаквилин, линезолид, респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), циклосерин, перхлорон, пипразинамид. Эти препараты составляли ядро комбинации. В случае невозможности включения каких-либо из перечисленных препаратов в схему лечения включали другие ПТП – этамбутол, протионамид, ПАСК, имипенем + циластатин в сочетании с амоксициклавом. Пациенты II группы ($n = 70$) получали химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности МБТ, в схемах использовали респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), аминогликозид (амикацин), циклосерин, пипразинамид, этамбутол, протионамид. В случае невозможности включения какого-либо из

перечисленных препаратов в схему лечения включали другие ПТП, чаще всего ПАСК.

Препарат перхлозон назначался больным I группы через 1 нед. пребывания в стационаре по завершении обследования. Способ применения заключался в пероральном приеме рассчитанной терапевтической дозы препарата 8-10 мг/кг 1 раз в сутки после еды, запивая 100 мл воды, курс продолжался в течение всей интенсивной фазы лечения, то есть не менее 8 мес.

Пациентам обеих групп проводили первичные и ежемесячные контрольные исследования в соответствии с действующими нормативными документами. При поступлении всем больным проводили исследование ЛУ МБТ молекулярно-генетическим методом с определением ЛУ к изониазиду, рифампицину, офлоксацину. Определение ЛУ выделенных МБТ к этим и остальным ПТП выполняли путем посева на жидкие питательные среды. Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения и принципами Хельсинской декларации (Женева, 1983). Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

При оценке эффективности лечения учитывали сроки купирования или уменьшения симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения. Изменения рентгенологической картины регистрировали на основании темпов рассасывания специфического процесса, уменьшения или закрытия полостей распада. В зависимости от динамики клинических, рентгенологических, лабораторных данных результаты оценивали следующим образом: «значительное улучшение» – исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада; «улучшение» – ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада; «без динамики» – сохранение воспалительных и деструктивных изменений в легких при уменьшении или стабильном состоянии клинических проявлений заболевания и интенсивности бактериовыделения; «прогрессирование» – ухудшение показателей клинического статуса, нарастание воспалительных изменений в легочной ткани.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента, χ^2 Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди пациентов I группы мужчин было 66, а во II группе – 45 чел. ($p_{\chi^2} = 0,55$), по возрасту различий

также не отмечалось, $p = 0,34$ (U Манна – Уитни), средний возраст $38,6 \pm 1,09$ и $37,4 \pm 1,4$ года соответственно.

По клиническим формам туберкулеза легких состав больных был однородным, превалировала фиброзно-кавернозная форма (у 42 пациентов в I группе и у 27 – во II группе, $p_{\chi^2} = 0,5$), инфильтративная форма у 28 в I группе и 29 во II группе ($p_{\chi^2} = 0,1$), диссеминированная форма у 12 в I группе и у 9 во II группе ($p_{\chi^2} = 0,1$), казеозная пневмония у 6 в I группе и 2 во II группе (рТТФ = 0,27), туберкулемы у 2 в I группе и у 3 во II группе (рТТФ = 0,35). Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам туберкулезного процесса у пациентов.

У 56 пациентов в I группе и у 41 во II группе выявлена МЛУ МБТ ($p_{\chi^2} = 0,97$), в остальных случаях – ШЛУ МБТ. Всего у пациентов зарегистрировано более 15 вариантов различных сочетаний ПТП основного и резервного ряда, к которым была определена ЛУ МБТ, что обусловило сложность подбора индивидуальной адекватной этиотропной терапии для пациентов. Достоверных различий в распределении пациентов по спектру ЛУ МБТ между группами не установлено.

Сопутствующие заболевания отмечены у 85 из I группы и у 62 из II группы ($p_{\chi^2} = 0,9$). Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), оказывающие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, зарегистрированы у пациентов I группы значимо чаще, чем II ($p_{\chi^2} = 0,04$). Среди заболеваний ЖКТ преобладала язвенная болезнь (в 13,7% случаев), которая из всех гастроэнтерологических заболеваний в наибольшей степени затрудняет проведение специфической терапии. Также получены различия по частоте встречаемости заболеваний дыхательной системы ($p_{\chi^2} = 0,03$) (табл. 1).

Сопоставление критериев эффективности терапии выявило лучшие результаты у пациентов I группы. Так, через 3 мес. интенсивной фазы лечения симптомы интоксикации исчезли у 22 (81,5%) больных I группы и лишь у 41 (61,2%) – II группы ($p_{\text{ТТФ}} = 0,04$). У пациентов I группы по сравнению со II группой отмечена нормализация температуры тела в более короткие сроки: 2,8 и 4,3 нед. соответственно ($p < 0,05$).

Оценка динамики абациллирования проведена у пациентов I и II групп, имевших бактериовыделение на момент включения в исследование. Известно, что положительный исход туберкулеза легких с МЛУ МБТ ассоциируется со сроками прекращения бактериовыделения [9]. К окончанию интенсивной фазы лечения (8 мес.) прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами, наступало чаще у больных I группы в сравнении со II группой (85 и 80%, $p_{\chi^2} = 0,003$).

Что касается инволюции специфических изменений в легочной ткани, то частота рассасывания

Таблица 1. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов сравниваемых групп
Table 1. Frequency of concurrent conditions in the patients from the compared group

Сопутствующие заболевания	I группа, n = 85		II группа, n = 62		p	Метод статистики
	абс.	%	абс.	%		
ВИЧ-инфекция	9	4,8	1	0,8	0,1	ТТФ
Заболевания дыхательной системы	32	16,9	13	10,2	0,03	χ^2
Заболевания эндокринной системы	13	6,9	11	8,7	0,6	χ^2
Заболевания ЖКТ	31	16,4	19	15,0	0,04	χ^2
Хронический вирусный гепатит В и/или С	22	11,6	11	8,7	0,2	χ^2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	14	7,4	15	11,8	0,2	χ^2
Заболевания нервной системы	14	7,4	9	7,1	0,1	ТТФ

очаговых и инфильтративных изменений, закрытия полостей распада в сравниваемых группах значимо не различалась ($p_{\chi^2} > 0,05$). Это объясняется тем, что в отделениях ННИИТ находятся наиболее сложные для излечения случаи туберкулеза легких. Во время проведения интенсивной фазы лечения в случаях сохранения полостных изменений в легких пациентов удалось подготовить к проведению различных хирургических вмешательств. Преимущественно выполняли остеопластическую торакопластику и клапанную бронхоблокацию.

Эффективность непосредственных результатов комплексного лечения больных оценивали к окончанию срока интенсивной фазы лечения (к 8 мес.): «значительное улучшение» произошло у 52 пациентов I группы и 57 пациентов II группы, «улучшение» отмечено у 30 в I группе и лишь у 8 во II группе, «без изменений» зарегистрировано у 13 пациентов I группы и лишь у 2 во II группе, «ухудшение» наблюдалось лишь у 1 пациента I группы и у 3 пациентов II группы. Летальных исходов за этот период в группах не было. Таким образом, результаты лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ в интенсивную фазу химиотерапии были лучше у больных, получавших схемы, включавшие новые ПТП, по сравнению с больными, которые этих препаратов не получали ($P = 0,0002$; расчет значения P-величины проведен с помощью метода Монте-Карло) (табл. 2).

Различия в переносимости комбинации ПТП в I и II группах были статически значимы. О переносимости противотуберкулезной химиотерапии судили по клинической симптоматике, результатам лабораторных, инструментальных исследова-

ний. Проведенный мониторинг показал, что НР на ПТП в I группе наблюдались значимо чаще, чем во II группе: гастроэнтерологические НР ($p_{\chi^2} = 0,05$), кардиологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$), эндокринологические НР ($p_{\text{ТТФ}} = 0,05$). Наблюдалась тенденция к более частой встречаемости нейротоксических НР в I группе по сравнению со II группой ($p_{\text{ТТФ}} = 0,06$) (табл. 3). Ототоксические НР чаще наблюдались во II группе, где в схеме лечения использовали аминокликозиды ($p_{\chi^2} = 0,05$).

При анализе переносимости схем химиотерапии с включением новых ПТП средняя масса тела пациентов I группы была $62,6 \pm 1,3$ кг. Средняя доза препарата перхлозона – 602 ± 18 мг. Доза перхлозона была снижена в связи с развитием НР у 12/96 (14%) пациентов до 400 мг/сут, еще в связи с развитием НР этот препарат был отменен временно у 8/96 (9%) человек и у 8/96 (9%) больных отменен полностью. Следует отметить, что в обеих группах у пациентов с обострением хронического гастрита или язвенной болезни ни в одном случае не потребовалось отмены всех ПТП, что было возможно благодаря внутривенному капельному введению некоторых препаратов и адекватной терапии сопровождения, содержавшей спазмолитики, ферменты, прокинетики.

Заключение

Наиболее эффективная схема химиотерапии при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ: бедаквилин, линезолид, левофлоксацин/моксифлоксацин, перхлозон, циклосерин, пипразинамид. Схемы противотуберкулезной терапии лекарственно-устой-

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности противотуберкулезной терапии у пациентов сравниваемых групп на момент окончания интенсивной фазы лечения
Table 2. Comparative evaluation of efficacy of anti-tuberculosis therapy in patients of the compared groups at the end of the intensive phase of treatment

Результат лечения	I группа, n = 96	II группа, n = 70	p	Метод статистики
Значительное улучшение	52	57	0,0002	Тест Фишера, расчет значения P-величины с помощью метода Монте-Карло
Улучшение	30	8		
Без изменений	13	2		
Ухудшение	1	3		

Таблица 3. Частота НР на ПТП у пациентов сравниваемых групп во время интенсивной фазы химиотерапии
Table 3. Frequency of AEs to TB drugs in patients of the compared groups during the intensive phase of chemotherapy

Нежелательные реакции (НР)	I группа, n = 82		II группа, n = 48		p	Метод статистики
	абс.	%	абс.	%		
Гастроэнтерологические	45	22,5	18	19,1	0,05	χ^2
Аллергические	28	14,0	13	13,8	0,4	χ^2
Кардиологические	17	8,5	4	4,3	0,05	ТТФ
Нейротоксические	27	13,5	9	9,6	0,06	ТТФ
Метаболические	21	10,5	17	18,1	0,2	χ^2
Опорно-двигательные	13	6,5	11	11,7	0,2	χ^2
Ототоксические	3	1,5	6	6,4	0,05	χ^2
Вестибулотоксические	8	4,0	2	2,1	0,2	ТТФ
Гематологические	4	2,0	1	1,1	0,04	ТТФ
Нефротоксические	13	6,5	4	4,3	0,17	ТТФ
Эндокринологические	10	5,0	1	1,1	0,04	ТТФ
Офтальмологические	0	0,0	3	3,2	0,14	ТТФ
Гепатотоксические	11	5,5	5	5,3	0,14	ТТФ

чивого туберкулеза легких, содержащие эти ПТП, позволяют:

- 1) сократить сроки нормализации температуры тела ($p < 0,05$),
- 2) улучшить показатели стойкого прекращения бактериовыделения, что способствует предотвращению распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Для проведения химиотерапии на протяжении основного курса лечения необходим непрерывный мониторинг НР с контролем функций и состояния желудочно-кишечного тракта, эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной систем, который позволяет своевременно назначить терапию сопровождения, сохраняя высокую приверженность пациентов лечению.

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. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рудакова А. В. и др. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-16. – DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-6-14.

2. Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В. и др. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53.

3. Колпакова Т. А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза // Бюллетень Восто-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 2. – С. 48-51.

4. Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А., Скорняков С. Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 18. – С. 1288-1295.

5. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.

6. Николаева С. В. Опыт применения противотуберкулезного препарата перхлорон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 64-68.

7. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). – Новосибирск: ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, 2021. – 92 с.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V. et al. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 7-16. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2018-96-6-14.

2. Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V. et al. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53.

3. Kolpakova T.A. The issue of co-morbidity in pulmonary tuberculosis signs. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2011, no. 2, pp. 48-51. (In Russ.)

4. Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N. et al. The clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *RMJ*, 2017, vol. 25, no. 18, pp. 1288-1295. (In Russ.)

5. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)

6. Nikolaeva S.V. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with perchloron in Buryatia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 10, pp. 64-68. (In Russ.)

7. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, FGBU NNIIT Minzdrava Rossii Publ., 2021, 92 p.

8. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Чернохаева И. В., Павлова М. В., Старшинова А. А. и др. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлорон) // Практическая Медицина. – 2015. – Т. 88. – № 3. – С. 81-85.
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C. U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // J. Antimicrob. Chemother. – 2020. – Vol. 75, № 8. – P. 2031-2043. – doi: 10.1093/jac/dkaa136. PMID: 32361756; PMCID: PMC7825472.
8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Chernokhaeva I.V., Pavlova M.V., Starshinova A.A. et al. Therapy efficacy of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance when using thioureidoiminomethylpyridinium (perchlozon). *Prakticheskaya Meditsina*, 2015, vol. 88, no. 3, pp. 81-85. (In Russ.)
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva, World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 8, pp. 2031-2043. doi: 10.1093/jac/dkaa136. PMID: 32361756; PMCID: PMC7825472.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д.81А.

Мышкова Елена Павловна
заведующая отделением.
Тел.: 203-85-80.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Колпакова Татьяна Анатольевна
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
E-mail: t.a.Kolpakova@yandex.ru

Петренко Татьяна Игоревна
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиопульмонологии лечебного факультета.
630091, г. Новосибирск, просп. Красный, д. 52.
E-mail: tipetrenko@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St.,
Novosibirsk, 630040.

Elena P. Myshkova
Head of Department.
Phone: 203-85-80.
Email: info@nsk-niit.ru

Tatiana A. Kolpakova
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
Email: t.a.Kolpakova@yandex.ru

Tatiana I. Petrenko
Novosibirsk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiopulmonology
Department, General Medicine Faculty.
52, Krasny Ave.,
Novosibirsk, 630091.
Email: tipetrenko@gmail.com

Поступила 23.10.2021

Submitted as of 23.10.2021

ЭФФЕКТИВЕН ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ¹



Ингарон® - интерферон гамма человеческий рекомбинантный, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения (100 000 ME, 500 000 ME)

- Препарат может применяться в сочетании с противотуберкулёзной специфической химиотерапией.
- В процессе иммунокоррекции рекомендуется проведение оценки показателей гуморального и клеточного иммунитета.
- До начала терапии рекомендовано определение индивидуальной чувствительности к интерферону гамма.
- Применение при сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ показано при показателях иммунной системы CD4+ не менее 350кл/мкл.

ООО "НПП "Фармаклон" | +7 (495) 120-12-47



1. X.F. Gao, Z.-W. Yang, J. Li. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2011;15:e594–e600.

Утвержденная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ингарон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинко-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулёза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017;22(6):276-280. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-276-280>. SL Plavinskiy et al. Economic Effectiveness Of Interferon Gamma In The Treatment Of Tuberculosis. RJPBCS. 2018;9(6):1380-1385.

Yola A. et al. Immune-based therapy using gamma interferon ingaron in the treatment of HIV/AIDS patients with active pulmonary tuberculosis (PTB) not previously highly active antiretroviral therapy (HAART). Retrovirology 2006, 3(Suppl 1):S38 doi:10.1186/1742-4690-3-S1-S38

Dawson R, Condos R, Tse D, Hui ML, Ress S, et al. Immunomodulation with Recombinant Interferon-c1b in Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE. 2009;4(9):e6984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>

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

ПНЕВМОНИЯ И COVID-19: ИММУНОТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР КЛИНИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТА



 **ингарон®**

Интерферон гамма человеческий рекомбинантный

- Стабилизация жизненно важных показателей
 - Отсутствие прогрессирования дыхательной недостаточности
 - Снижение степени повреждения и воспаления легочной ткани (достоверное снижение ЛДГ, СРБ)
 - Сокращение длительности лихорадки
 - Сокращение продолжительности госпитализации
-
- СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ
 - СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ УЛУЧШЕНИЕ ПО ШКАЛЕ ВОЗ

Рекомендации по применению:

Ингарон 500 000 ME п/к или в/м ежедневно, на курс 5 инъекций в сочетании со стандартной терапией

ООО "НПП "Фармаклон" | www.pharmaclon.ru
+7 (495) 120-12-47 | www.ingaron.ru

 **ФАРМАКЛОН®**

[1] Мясников А.Л., Бернс С.А., Талызин П.А., Ершов Ф.И. Интерферон гамма в терапии пациентов с COVID-19 среднетяжёлого течения. Вопросы вирусологии. 2021; 66(1) 47-54. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24>.

[2] Мясников А.Л., Бернс С.А., Ершов Ф.И. Опыт клинического применения интерферона гамма в комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Российский медицинский журнал. 2020;26(6):394-401. DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-394-401>.

[3] Белевский А.С., Б. С. (2019). Эффективность и безопасность гамма-интерферона при лечении внебольничной пневмонии: результаты открытого рандомизированного исследования IN/100000-317. Медицина, 4, 110-125. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-4-110-125.

[4] Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. Экономическая эффективность интерферона гамма в лечении внебольничной пневмонии в условиях стационара. Медицина 2020; 8(1): 93-101. doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-93-101.



Распространенность и тактика лечения неспецифической инфекции мочевого тракта у больных туберкулезом

З. Р. РАШИДОВ¹, С. И. АЗИМОВ²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

²Бухарский государственный медицинский институт МЗ РУз, г. Бухара, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность и оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при неспецифической инфекции мочевого тракта (НИМТ) у больных туберкулезом, а также возможность их сочетания с противотуберкулезной терапией.

Материал и методы. Обследовано 936 больных туберкулезом различных локализаций в возрасте от 18 до 96 лет. Мужчин было 447 (47,8%), женщин – 489 (52,2%). Основанием для диагноза НИМТ служили следующие критерии: наличие характерных симптомов, лейкоцитурия и бактериурия, выявляемые при микроскопии мочи, положительные результаты бактериального посева мочи на неспецифическую флору, отрицательные тесты мочи на микобактерии туберкулеза.

Результаты. Распространенность НИМТ среди больных туберкулезом составила 174 (18,6%) из 936 больных, определялась при всех формах туберкулеза, но наиболее часто – при мочеполовом туберкулезе (74,1%). Предложена лечебно-профилактическая тактика (антибактериальная терапия и фитопрепарат канефрон Н). Эффективность лечения составила 94,6%, при этом пациенты получали противотуберкулезную терапию, ни в одном случае не отмечено нежелательных реакций от сочетания препаратов. При выборе лечебной тактики необходимо учитывать наличие структурных и функциональных изменений мочевого тракта, которые снижают эффективность лечения.

Ключевые слова: инфекция мочевого тракта, туберкулез

Для цитирования: Рашидов З. Р., Азимов С. И. Распространенность и тактика лечения неспецифической инфекции мочевого тракта у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 43-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-43-47>

Prevalence and Treatment Tactics of Nonspecific Urinary Tract Infection in Tuberculosis Patients

Z. R. RASHIDOV¹, S. I. AZIMOV²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

ABSTRACT

The objective: to study prevalence and evaluate the efficacy of therapy and prevention of nonspecific urinary tract infection (NUTI) in tuberculosis patients as well as the possibility of combining them with anti-tuberculosis therapy.

Subjects and Methods. 936 patients with various localizations of tuberculosis at the age from 18 to 96 years old were examined. Men made 447 (47.8%), and women – 489 (52.2%). NUTI was diagnosed based on the following criteria: the presence of typical symptoms, leukocyturia and bacteriuria detected by urine microscopy, positive results of urine culture for nonspecific bacterial population, and negative urine tests for tuberculous mycobacteria.

Results. The prevalence of NUTI among tuberculosis patients made 174 (18.6%) out of 936 patients, it was found among all forms of TB but most frequently in urogenital tuberculosis (74.1%). Prophylactic treatment tactic (antibacterial therapy and the herbal formulation of Kanefron N) was offered. Treatment efficacy made 94.6%, while patients received anti-tuberculosis therapy, and the combination of drugs caused no adverse reaction in any patient. When choosing a therapeutic tactic, it is necessary to take into account the presence of structural and functional changes in the urinary tract which reduce treatment efficacy.

Key words: urinary infection, tuberculosis

For citations: Rashidov Z. R., Azimov S. I. Prevalence and treatment tactics of nonspecific urinary tract infection in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 43-47 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-43-47>

Для корреспонденции:

Рашидов Зафар Рахматуллаевич
E-mail: dr-zrr@mail.ru

Correspondence:

Zafar R. Rashidov
Email: dr-zrr@mail.ru

Клиника туберкулеза, в том числе легочного, в значительной степени определяется наличием сопутствующих заболеваний [3]. Частота сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом легких колеблется от 80 до 100%. Наиболее полно на течение

туберкулеза изучено влияние хронических вирусных и алкогольных гепатитов, язвенной болезни, сахарного диабета [1, 7]. В исследовании З. А. Зангиевой и др. [2] частота сопутствующих туберкулезу урологических заболеваний у женщин репродуктив-

ного возраста составила 77,3% случаев. Хронические воспалительные заболевания органов мочевой системы (пиелонефриты, циститы) у больных туберкулезом были установлены в 51,9% случаев.

Изучение урологических заболеваний у больных туберкулезом в Бухарской области Узбекистана показало их высокую распространенность – до 35,5% [6, 9].

Цель исследования: изучить распространенность и оценить эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий при неспецифической инфекции мочевого тракта (НИМТ) у больных туберкулезом, а также возможность сочетания этих мероприятий с противотуберкулезной терапией.

Материал и методы

Обследовано 936 больных туберкулезом различных локализаций в возрасте от 18 до 96 лет. Мужчин было 447 (47,8%), женщин – 489 (52,2%). Все больные находились на учете и лечении в Бухарском областном центре фтизиатрии и пульмонологии. Больные получали специфическую противотуберкулезную химиотерапию согласно директивным документам Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

При обследовании применялся комплекс клинико-инструментальных методов обследования, включающий сбор анамнеза, рентгеновские данные, объективный осмотр, лабораторные исследования, эхографические исследования мочеполовых органов.

Выделение микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте и других биологических жидкостях (моча, гнойное отделяемое из свищей) наблюдалось у 262/936 (28,0%) больных туберкулезом легких и у 13/936 (1,4%) больных туберкулезом внелегочных локализаций. В целом, МБТ выявлены у 275/936 (29,4%).

Основанием для диагноза НИМТ служили следующие критерии: наличие характерных симптомов, лейкоцитурия и бактериурия, выявляемые при микроскопии мочи, положительные результаты бактериального посева мочи на неспецифическую флору, отрицательные тесты мочи на МБТ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, статистическую значимость различий величин показателей в группах определяли с помощью критерия χ^2 , для сравнения количественных данных в группах применяли критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распространенность НИМТ среди больных туберкулезом составила 174 (18,6%) из 936 больных.

Частота выявленных микроорганизмов при НИМП представлена на рис. 1. У больных в моче (методом посева) чаще (77%) выявлялась *E. coli*.

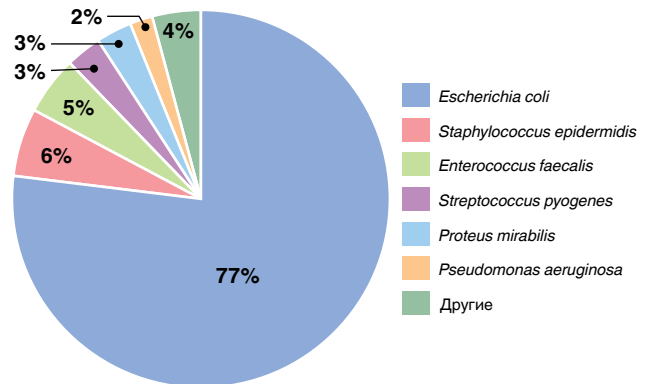


Рис. 1. Спектр неспецифической микрофлоры в моче у больных туберкулезом

Fig. 1. The spectrum of nonspecific bacterial population in the urine of tuberculosis patients

Структура клинических форм туберкулеза у пациентов с НИМТ представлена на рис. 2.

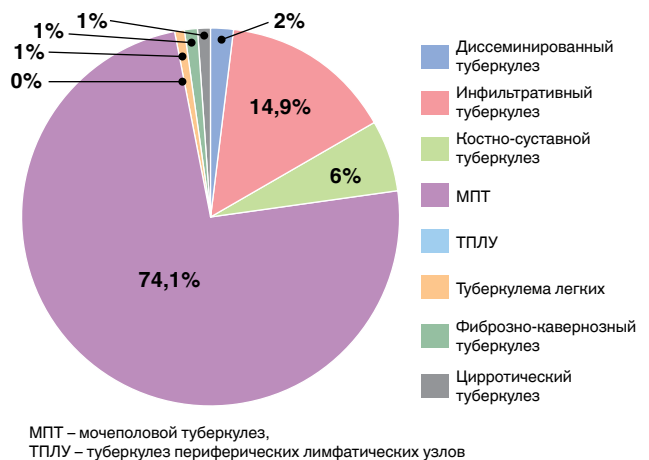


Рис. 2. Структура клинических форм туберкулеза у пациентов с НИМТ

Fig. 2. The structure of clinical forms of tuberculosis in patients with NUTI

Как видно из рис. 2, НИМТ встречалась при всех формах туберкулеза, но наиболее часто при мочеполовом туберкулезе (74,1%) и инфильтративном туберкулезе легких (14,9%).

При анализе пола и возраста у 174 больных с сочетанием туберкулеза и НИМП установлено, что среди них было больше женщин – 118/174 (67,8%), чем мужчин – 56/174 (32,2%) (табл. 1). Возраст пациентов (мужчин и женщин) – от 21 года до 90 лет, но наиболее распространенным возрастом у женщин был 51-60 лет, а у мужчин 41-50 лет (табл. 1). Следует отметить, что среди пациентов с сочетанием туберкулеза и НИМТ были лица с разной степенью

Таблица 1. Показатели распространенности ТБ в сочетании с НИМТ в зависимости от пола и возраста
Table 1. Prevalence of tuberculosis with concurrent NUTI depending on the gender and age

Возраст	Пол			
	женщины		мужчины	
	абс.	%	абс.	%
21-30	5	4,2	12	21,4
31-40	24	20,3	9	16,1
41-50	25	21,2	13	23,2
51-60	31	26,3	10	17,8
61-70	19	16,1	8	14,3
71-80	10	8,5	3	5,4
81-90	4	3,4	1	1,8
Всего	118	100	56	100

выраженности клинических проявлений НИМТ, вплоть до полного их отсутствия. Больным давались рекомендации по консервативному лечению и мерам санитарно-гигиенической профилактики.

Приводим схему лечебно-профилактической тактики при НИМТ, которая была использована в нашем исследовании у больных туберкулезом.

Больным назначалась антибактериальная терапия согласно чувствительности микроорганизмов сроком на 7-10 дней (нитрофурантоин, пероральные цефалоспорины III поколения, триметоприм/сульфаметоксазол). Кроме того, больным с признаками НИМТ назначался фитопрепарат (канефрон Н) как в активной стадии воспалительного процесса в комбинации с антибактериальными средствами, так и в виде монотерапии, а также противорецидивной терапии с длительностью приема до 3 мес.

Показаниями для проведения предложенной схемы являлось наличие лейкоцитурии и степени бактериурии $> 10^3$ КОЕ уропатогена/мл в средней порции мочи. Лечебно-профилактическая тактика была основана на клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов [8] и результатах публикаций [4, 5].

Всем пациентам одновременно проводилась противотуберкулезная терапия с учетом индивидуальной переносимости и лекарственной чувствительности МБТ согласно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. При проведении лечебно-профилактических мероприятий при НИМТ в сочетании

с противотуберкулезной терапией нежелательных явлений у больных не наблюдалось.

Эффективность проведенных лечебно-профилактических мероприятий при НИМТ оценивали по динамике жалоб у пациентов (табл. 2). Так, на 3-и сут лечения уменьшение выраженности симптомов НИМТ отметили 46 (26,4%) пациентов, исчезли – у 36 (20,7%), без динамики – у 37 (21,3%), не явились на осмотр – 55 (31,6%) больных. На 7-е сут не явились на контрольный осмотр 82 (31,6%) больных, у 78 (44,9%) – жалобы исчезли, у 9 (5,2%) – выраженность симптомов уменьшилась и у 5 (2,9%) – жалобы сохранялись.

Клинические проявления НИМТ у обследованных больных в динамике удалось проследить у 92 пациентов (табл. 3). Основным клиническим симптомом явилось ощущение «жжения» при мочеиспускании, которое наблюдалось у 93,5% пациентов. Поллакиурия наблюдалась у 83 (90,2%) пациентов, при этом число мочеиспусканий в сутки в среднем у них составило $23,90 \pm 8,64$ раза, а число urgentных позывов достигало в среднем $23,20 \pm 7,51$ раза. При контрольном осмотре на 7-е сут применения лечебной тактики наблюдалась положительная динамика в уменьшении основных симптомов, таких как боль внизу живота, ощущение «жжения» при мочеиспускании, urgentные позывы к мочеиспусканию, число мочеиспусканий. В последующие сроки наблюдения в течение 3 мес. при монотерапии фитопрепаратом в качестве поддерживающей противорецидивной терапии положительная

Таблица 2. Динамика жалоб у больных с НИМТ в сочетании с туберкулезом
Table 2. Changes in complaints of patients with NUTI and concurrent tuberculosis

Динамика жалоб, характерных для НИМТ (n = 174)															
3-и сут лечения								7-е сут лечения							
уменьшилась выраженность		исчезли		без динамики		не явились на контроль		уменьшилась выраженность		исчезли		без динамики		не явились на контроль	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%
46	26,4	36	20,7	37	21,3	55	31,6	9	5,2	78	44,9	5	2,9	82	31,6

Примечание: абс. – число больных

Таблица 3. Клинические проявления НИМТ до, при проведении лечебно-профилактической тактики и после нее в различные сроки, n = 92

Table 3. Clinical manifestations of NUTI before, during and after treatment and prevention at different time points, n = 92

Симптомы	До начала лечения, абс. (M ± m)	7-е сут, абс. (M ± m)	1 мес., абс. (M ± m)	3 мес., абс. (M ± m)
Боль внизу живота	28 (30,40 ± 2,94%)	1 (1,10 ± 0,32%)*	0*	0*
Ощущение «жжения» при мочеиспускании	86 (93,50 ± 1,65%)	5 (5,40 ± 1,81%) *	2 (2,17 ± 1,81) *	0*
Поллакиурия	83 (90,20 ± 1,74%)	3 (3,30 ± 0,23%) *	2 (2,17 ± 0,30) *	0*
Среднее количество urgentных позывов в сутки	23,20 ± 7,51	1,50 ± 2,73*	2,17 ± 1,73*	0,60 ± 1,62*
Среднее количество мочеиспусканий в сутки	23,90 ± 8,64	8,34 ± 1,76*	7,64 ± 1,60*	7,81 ± 1,60*

Примечание: абс. – число наблюдений, * – $p < 0,05$ при сравнении этих данных с таковыми до лечения

динамика сохранялась, а показатели клинических проявлений были сопоставимы с данными после недельного курса лечения (табл. 3).

У всех пациентов до лечения зарегистрировано клинически значимое повышение количества лейкоцитов в 1 мл мочи. Через 7 дней лечения количество лейкоцитов в общем анализе мочи достоверно снизилось у 74/92 (80,4%) пациентов. Повторное бактериологическое исследование мочи, проведенное на 30-й день наблюдения, не выявило роста бактерий и лейкоцитурии у 87/92 (94,6%) больных.

У 78 (84,8%) из 92 больных не было никаких жалоб уже на 7-е сут лечения.

Заключение

Как показало проведенное исследование, распространенность НИМТ среди больных туберкулезом составила 174 (18,6%) из 936 больных, что свидетельствует о высокой распространенности этого заболевания среди этой категории пациентов. НИМТ встречается при всех формах туберкулеза, но наиболее часто при мочеполовом туберкулезе (74,1%).

У больных с НИМТ и туберкулезом в 77,0% в моче выявляется *E. coli*.

Проведенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий показал хорошую эффективность, избавив большинство пациентов от симптомов НИМТ уже через 7 дней. Повторное бактериологическое исследование мочи, проведенное на 30-й день наблюдения, не выявило роста бактерий и лейкоцитурии у 87/92 (94,6%) больных. Учитывая, что 82 (31,6%) из 174 больных туберкулезом с сопутствующей НИМТ не явились на осмотр, мы их не учитывали при анализе эффективности лечения.

Анализ причин безуспешного применения лечебно-профилактических мероприятий у 5 пациентов установил, что у них НИМТ сочеталась с другими заболеваниями мочеполового тракта: доброкачественной гиперплазией простаты – у 2 пациентов, камнями мочевого пузыря – у 1 пациентки, гипермобильностью уретры – у 2 пациенток. Этим 2 пациенткам в дальнейшем была проведена хирургическая транспозиция уретры, при контрольном обследовании через 6 мес. они не отмечали рецидивов цистита.

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. Аминев Х. К., Шарипов Р.А., Азаматова М. М., Аминев Э. Х., Давыдова Н. А. Туберкулёз и сопутствующие заболевания / Информационное письмо для врачей. – Уфа, 2017 г. – 20 с.

2. Зангиева З. А., Жученко О. Г., Грабарник А. Е. Риск урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 37-41.

3. Корнилова З. Х., Рахматуллин Р. Р., Батыров Ф. А. и др. Особенности течения и диагностики нефротуберкулеза в сочетании с туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 23-28.

4. Набер К. Г., Перепанова Т. С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний // РМЖ. – 2012. – № 18. – С. 922.

5. Неймарк А. И., Сульдина А. П., Батанина А. И. Применение препарата Канефрон Н в комплексном лечении хронического пиелонефрита // РМЖ. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 23-26.

REFERENCES

1. Aminev Kh.K., Sharipov R.A., Azamatova M.M., Aminev E.Kh., Davydova N.A. Tuberkulez i soputstvuyushchiye zabolevaniya. Informatsionnoye pismo dlya vrachey. [Tuberculosis and concurrent conditions. Information letter for physicians]. Ufa, 2017, 20 p.

2. Zangieva Z.A., Zhuchenko O.G., Grabarnik A.E. The risk of urological diseases in women of reproductive age suffering from tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2014, no. 11, pp. 37-41. (In Russ.)

3. Kornilova Z.Kh., Rakhmatullin R.R., Batyrov F.A. et al. Specific course and diagnosis of kidney tuberculosis with concurrent respiratory tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2013, no. 2, pp. 23-28. (In Russ.)

4. Naber K.G., Perepanova T.S. Review of efficacy and safety of Kanefron® N in the treatment and prevention of urogenital and gestational diseases. RMJ, 2012, no. 18, pp. 922. (In Russ.)

5. Neymark A.I., Suldina A.P., Batanina A.I. The use of Kanefron N in the complex treatment of chronic pyelonephritis. RMJ, 2014, vol. 20, no. 6, pp. 23-26. (In Russ.)

6. Рашидов З. Р., Мухтаров Ш. Т., Азимов С. И. Возможности лечебно-профилактической тактики при доброкачественной гиперплазии простаты у больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. - 2021. - № 7. - С. 26-30.
7. Сейтбаев Ы. Ш., Парпиева Н. Н., Джурабаева М. Х. и др. Характеристика деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом 2-го типа // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 132-133.
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
9. Rashidov Z. R., Azimov S. I. The Role of the Universal Urological Questionnaire in the Screening of Urological Pathology in Patients with Tuberculosis // Am. J. Medicine Medical Sci. - 2020. - Vol. 10, № 10. - P. 769-772.
6. Rashidov Z.R., Mukhtarov Sh.T., Azimov S.I. Possibilities of therapeutic and prophylactic tactics in management of benign prostatic hyperplasia in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, no. 7, pp. 26-30. (In Russ.)
7. Seytbaev Y.Sh., Parpieva N.N., Dzhurabaeva M.Kh. et al. Description of destructive pulmonary tuberculosis in patients suffering from type 2 diabetes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 132-133. (In Russ.)
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
9. Rashidov Z.R., Azimov S.I. The Role of the Universal Urological Questionnaire in the Screening of Urological Pathology in Patients with Tuberculosis. *Am. J. Medicine Medical Sci.*, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 769-772.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рашидов Зафар Рахматуллаевич

Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней.

Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223.

Тел.: +998 90 175 51 73.

E-mail: dr-zrr@mail.ru

Азимов Сардорбек Илхомович

Бухарский государственный медицинский институт МЗ РУз, ассистент курса урологии факультетской и госпитальной хирургии.

Узбекистан, г. Бухара, ул. Джалола Икромии, д. 19.

Тел.: +998 97 300 97 17.

E-mail: sardorbekazimov87@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Zafar R. Rashidov

Tashkent Pediatric Medical Institute, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Surgical Diseases Department. 223, Bogishamol St., Tashkent, Uzbekistan.

Phone: +998 90 175 51 73.

Email: dr-zrr@mail.ru

Sardorbek I. Azimov

Bukhara State Medical Institute, Assistant of Urology Training Course within Faculty and Hospital Surgery.

19, Dzhaloala Ikromi St., Bukhara, Uzbekistan.

Phone: +998 97 300 97 17.

Email: sardorbekazimov87@gmail.com

Поступила 3.10.2021

Submitted as of 3.10.2021



Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля

И. И. ЧЕРКАШИНА, С. Ю. НИКУЛИНА, А. Б. АВЕРЬЯНОВ, Е. Ю. КУЗНЕЦОВА, Л. В. НИКОЛАЕВА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля.

Материалы и методы. В исследование включены взрослые лица ($n = 396$), которые распределены в 2 группы: группа АБА с аллергической бронхиальной астмой (АБА), группа сравнения (ГС) – лица без АБА. Группа АБА составила 179 человек (118 женщин и 61 мужчина), средний возраст $37,4 \pm 14,2$ года. В ГС было 217 человек (110 женщин и 107 мужчин) средний возраст $30,0 \pm 9,1$ года. У всех лиц, включенных в группы АБА и ГС, проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с помощью метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. Сопоставление данных по распределению генотипов гена *EGFR* показало статистически значимое преобладание носителей генотипа AG в группе АБА (48,6%), чем в ГС (36,9%); $p < 0,05$. Помимо этого, определено большее число носителей гетерозиготного генотипа AG гена *EGFR* среди больных АБА (57,7%) с контролирующим течением заболевания, чем в ГС (36,9%); $p < 0,05$. Также обнаружено, что генотип rs2227983 гена *EGFR* значимо чаще встречался среди женщин с контролируемой АБА (67,4%) по сравнению с женщинами из ГС (32,7%); $p < 0,05$.

Заключение. Оценена связь однонуклеотидного полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с АБА, в том числе и с разным уровнем контроля течения заболевания. Генотип AG однонуклеотидного полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* повышает риск развития АБА. Наряду с этим, генотип AG гена *EGFR* взаимосвязан с контролирующим течением АБА.

Ключевые слова: аллергическая бронхиальная астма, гена *EGFR*, генетический полиморфизм, генетическая предрасположенность

Для цитирования: Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Аверьянов А. Б., Кузнецова Е. Ю., Николаева Л. В. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с разным уровнем контроля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 48-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-48-54>

Analysis of Frequency of Genotypes and Alleles of rs2227983 Polymorphism of *EGFR* Gene among Patients with Allergic Bronchial Asthma with Various Levels of Control

I. I. CHERKASHINA, S. YU. NIKULINA, A. B. AVERYANOV, E. YU. KUZNETSOVA, L. V. NIKOLAEVA

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

The objective: exploring the frequency of circulation of genotypes and alleles of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene among patients with allergic bronchial asthma with various levels of control.

Subjects and Methods. The study includes adult individuals ($n = 396$) divided into two groups:

Group 1 (main) – individuals with allergic bronchial asthma (ABA), Group 2 is a control one. ABA Group consisted of 179 individuals (118 women and 61 men) aged 37.4 ± 14.2 years. Control Group consisted of 217 individuals (110 women and 107 men) aged 30.0 ± 9.1 years. All subject included in ABA Group and Control Group underwent molecular genetic tests for rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene using polymerase chain reaction.

Results. The comparison of distribution of gene *EGFR* genotypes showed statistically significant predominance of genotype AG carriers in the group of patients with ABA (48.6%), versus Control Group (36.9%); $p < 0.05$. Besides that, there is a predominance of number of carriers of heterozygote genotype AG of *EGFR* gene among patients with ABA (57.7%) with a controlled course of the disease versus Control Group (36.9%); $p < 0.05$. Also, it has been found out that rs2227983 genotype of *EGFR* gene was more frequent in women with controlled ABA (67.4%) compared to women from Control Group (32.7%); $p < 0.05$.

Conclusion. The results of the conducted study allowed analyzing the connection of single nucleotide rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene with ABA including various levels of control of the course of the disease. Genotype AG of single nucleotide polymorphism rs2227983 of *EGFR* gene increases the risk of developing ABA. Alongside this, AG genotype of *EGFR* gene is correlated with the controlled course of ABA.

Key words: allergic bronchial asthma, *EGFR* gene, genetic polymorphism, genetic predisposition

For citations: Cherkashina I. I., Nikulina S. Yu., Averyanov A. B., Kuznetsova E. Yu., Nikolaeva L. V. Analysis of frequency of genotypes and alleles of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene among patients with allergic bronchial asthma with various levels of control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 48-54 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-48-54>

Для корреспонденции:
Черкашина Ирина Ивановна
E-mail: Cherkashina@list.ru

Correspondence:
Irina I. Cherkashina
Email: Cherkashina@list.ru

Бронхиальная астма (БА) – заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью. Большинство выполненных молекулярно-генетических исследований направлено на изучение вклада отдельных генов в развитие БА, ее определенных фенотипов и степени тяжести болезни [4, 5]. Поиск генов проводится также для раннего выявления БА у ближайших родственников пробанда. Кроме того, в последнее время активно ведутся исследования, посвященные выявлению вариантов генов, которые могут предсказать ответ на терапию, прогнозировать течение и уровень контроля данной патологии [8, 10].

Интерес представляет изучение влияния однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs2227983 гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*). Данный ген *EGFR* кодирует трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*), который является в основном регулятором клеточной пролиферации и участвует в жизненно важных процессах [11, 13, 17]. Согласно базе данных dbSNP, частота генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в европеоидной популяции составляет: AA – 8,1%, AG – 40,5%, G – 51,4% [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2227983>].

Анализ данных литературы свидетельствует о влиянии белка *EGFR* на возникновение различных заболеваний и иммунных нарушений [3, 13, 15].

В ряде публикаций показана ассоциация гена *EGFR* с ремоделированием [18] и гиперреактивностью дыхательных путей при повышенной концентрации *EGFR* у мышей с БА [14]. Согласно исследованию Le Cras T. D., Acciani T. H., Mushaben E. M. et al. (2011), передача сигналов *EGFR* в эпителиальные клетки дыхательных путей регулирует ключевые механизмы аллергического воспаления дыхательных путей [14]. У мышей с установленным аллергическим заболеванием дыхательных путей ингибирование *EGFR* снижало уровни гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), а также гиперреактивность дыхательных путей, клеточное воспаление, утолщение гладкой мускулатуры и метаплазию бокаловидных клеток без изменений концентрации IgE и цитокинов Th1, Th2 и Th17 [14]. Было высказано предположение, что нарушения свойств эпителиального барьера дыхательных путей являются центральными факторами многих заболеваний легких, включая БА [14].

В исследовании Petecchia L., Sabatini F., Usai C. et al. (2012) показано, что передача сигналов *EGFR* способствует дисфункции эпителиального барьера, вызванной клещами домашней пыли [16]. Эти данные подтверждают участие гена *EGFR* в развитии БА. Однако, несмотря на факты, свидетель-

ствующие о вовлечении гена *EGFR* в механизм формирования БА, исследования эти немногочисленны [2, 6, 14, 16, 18], а работы по изучению связи ОНП rs2227983 гена *EGFR* с уровнем контроля аллергической БА в отечественных источниках отсутствуют.

Цель исследования: изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* у пациентов с аллергической БА с разным уровнем ее контроля.

Материалы и методы

В исследование включены взрослые пациенты ($n = 396$), которые на распределены в 2 группы: пациенты с аллергической бронхиальной астмой (АБА) включены в группу АБА, в группу сравнения (ГС) – лица без АБА, по возрасту и полу соответствующие пациентам группы АБА. Критериями включения были: в группу АБА – наличие подтвержденного диагноза АБА; в ГС – отсутствие АБА; в группы АБА и ГС – лица европеоидного происхождения, проживающие в г. Красноярске; способные выполнять необходимые процедуры; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие хронических и острых заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, туберкулез, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и др.); отсутствие тяжелой сопутствующей и сочетанной патологии. Группа АБА составила 179 человек (118 женщин и 61 мужчина), средний возраст 37,0 [24,0-48,0] года. В качестве ГС отобраны 217 человек (110 женщин и 107 мужчин), средний возраст 25,0 [24,0-45,0]. По полу и возрасту пациенты групп АБА и ГС были сравнимы. Данная работа была утверждена этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 73/2016 от 16.12.2016 г.).

Верификация диагноза АБА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля БА устанавливались в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями и международными согласительными документами [9, 12].

Давность заболевания у пациентов группы АБА составила 7,0 [4,0; 14,0] года. Дебют развития АБА в возрасте до 18 лет был выявлен у 29,1%. У наибольшего числа пациентов (у 66,5%) дебют заболевания проявлялся в возрасте от 18 до 56 лет. Начало заболевания в возрасте более 56 лет отмечено у 4,4%.

Так как у 10 пациентов диагноз АБА был установлен впервые, то степень тяжести и уровень контроля АБА во время первичного осмотра для них не выставлены. В группе АБА было следующее распределение по тяжести течения БА: легкое – у 116 (68,64%) пациентов, среднетяжелое – у 45 (26,63%), тяжелое – у 8 (4,73%). Контролируемая АБА опре-

делена у 71 (42,0%) пациента, частично контролируемая АБА – у 57 (33,7%) и неконтролируемая АБА – у 41 (24,3%).

У 33/179 (18,4%) больных группы АБА имелись другие аллергические заболевания: аллергический ринит – у 30/179 (16,8%) пациентов, аллергический дерматит – у 2/179 (1,1%), аллергический конъюнктивит – у 1/179 (0,6%). Также имелись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 6/179 (3,4%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 21/179 (11,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 3/179 (1,7%).

Сенсибилизация к бытовым и эпидермальным аллергенам составила 25,6%, к бытовым и пылевым аллергенам – 20,7%, к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам – 18,1%. Таким образом, в группе АБА в основном встречались полисенсибилизация. Уровень общего IgE в сыворотке крови в группе АБА составил 133 [41,65; 286,55] МЕ/мл.

Все пациенты группы АБА получали соответствующую терапию БА согласно степени тяжести заболевания. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в виде монотерапии получали 116 (68,6%) человек и в виде комбинации иГКС с длительно действующими β_2 -агонистами – 53 (31,4%) человека.

Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных, у всех пациентов группы АБА выполнялось обследование, которое включало клинический анализ крови, определение концентрации общего иммуноглобулина (Ig) E, спирометрию, сбор аллергологического анамнеза и скарификационные кожные пробы с использованием диагностических аллергенов.

У всех обследованных лиц была взята кровь на генетический анализ. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из 5 мл крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [7].

Перед началом работы приготавливался стоковый раствор протеиназы К. Для дальнейшей работы и хранения полученный раствор разливался на аликвоты меньшего объема по 20-40 мкл. Затем в полипропиленовую пробирку, вмещающую объем 1,5 мл, добавляли 50 мкл заранее размороженной венозной крови, 50 мкл деионизованной воды и перемешивали на вихревом смесителе (Multi-Vortex V-32, bioSan) 3-5 с. Далее в пробирку вносили 100 мкл 2-кратного лизирующего буфера и 4 мкл стокового раствора протеиназы К до итоговой концентрации в 200 мкг/мл, после чего перемешивали смесь на вихревом смесителе 3-5 с и инкубировали в термостате при температуре 55°C в течение 1 ч. По истечении часа в пробирку добавляли равный объем (200 мкл) раствора фенол-хлороформа, перемешивали образец на вихревом смесителе 10 с и помещали в центрифугу (Neal Force, Model: Neofuge 13R) при комнатной температуре на 5 мин при заданной скорости 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в другую полипропиленовую пробирку на 1,5 мл вносилась отобранная верхняя (водная) фаза центрифугированного образца и в

нее добавлялся равный объем (200 мкл) раствора хлороформа. Затем содержимое пробирки перемешивали на вихревом смесителе 3-5 с и центрифугировали при комнатной температуре в течение 2 мин со скоростью 10 000-12 000 об/мин (10 000-13 000 g). Далее в следующую полипропиленовую пробирку объемом на 1,5 мл вносилась отобранная верхняя (водная) фаза и к ней добавляли 40 мкл (1/5 объема) раствора ацетата аммония, 5М и 720 мкл (3 объема) раствора этанола 96%. Полученная смесь перемешивалась на вихревом смесителе 3-5 с и помещалась на инкубацию при -20°C на 40 мин. После инкубирования образцы центрифугировали 15 мин со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Далее супернатант удаляли, добавляли 100 мкл раствора этанола 75% и вновь центрифугировали в течение 1 мин при комнатной температуре со скоростью 12 000 об/мин (13 000 g). Полученный супернатант вновь удаляли, осадок подсушивали на воздухе 15 мин, после чего растворяли его в 50 мкл ТЕ-буфера. Качество полученных образцов ДНК проверялось на спектрофотометре (NanoVue Plus). Амплификация необходимого фрагмента исследуемого гена проводилась с помощью набора реактивов для постановки ПЦР («PRIMETECH», Беларусь). Расчет объема необходимой смеси для требуемого количества проб производился с учетом погрешности используемых пипеток и, соответственно, с увеличением объема итоговой смеси на 10% от требуемого количества проб. Для амплификации на 1 пробу (объем 25 мкл) смесь готовилась из расчета (в порядке добавления компонентов в пробирку): 15,35 мкл деионизованной воды, 2,5 мкл буфера A 10X, 1 мкл 50 mM $MgCl_2$, 2 мкл 2,5 mM раствора dNTPs, по 1 мкл прямого и обратного праймеров, в последнюю очередь добавлялось 0,15 мкл Taq-полимеразы. Полученную смесь перемешивали с помощью вихревого смесителя 3-5 с при комнатной температуре. Далее смесь разносили в пробирки с добавлением 2 мкл исследуемой ДНК. Полученные образцы перемешивали с помощью вихревого смесителя в течение 3-5 с при комнатной температуре. Для проведения амплификации использовался программируемый термостат (BIOER, Model TC-EA) с функцией «горячая крышка». Условия проведения реакции: 95°C – 5 мин; 95°C – 30 с, 62°C – 30 с, 72°C – 30 с (35 циклов); 72°C – 7 мин. Полученные образцы после завершения процесса амплификации могли храниться при температуре +4...+8°C в течение 24-48 ч. Полученные продукты амплификации проверялись методом горизонтального электрофореза. Для полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* (имелся дополнительный сайт рестрикции) генотип AA определялся как 2 фрагмента размером 117 и 38 п. н., генотип GG – как 3 фрагмента размером 38, 50 и 67 п. н., генотип GA – как 4 фрагмента размером 117, 38, 50 и 67 п. н.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ Statistica для Windows 7.0. Межгрупповое сравнение частот

аллелей/генотипов изученного полиморфизма рассчитывали с использованием точного критерия Фишера. Относительный риск БА по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей ОНП rs2227983 гена *EGFR* в группе АБА и в ГС. Результаты анализа представлены в табл. 1. При сравнении групп АБА и ГС по частотам генотипов полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* найдены статистически значимые различия. В группе АБА

частота носителей генотипа AG была статистически значимо чаще (48,6%), чем в ГС (36,9%); $p < 0,05$. В то же время различий в распределении генотипов AA и GG и по частоте аллелей полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Ранее нами были отмечены различия распределения генотипов гена *EGFR* в зависимости от степени тяжести АБА и получены данные о взаимосвязи полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* с легким течением АБА [1]. Поэтому, принимая во внимание полученные нами ранее данные [1], а также учитывая сведения литературы о возможном влиянии генетических факторов на уровень контроля БА, мы провели оценку распределения генотипов и аллелей данного гена среди лиц с АБА с различным уровнем контроля. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* в группах

Table 1. Frequency distribution of rs2227983 genotypes and alleles of *EGFR* gene in the groups

ОНП; генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, % (абс.)		p
	Группа АБА, n = 179	Группа сравнения, n = 217	
AA	5,0 (9)	9,2(20)	> 0,05
AG	48,6 (87)	36,9(80)	< 0,05
GG	46,4 (83)	53,9(117)	> 0,05
A	29,3 (105)	27,65(120)	> 0,05
G	70,7 (253)	72,35(314)	> 0,05
AA	5,0 (9)	9,2(20)	> 0,05
AG + GG	95,0 (170)	90,8(197)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	0,521; 0,231-1,176		
AA + AG	53,6 (96)	46,1 (100)	> 0,05
GG	46,4 (83)	53,9 (117)	> 0,05
ОШ; 95%-ный ДИ	1,353; 0,910-2,013		

Примечание: абс – абсолютные значения; n – размер выборки; p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов и аллелей с показателями ГК по критерию χ^2

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* среди больных АБА при разном уровне контроля и лиц группы сравнения

Table 2. Frequency distribution of rs6737848 genotypes and alleles of *EGFR* gene among patients with ABA and different levels of asthma control and individuals from the comparison group

Генотипы	Группа сравнения (n = 217) % (абс.)	Группа АБА, % (абс.)		
		хорошо контролируемая АБА (n = 71) % (абс.)	частично контролируемая АБА (n = 57) % (абс.)	неконтролируемая АБА (n = 41) % (абс.)
AA	9,2 (20)	2,8 (2) *	8,8 (5)	4,9 (2)
AG	36,9 (80)	57,7 (41) *	43,9 (25)	34,1 (14)
GG	53,9 (117)	39,4 (28)	47,4 (27)	61,0 (25)
Аллели: A	27,6 (120)	31,7 (45)	30,7 (35)	21,9 (18)
G	72,4 (314)	68,3 (97)	69,3 (79)	78,1 (64)
Генотип AA	9,2 (20)	2,8 (2)	8,8 (5)	4,9 (2)
Генотип AG + GG	90,8 (197)	97,2 (69)	91,2 (52)	95,1 (39)
Генотип AA + AG	46,1 (100)	60,6 (43) *	52,6 (30)	39,0 (16)
Генотип GG	53,9 (117)	39,4 (28)	47,4 (27)	61,0 (25)

Примечание: здесь и в табл. 3* – статистически значимые различия исследуемых показателей, рассчитанные с использованием критерия χ^2 , между данными подгруппами и группой сравнения

Среди лиц с контролируемым течением АБА носителей гетерозиготного генотипа AG было статистически значимо больше (57,7%), чем в ГС (36,9%); $p < 0,05$, а носителей гомозиготного генотипа AA было статистически меньше (2,8%), чем в ГС (9,2%); $p < 0,05$ (табл. 2). Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была выше среди больных с контролируемой аллергической БА (60,6%) в сравнении с ГС (46,1%) (ОШ = 1,797; 95%-ный ДИ = 1,041-3,101; $p < 0,05$). Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей rs2227983 гена

EGFR среди пациентов с частично контролируемым и неконтролируемым течением аллергической БА и лицами группы сравнения не получено (табл. 2).

Анализ распределения генотипов rs2227983 гена *EGFR* среди мужчин с аллергической БА и здоровых мужчин из ГС статистически значимого преобладания ни по одному генотипу не установил.

Среди женщин с контролируемой АБА наблюдалось статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа AG (67,4%) по сравнению с женщинами из ГС (32,7%) (табл. 3). Частота гомозиготного генотипа AA среди женщин с контро-

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей rs2227983 гена *EGFR* среди женщин из группы АБА при разном уровне контроля и женщин из группы сравнения

Table 3. Frequency distribution of rs2227983 genotypes and alleles of *EGFR* gene among women from ABA Group with different levels of asthma control and women from the comparison group

Генотипы	Группа сравнения (женщины) (n = 110) % (абс.)	Группа АБА (женщины) % (абс.)		
		хорошо контролируемая АБА (n = 46) % (абс.)	частично контролируемая АБА (n = 39) % (абс.)	неконтролируемая АБА (n = 26) % (абс.)
AA	11,8 (13)	4,3 (2) *	7,7 (3)	0,0 (0)
AG	32,7 (36)	67,4 (31) *	43,6 (17)	42,3 (11)
GG	55,5 (61)	28,3 (13)	48,7 (19)	57,7 (15)
Аллели: А	28,2(62)	38,0 (35)	29,5 (23)	21,15 (11)
G	71,8 (158)	62,0 (57)	70,5 (55)	78,85 (41)
Генотип AA	11,8 (13)	4,3 (2)	7,7 (3)	0,0 (0)
Генотип AG + GG	88,2 (97)	95,7 (44)	92,3 (36)	100,0 (26)
Генотип AA + AG	44,5 (49)	71,7 (33) *	51,2 (20)	42,3 (11)
Генотип GG	55,5 (61)	28,3 (13)	48,7 (19)	55,5 (61)

лируемой АБА была меньше (4,3%), чем у женщин из ГС (11,8%). Данные различия также достигали уровня статистической значимости (табл. 3). Вероятность наличия аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах была выше среди женщин с контролируемой аллергической БА (71,7%) в сравнении с женщинами из ГС (44,5%) (ОШ = 3,160; 95% ДИ = 1,502-6,649; $p < 0,05$) (табл. 3).

В подгруппе женщин с частично контролируемым и неконтролируемым течением АБА по сравнению со здоровыми женщинами из ГС статистически значимого преобладания ни по одному генотипу также не установлено (табл. 3).

Результаты проведенного исследования позволили оценить связь ОНП rs2227983 гена *EGFR* с АБА, в том числе и с разным уровнем контроля течения заболевания. Сопоставление данных по распределению генотипов гена *EGFR* выявило статистически значимое превышение числа носителей гетерозиготного генотипа AG гена *EGFR* среди группы АБА

в отличие от ГС. В нашем исследовании выявлено преобладание числа носителей гетерозиготного генотипа AG гена *EGFR* среди женщин с контролируемым течением аллергической БА по сравнению с ГС. Наше исследование подтверждает предположение, высказанное другими исследователями, о влиянии того или иного аллельного варианта в генах, участвующих в патогенезе заболевания, на уровень контроля АБА [8].

Заключение

Полученные данные подтверждают генетическую связь между ОНП rs2227983 гена *EGFR* и АБА. Генотип AG ОНП rs2227983 гена *EGFR* повышает риск развития АБА. Наряду с этим, генотип AG гена *EGFR* связан с контролируемым течением АБА среди женщин, его можно рассматривать как прогностический признак контролируемого течения заболевания.

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. Аверьянов А. Б., Черкашина И. И., Никулина С. Ю. и др. Оценка роли полиморфизма rs2227983 гена *EGFR* в развитии аллергической бронхальной астмы // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 38-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>.
2. Лебеденко А. А., Шкурят Т. П., Машкина Е. В. и др. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхальной астмы у детей // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 7-12. DOI: [org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12).
3. Миromanov А. М., Гусев К. А., Усков С. А. Полиморфизм гена *TGFβ1* (Arg25pro) и гена *EGFR* (A2073T) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т. 10, № 7. – С. 1360-1364. URL <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36120>.
4. Потапова Н. Л., Гаймоленко И. Н., Страмбовская Н. Н. Ассоциация полиморфизма гена *VDR* и вентиляционного баланса при бронхальной астме // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 1. – С. 20-26. DOI: [10.20333/2500136-2020-1-20-26](https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-20-26).
5. Савельева О. Н., Карунас А. С., Федорова Ю. Ю. и др. Роль полиморфных вариантов гена В2-адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхальной астмы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 5. – С. 69-75.
6. Семерник О. Е., Лебеденко А. А., Шкурят Т. П. и др. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхальной астмы у детей // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 17-22. DOI: [org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22).
7. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дейвиса. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
8. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Коноплева О. С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) как маркеры неконтролируемого течения atopической бронхальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 3. – С. 4-8.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхальной астмы. – 2016. – 62 с.
10. Черкашина И. И., Аверьянов А. Б., Никулина С. Ю. и др. Анализ связи полиморфизма гена *socs5* с аллергической бронхальной астмой и уровнем ее контроля // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 14-20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>.
11. Bai J., Guo X. G., Bai X. P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review // Asia Pac. J. Cancer Prevent. – 2012. – № 13. – P. 4879-4881. DOI: [10.7314/apjcp.2012.13.10.4879](https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.10.4879).
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accessed 2016. Available: www.ginasthma.org.
13. Huang C. M., Chen H. H., Chen D. C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the *EGFR* protein // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. 180604.
14. Le Cras T. D., Acciani T. H., Mushaben E. M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2011. – № 300 (3). – P. 414-421. DOI: [10.1152/ajplung.00346.2010](https://doi.org/10.1152/ajplung.00346.2010).
15. Li C., Wei R., Jones-Hall Y. L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study // Sci. Reports. – 2014. – № 4. – P. 4893. DOI: [10.1038/srep04893](https://doi.org/10.1038/srep04893).
16. Petecchia L., Sabatini F., Usai C. et al. Лаборатория Инвест. 2012; 92 (8). – P. 1140-1148. doi: [10.1038/labinvest.2012.67](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.67). PMID: 22584669.
17. Wee P., Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways // Cancers (Basel). – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. 52. DOI: [10.3390/cancers9050052](https://doi.org/10.3390/cancers9050052). PMID: 28513565.
18. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of *EGFR* and PAR-1 signaling crosstalk on airwayhyperresponsiveness // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 41-48. DOI: [10.3892/ijmm.2012.981](https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.981).
1. Averyanov A.B., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu. et al. Evaluation of the role of rs2227983 polymorphism of *EGFR* gene in the development of allergic asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 12, pp. 38-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-38-43>.
2. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V. et al. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and the risk of bronchial asthma in children. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.) doi: [org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12).
3. Miromanov A.M., Gusev K.A., Uskov S.A. *TGFβ1* (Arg25pro) gene polymorphism and *EGFR* (A2073T) gene in patients with impaired fracture consolidation in Zabaikalian Kray. *Fundamentalnyye Issledovaniya*, 2014, vol. 10, no. 7, pp. 1360-1364. (In Russ.) Available: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36120>.
4. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Strambovskaya N.N. Association of *VDR* gene polymorphism and ventilation balance in bronchial asthma. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2020, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.) doi: [10.20333/2500136-2020-1-20-26](https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-20-26).
5. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu. et al. The role of polymorphic variants of the β2-adrenergic receptor (ADRB2) gene in the development and course of bronchial asthma. *Meditsinsky Vestnik Bashkortostana*, 2018, vol. 13, no. 5, pp. 69-75. (In Russ.)
6. Semernik O.E., Lebedenko A.A., Shkurat T.P. et al. The role of mutations in metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor genes in the pathogenesis of children bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2020, vol. 30, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.) doi: [org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22).
7. Smith K., Calko S., Cantor Ch. *Puls-elektroforez i metody raboty s bolshimi molekulami DNK. Analiz genoma*. (Russ. Ed.: Smith K., Calko S., Cantor Ch. Pulse electrophoresis and methods for working with large DNA molecules. In: Genome analysis. A practical approach by K.E. Davies). Moscow, Mir Publ., 1990, pp. 58-94.
8. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Konopleva O.S. Cytokines and polymorphism of gene promoter regions (*C-590T IL4*, *C-597A IL10*) as markers of uncontrolled course of atopic bronchial asthma in children. *Sibirsky Nauchny Meditsinsky Journal*, 2015, vol. 35, no. 3, pp. 4-8. (In Russ.)
9. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhialnoy astmy*. [Federal clinical recommendations for diagnostics and treatment of bronchial asthma]. 2016, 62 p.
10. Cherkashina I.I., Averyanov A.B., Nikulina S.Yu. et al. Analysis of association of *socs5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 14-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-14-21>.
11. Bai J., Guo X. G., Bai X.P. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiationresistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asian Pac. J. Cancer Prevent.*, 2012, no. 13, pp. 4879-4881. doi: [10.7314/apjcp.2012.13.10.4879](https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.10.4879).
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Accessed 2016. Available: www.ginasthma.org.
13. Huang C.M., Chen H.H., Chen D.C. et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the *EGFR* protein. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 7, pp. 180604.
14. Le Cras T.D., Acciani T.H., Mushaben E.M. et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2011, no. 300 (3), pp. 414-421. doi: [10.1152/ajplung.00346.2010](https://doi.org/10.1152/ajplung.00346.2010).
15. Li C., Wei R., Jones-Hall Y.L. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Sci., Reports*, 2014, no. 4, pp. 4893. doi: [10.1038/srep04893](https://doi.org/10.1038/srep04893).
16. Petecchia L., Sabatini F., Usai C. et al. *Laboratory Invest.*, 2012, 92 (8), pp. 1140-1148. doi: [10.1038/labinvest.2012.67](https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.67). PMID: 22584669.
17. Wee P., Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (Basel)*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 52. doi: [10.3390/cancers9050052](https://doi.org/10.3390/cancers9050052). PMID: 28513565.
18. Yoshikawa T., Kanazawa H. Integrated effect of *EGFR* and PAR-1 signaling crosstalk on airwayhyperresponsiveness. *Int. J. Mol. Med.*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 41-48. doi: [10.3892/ijmm.2012.981](https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.981).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Черкашина Ирина Ивановна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии
и кафедры терапии ИПО.
E-mail: Cherkashina@list.ru
ORCID: 0000-0003-3825-3946

Никулина Светлана Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской терапии.
E-mail: nicoulina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6968-7627

Аверьянов Анатолий Борисович

ассистент кафедры факультетской терапии.
E-mail: Averyanov_a007@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Кузнецова Елена Юрьевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: elenaK002@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8877-0805

Николаева Людмила Викторовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: nikola4310@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2560-253X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, Partizana Zheleznyaka St.,
Krasnoyarsk, 660022.

Irina I. Cherkashina

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy
Department and Therapy Department with Professional
Development Training.
Email: Cherkashina@list.ru
ORCID: 0000-0003-3825-3946

Svetlana Yu. Nikulina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: nicoulina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6968-7627

Anatoliy B. Averyanov

Assistant of Faculty Therapy Department.
Email: Averyanov_a007@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6568>

Elena Yu. Kuznetsova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: elenaK002@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8877-0805

Lyudmila V. Nikolaeva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: nikola4310@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2560-253X

Поступила 23.01.2022

Submitted as of 23.01.2022



РЕКЛАМА



WWW.ATCL.RU



РУ ЛП - 001810 от 27.08.2012

ФТИЗАМАКС®
ИЗОНАЗИД + ПИРАЗИНАМИД +
РИФАМПИЦИН
150 мг + 275 мг + 150 мг
таблетки диспергируемые

CC(C)N1CCN(C1)C2=NC(=C3C(=C2)C(=O)N[C@@H](C3)C(=O)O[C@H](COC(=O)C[C@H](O)C[C@H](O)C)O)CNC(=O)c1cccnc1

ФТИЗАМАКС®

Диспергируемые таблетки





Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

А. А. СТАРШИНОВА¹, М. М. НАЗАРЕНКО^{2,3}, Е. Н. БЕЛЯЕВА⁴, Д. А. КУДЛАЙ^{5,6}, М. В. ПАВЛОВА²,
П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{2,7}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

³СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», г. Пушкин, РФ

⁴ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Петрозаводск, РФ

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁶ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, РФ

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) с применением стандартного режима химиотерапии и при включении в схему бедаквилина.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с анализом результатов лечения 219 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) в возрасте 18-75 лет, которые проходили лечение в стационарах и амбулаторно в учреждениях Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 г. Выполнен анализ результатов лечения в подгруппах, сформированных с учетом данных о лекарственной чувствительности возбудителя и включения бедаквилина в схемы терапии: Ia – n = 94 (МЛУ-ТБ; Bq-) и IIa – n = 80 (ШЛУ-ТБ; Bq-); Ib – n = 22 (МЛУ-ТБ; Bq+) и IIb – n = 23 (ШЛУ-ТБ; Bq+). Клинико-лабораторные показатели пациентов, тяжесть коморбидности исследованы перед началом лечения, через 3, 6, 12-14 и 18-24 мес. терапии, а также после окончания курса терапии и в периоде наблюдения. Статистический анализ материала проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики и программы SPSS 16.0, где значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Больные с ШЛУ-ТБ во IIb подгруппе достоверно чаще имели высокий уровень коморбидности по индексу Чарлсона (от 5 до 6 баллов) – в 34,7% случаев против 5,0% во IIa подгруппе. На всех этапах лечения у больных с МЛУ-ТБ с Bq+ (Ib) прекращение бактериовыделения регистрировалось достоверно чаще, чем у больных Ia подгруппы с Bq- при обследовании на всех этапах с достижением максимальной эффективности к 18-24 мес. лечения (90,9%). Эффективность лечения у больных с ШЛУ-ТБ (IIb, Bq+) также была достоверно выше, чем без включения препарата в схему терапии (60,8% (IIb, Bq+) против 25,0% (IIa, Bq-), $\chi^2 = 4,61, p < 0,05$).

Выводы. Получение высокой эффективности терапии в подгруппах Ib и IIb с включением Bq благоприятно сказывалось на отрывах от лечения больных, которые регистрировались в низком проценте случаев в данных подгруппах. Неэффективный курс лечения у больных с МЛУ МБТ без применения Bq отмечался в 42,5% в подгруппе Ia и только в 0,09% в подгруппе Ib. Эффективность лечения была максимально высокой у больных с ШЛУ МБТ IIb подгруппы при включении в схему терапии Bq.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, лекарственная устойчивость возбудителя, лечение, бедаквилин, коморбидная патология

Для цитирования: Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. К. Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 56-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>

Efficacy of Using Bedaquiline in Treatment of Tuberculosis Patients with Multiple and Extensive Drug Resistance

A. A. STARSHINOVA¹, M. M. NAZARENKO^{2,3}, E. N. BELYAEVA⁴, D. A. KUDLAY^{5,6}, M. V. PAVLOVA²,
P. K. YABLONSKIY^{2,7}

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

³Pushkin TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

⁴Karelian Republican TB Dispensary, Petrozavodsk, Russia

⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁶Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁷St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

The objective: to compare treatment efficacy of pulmonary tuberculosis patients with multiple (MDR) and extensive drug resistance (XDR) using a standard chemotherapy regimen and the regimen containing bedaquiline.

Subjects and Methods. A retrospective study was conducted to analyze treatment outcomes in 219 patients with pulmonary tuberculosis and MDR/XDR of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) aged 18-75 years old who were treated in in-patient and out-patient facilities of St. Petersburg from 2016 to 2019. Treatment outcomes were analyzed by subgroups formed taking into account resistance patterns and addition of bedaquiline to the treatment regimens: Ia – $n = 94$ (MDR TB; Bq-) and IIa – $n = 80$ (XDR TB; Bq-); Ib – $n = 22$ (MDR TB; Bq+) and IIb – $n = 23$ (XDR TB; Bq+). Clinical and laboratory parameters of patients, the severity of comorbidity were assessed before the start of treatment, after 3, 6, 12-14 and 18-24 months of therapy, as well as after therapy completion and during the follow-up period. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 and methods of parametric and nonparametric statistics and the SPSS 16.0 software, where $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results. XDR TB patients in Subgroup IIb were significantly more likely to have a high level of comorbidity according to Charlson index (from 5 to 6 points) – in 34.7% of cases versus 5.0% in Subgroup IIa. At all stages of treatment in MDR TB patients with Bq+ (Ib), sputum conversion was recorded significantly more often versus patients of Subgroup Ia with Bq- when examined at all stages, with maximum effectiveness achieved by 18-24 months of treatment (90.9%). Treatment efficacy of XDR TB patients (IIb, Bq+) was also significantly higher versus treatment regimen containing no bedaquiline (60.8% (IIb, Bq+) versus 25.0% (IIa, Bq-), $\chi^2 = 4.61$, $p < 0.05$).

Conclusions. Achieved high efficacy of therapy in Subgroups Ib and IIb containing Bq provided a positive impact on treatment default rates, that were recorded in a low percentage of cases in those subgroups. An ineffective course of treatment in MDR TB patients treated with regimens containing no Bq was observed in 42.5% in Subgroup Ia, while this rate made only 0.09% in Subgroup Ib. Treatment effectiveness was the highest in XDR TB patients of Subgroup IIb when Bq was added to the treatment regimen.

Key words: tuberculosis, treatment, drug resistance of the causative agent, treatment, bedaquiline, comorbid pathology

For citations: Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Kudlay D. A., Pavlova M. V., Yablonskiy P. K. Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 56-63 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>

Для корреспонденции:

Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Correspondence:

Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Проблема повышения эффективности лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя не решена до настоящего времени [14].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2021 г. Российская Федерация не входит в список стран с высоким бременем туберкулеза, однако входит в список стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [17].

Показатель распространенности МЛУ-ТБ в России с 2016 по 2019 г., так же как заболеваемости МЛУ-ТБ, снизился с 25,8 до 18,7 на 100 тыс. населения, однако процент бактериовыделителей среди больных МЛУ-ТБ вырос на 10% (с 50,9 до 60,7% в 2016 и 2019 г. соответственно) [7, 8].

Распространению МЛУ-ТБ способствует низкая эффективность лечения больных данной категории, которая зависит от качества диагностики, адекватности назначенной терапии, включения в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов и коморбидности больных [4, 6].

В последние годы для лечения туберкулеза с МЛУ / широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в схемах лечения стали применять препарат бедаквилин [1, 15].

Результаты исследований показали, что бедаквилин имеет высокую бактериостатическую активность *in vitro* в отношении штаммов *M. tuberculosis* с широким спектром лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [2, 5], что по-

зволило рекомендовать бедаквилин для лечения больных с МЛУ- и ШЛУ-ТБ [12].

Во многих исследованиях уже проведен анализ эффективности применения бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ-ТБ [3, 10, 11, 17]. При этом сведений об эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) после окончания курса терапии (18-24 мес.) мало [18].

Цель исследования: сравнение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ с применением стандартного режима химиотерапии и при включении в схему бедаквилина.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Ретроспективное исследование результатов лечения 219 больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ легких, которые проходили лечение в стационарах и амбулаторно в учреждениях Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 г.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18-75 лет с туберкулезом легких, подтвержденным бактериологически, с МЛУ.

Критерии не включения: наличие ВИЧ-инфекции; генерализованные формы туберкулеза; хирургическое лечение на этапе интенсивной фазы терапии; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; беременность и грудное вскармливание.

Клинико-лабораторные показатели пациентов исследованы в следующие сроки: перед началом лечения, через 3, 6, 12-14 и 18-24 мес. терапии по данным клинического, бактериологического и лучевого комплекса обследования больных. Согласно бактериологическим данным все пациенты распределены на две группы: I группа (МЛУ-ТБ) – 116 пациентов с МЛУ МБТ; II группа (ШЛУ-ТБ) – 103 пациента с ШЛУ МБТ. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Как показано в табл. 1, в группах преобладали мужчины, средний возраст больных существенно не различался. Чаще в I группе встречались больные с инфильтративным туберкулезом легких (64,7% против 35,9% во II группе, $\chi^2 = 23,3$; $p < 0,01$), при этом во II группе значимо чаще встречались пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом (37,9% против 6,9% в I группе, $\chi^2 = 26,7$; $p < 0,01$) и пациенты с повторным курсом лечения туберкулеза 67 (65,1%) против 27 (23,3%) в I группе, $p < 0,01$.

Далее пациенты в группах были распределены в подгруппы в зависимости от включения в схемы их лечения бедаквилина (Bq): Ia – $n = 94$ (МЛУ-ТБ; Bq-), IIa – $n = 80$ (ШЛУ-ТБ; Bq-), где проводилось лечение без бедаквилина, в подгруппы Ib, IIb были включены и пациенты, имевшие противопоказания к назначению Bq; Ib – $n = 22$ (МЛУ-ТБ; Bq+) и IIb – $n = 23$ (ШЛУ-ТБ; Bq+), в которых Bq был включен в схемы лечения.

При обследовании больных проводили сбор анамнеза, оценивали коморбидный статус, выраженность клинической симптоматики, анализировали спектр лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза по данным посевов на жидких и плотных средах.

Коморбидность оценивали по критериям индекса Чарлсона (1987), который отражает выраженность сопутствующей патологии с помощью балльной системы [9].

Эффективность лечения определяли согласно критериям, используемым в публикациях, федеральных клинических рекомендациях РФ и руководствах ВОЗ [12, 13, 16]. Основным критерием эффективности считали «прекращение бактериовыделения» по данным культуральных методов исследования и результатам микроскопии. Эффективный курс лечения подразумевал отсутствие бактериовыделения в течение последнего месяца терапии или ранее, а также отсутствие симптомов интоксикации и положительную рентгенологическую динамику. Курс терапии считался завершенным после приема 85% доз препаратов к 18-24 нед. лечения [16].

Неэффективным курс лечения считали при сохранении бактериовыделения, подтвержденного культуральным методом исследования и результатом микроскопии после 5 мес. лечения и более. Прерывание лечения регистрировали при отсутствии приема противотуберкулезных препаратов в течение 2 мес., а также при отсутствии результатов контрольного обследования на дальнейших этапах лечения. Неблагоприятный исход – смерть от туберкулеза в течение курса химиотерапии.

Комплексный анализ состояния пациентов проводили с учетом жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, результатов объективного осмотра, люминесцентной микроскопии мокроты (1 раз в месяц), культурального исследования мокроты (посев на плотные и жидкие питательные среды в системе Bactec MGIT 960) (1 раз в месяц), лучевого комплекса обследования (обзорной рентгенограммы

Таблица 1. Характеристика сформированных групп пациентов

Table 1. Characteristics of the patients' groups

Характеристики, единицы измерения	I группа – МЛУ-ТБ, $n = 116$	II группа – ШЛУ-ТБ, $n = 103$
Мужчины, абс. (%)	85 (73,3)	75 (72,8)
Женщины, абс. (%)	31 (26,7)	56 (27,2)
Средний возраст, $M \pm m$	$42,1 \pm 12,2$	$44,1 \pm 12,3$
18-24 года, абс. (%)	11 (9,4)	4 (3,9)
25-40 лет, абс. (%)	51 (43,9)	54 (52,5)
41-60 лет, абс. (%)	46 (39,6)	43 (41,7)
61-75 лет, абс. (%)	8 (7,1)	2 (1,9)
Инфильтративный туберкулез легких, абс. (%)	75 (64,7*)	37 (35,9)
Диссеминированный туберкулез легких, абс. (%)	33 (28,4)	22 (21,4)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	8 (6,9)	39 (37,9*)
Кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	0 (0)	3 (2,9)
Цирротический туберкулез легких, абс. (%)	0 (0)	2 (1,9)
Сопутствующая патология, абс. (%)	77 (66,4)	85 (82,5)
Пациенты с повторным курсом лечения	27 (23,3)	67 (65,1*)
Срок лечения после выявления туберкулеза, годы ($M \pm m$)	$3,5 \pm 1,6$	$5,6 \pm 2,2$
Число препаратов в схеме терапии ($M \pm m$)	$5,1 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,7$

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении данных в I и II группах

органов грудной клетки (ОГК) в двух проекциях или КТ ОГК с оценкой динамики после окончания интенсивной фазы терапии, в середине фазы продолжения лечения и при ее завершении).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики и программы SPSS 16.0. Также выполняли расчет критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, применяли метод Манна – Уитни для сравнения количественных показателей, где значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Сравнение основных характеристик пациентов в подгруппах приведено в табл. 2.

Как представлено в табл. 2, только между подгруппами Ia с МЛУ-ТБ, Вq- (35,1%) и Ib с МЛУ-ТБ, Вq+ (68,2%) ($\chi^2 = 8,04$) была статистически значимая разница по критерию «тяжесть клинической симптоматики» и «снижение массы тела» – 20,2 и 63,6% соответственно, $\chi^2 = 16,5$. Также разница по критерию «снижение массы тела» была значима при сравнении подгрупп IIa и IIb – 36,3 и 65,2% соответственно, $\chi^2 = 18,2$; $p < 0,001$. Была статистически значима разница между подгруппами IIa и IIb

по частоте фиброзно-кавернозного туберкулеза – 42,5 и 21,7%; $p < 0,001$

Характеристика больных по индексу Чарлсона в подгруппах приведена в табл. 3.

Согласно представленным в табл. 3 данным, в тяжелой уровень коморбидности (3-4 балла) достоверно чаще встречался в Ib подгруппе (40,9%), чем в Ia. У больных Ib подгруппы также достоверно чаще (34,7%) встречался тяжелый уровень коморбидности (5-6 баллов) против 5,0% во IIa подгруппе. У всех больных с ШЛУ и МЛУ МБТ с тяжелым коморбидным статусом при индексе Чарлсона более 3 баллов имел место хронический вирусный гепатит С или В.

Далее в подгруппах было проведено сопоставление результатов лечения на всех этапах обследования (табл. 4).

Согласно данным табл. 4, к 6 мес. терапии у больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, получавших бедаквилин (Ib и IIb подгруппы), респираторная симптоматика и симптомы интоксикации прекратились у большего числа пациентов, чем в аналогичных подгруппах без назначения бедаквилина (Ia и IIa). Достигнутый положительный результат в подгруппах Ib и IIb сохранялся до окончания курса терапии. В подгруппах Ia, Вq- и IIa, Вq- к окончанию курса лечения клинические проявления в виде респираторной симптоматики и симптомов интоксикации

Таблица 2. Характеристика пациентов в подгруппах наблюдения до начала лечения

Table 2. Characteristics of patients in the followed-up group before treatment start

Характеристика подгрупп	Ia МЛУ-ТБ, Вq- (n = 94)	Ib МЛУ-ТБ, Вq+ (n = 22)	IIa ШЛУ-ТБ, Вq- (n = 80)	IIb ШЛУ-ТБ, Вq+ (n = 23)
Средний возраст (M ± m), лет	42,5 ± 12,3	41,6 ± 14,8	45,4 ± 12,6	41,5 ± 5,6
Сопутствующая патология, абс. (%)	60 (63,8)	17 (77,3)	65 (81,2)	20 (90,9)
Инфильтративный туберкулез легких, абс. (%)	65 (69,1)	10 (45,5)	28 (35,0)	9 (39,1)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	5 (5,3)	3 (13,6)	34 (42,5)**	5 (21,7)
Диссеминированный туберкулез легких, абс. (%)	24 (25,5)	9 (40,9)	14 (17,5)	8 (34,9)
Кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	0	0	2 (2,5)	1 (4,3)
Цирротический туберкулез легких, абс. (%)	0	0	2 (2,5)	0
Срок лечения после выявления туберкулеза (M ± m), годы	3,5 ± 1,2	3,2 ± 1,5	4,1 ± 3,4	4,7 ± 2,3
Клиническая симптоматика, абс. (%)	33 (35,1)	15 (68,2)***	43 (53,7)	14 (60,8)
Снижение массы тела на 5 кг и более от начала заболевания, абс. (%)	19 (20,2)	14 (63,6)**	29 (36,3)	15 (65,2)**

Примечание: ** $p < 0,001$ при сравнении данных Ia и Ib; IIa и IIb подгрупп; *** $p < 0,01$ при сравнении данных Ia и Ib подгрупп

Таблица 3. Индекс коморбидности Чарлсона у больных в подгруппах

Table 3. Charlson comorbidity index in the patients in subgroups

Подгруппы	Абс. (%)			
	0 баллов	1-2 балла	3-4 балла	5-6 баллов
Ia – МЛУ-ТБ, Вq- (n = 94)	57 (60,6)	19 (20,2)	18 (19,1)	0
Ib – МЛУ-ТБ, Вq+ (n = 22)	8 (36,4)	4 (18,2)	9 (40,9)	1 (4,5)
IIa – ШЛУ-ТБ, Вq- (n = 80)	40 (50,0)	12 (15,0)	24 (30,0)	4 (5,0)
IIb – ШЛУ-ТБ, Вq+ (n = 23)	3 (13,1)	6 (26,1)	6 (26,1)	8 (34,7)*

отсутствовали в 78,7 и 65,0% случаев соответственно, тогда как в подгруппах Ib, Bq+ и IIb, Bq+ данные симптомы не регистрировались в 100 и 86,9% случаев соответственно.

Прекращение бактериовыделения является одним из самых значимых показателей в лечении туберкулеза. Сведения о динамике прекращения бактериовыделения в подгруппах по данным бактериологического исследования на жидких и плотных средах в подгруппах приведены в табл. 5.

Как представлено в табл. 5, на всех этапах лечения у больных с МЛУ-ТБ с Bq+ (Ib) прекращение бактериовыделения регистрировалось значимо чаще, чем у больных Ia, Bq- с достижением максимальной эффективности (абациллирование в 90,9% случаев) в подгруппе Ib к 18-24 мес. лечения. Следует отметить, что только у больных с ШЛУ-ТБ, Bq+ (подгруппа IIb) в первые месяцы лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто уже в 26,1% (IIb, Bq+) против 7,5% (IIa, Bq-), $\chi^2 = 4,34$, $p < 0,01$. Данная тенденция сохранялась к 6 мес. лечения. При этом у больных ШЛУ-ТБ, Bq- (IIa) к 6 мес. лечения удалось достичь абациллирования только у 10% пациентов, что статистически значимо реже по сравнению со IIb, Bq+ подгруппой – 43,5%, $\chi^2 = 8,52$, $p < 0,01$. Максимальная эффективность (60,8%) по критерию «прекращение бактериовыделения» у больных ШЛУ-ТБ была достигнута в подгруппе с использованием бедаквилина.

Рентгенологические изменения не являются значимым критерием эффективности согласно

международным нормативным документам, но в отечественных рекомендациях в сложившейся в стране практике закрытие полости распада является существенным положительным критерием, определяющим дальнейшее ведение пациента и необходимость проведения оперативного вмешательства или коллапсотерапии. Данные о динамике рентгенологических изменений оценивались по закрытию полостей распада, рассасыванию очаговых и инфильтративных изменений в подгруппах, которые приведены в табл. 6.

Представленные в табл. 6 данные демонстрируют статистически значимое различие частоты положительной динамики по рентгенологическим данным между подгруппами с МЛУ-ТБ – Ib, Bq+ (31,8%) и Ia, Bq- (5,3%) в первые месяцы лечения ($p < 0,001$). На сроках лечения 12-14 и 18-24 мес. эта разница несколько уменьшается, но сохраняет статистическую значимость, свидетельствуя об эффективности бедаквилина.

У больных с ШЛУ-ТБ разница между подгруппами IIa, Bq- и IIb, Bq+ статистически значима и более выражена на всех сроках лечения, демонстрируя преимущество бедаквилина.

Результаты проведенного лечения после завершения курса терапии и в периоде наблюдения от месяца и более приведены в табл. 7.

Согласно представленным в табл. 7 данным, по результатам лечения МЛУ-ТБ неэффективный курс лечения у больных в подгруппе Ia, Bq- отмечался достоверно чаще (42,5% против 0,09% в под-

Таблица 4. Динамика прекращения респираторной симптоматики и симптомов интоксикации

Table 4. Changes in the cessation of respiratory symptoms and symptoms of intoxication

Подгруппы	Сроки терапии (месяц)			
	3	6	12-14	18-24
	прекращение симптоматики, абс. (%)			
Ia – МЛУ-ТБ МБТ, Bq- (n = 94)	30 (31,9)	58 (61,7)	72 (76,6)	74 (78,7)
ρ		$\chi^2 = 7,37; < 0,01$		
Ib – МЛУ-ТБ, Bq+ (n = 22)	11 (50,0)	22 (100,0)	22 (100,0)	22 (100,0)
IIa – ШЛУ-ТБ, Bq- (n = 80)	16 (20,0)	32 (40,0)	52 (65,0)	52 (65,0)
ρ		$\chi^2 = 16,2; < 0,001$		
IIb – ШЛУ-ТБ, Bq+ (n = 23)	10 (43,5)	20 (86,9)	20 (86,9)	20 (86,9)

Таблица 5. Динамика прекращения бактериовыделения в подгруппах в разные сроки лечения

Table 5. Changes in sputum conversion in the subgroups during different periods of treatment

Подгруппы	Сроки терапии (месяц)			
	3	6	12-14	18-24
	прекращение бактериовыделения, n (%)			
Ia – МЛУ ТБ, Bq- (n = 94)	22 (23,4)	32 (34,1)	36 (38,3)	43 (45,7)
ρ	$< 0,01$	$< 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ib – МЛУ ТБ, Bq+ (n = 22)	14 (63,6)	17 (77,3)	18 (81,8)	20 (90,9)
IIa – ШЛУ ТБ, Bq- (n = 80)	6 (7,5)	8 (10,0)	18 (22,5)	24 (30,0)
ρ	$p < 0,01$	$p < 0,01$		
IIb – ШЛУ ТБ, Bq+ (n = 23)	6 (26,1)	10 (43,5)	10 (43,5)	14 (60,8)

Таблица 6. Положительная рентгенологическая динамика в подгруппах на разных сроках лечения
Table 6. Positive X-ray changes in the subgroups during different periods of treatment

Подгруппы	Сроки лечения			
	3	6	12-14	18-24
	положительная рентгенологическая динамика абс.(%)			
Ia – ТБ МЛУ, Bq- (n = 94)	5 (5,3)	31 (32,9)	39 (41,5)	41 (43,6)
p	p < 0,001		p < 0,05	p < 0,05
Ib – ТБ МЛУ, Bq+ (n = 22)	7 (31,8)	15 (68,2)	20 (90,1)	20 (90,1)
IIa – ТБ ШЛУ, Bq- (n = 80)	0 (4,3)	8 (10,0)	12 (15,0)	20 (25,0)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IIb – ТБ ШЛУ, Bq+ (n = 23)	13 (56,5)	14 (60,8)	16 (69,5)	18 (78,2)

Таблица 7. Результаты лечения в подгруппах
Table 7. Treatment outcomes in the subgroups

Подгруппы	Эффективный курс лечения	Неэффективный курс терапии	Отрыв от лечения	Смерть
	(абс, %)			
Ia – ТБ МЛУ, Bq- (n = 94)	49 (52,1)	40 (42,5)	5 (5,3)	0
p _{χ²}		p < 0,05		
Ib – ТБ МЛУ, Bq+ (n = 22)	20 (90,9)	2 (0,09)	0	0
IIa – ТБ ШЛУ, Bq- (n = 80)	20 (25,0)	32 (40,0)	24 (30,0)	4 (5,0)
p _{χ²}	< 0,05		< 0,05	
IIb – ТБ ШЛУ, Bq+ (n = 23)	14 (60,8)	7 (30,4)	1 (4,3)	1 (4,3)

группе Ib, Bq+; $\chi^2 = 4,82$; $p < 0,05$). Эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ была значимо выше (60,8%) в подгруппе (IIb), в которой использовался бедаквилин в течение 6 мес. согласно инструкции, по сравнению с подгруппой IIa (25,0%; $\chi^2 = 4,61$; $p < 0,05$) без его включения в схему терапии. Отсутствие эффекта на фоне терапии может быть одним из факторов, влияющих на отрыв больных от терапии. Среди больных с ШЛУ-ТБ «отрыв» наблюдался в 30,0% в подгруппе IIa Bq- и всего лишь в 4,3% (1 случай) в подгруппе IIb Bq+ ($p < 0,05$).

Закключение

Полученные данные свидетельствуют, что использование бедаквилина (шестимесячный курс) в схеме противотуберкулезной терапии значимо улучшает эффективность лечения как в группе МЛУ-ТБ, так и в группе ШЛУ-ТБ. Бедаквилин назначался у пациентов с выраженной клинической симптоматикой и интоксикационным синдромом,

обусловленным туберкулезом. По индексу коморбидности Чарлсона эти пациенты имели 3-6 баллов в 45,4% (МЛУ-ТБ) и в 60,8% случаев (ШЛУ-ТБ). Это свидетельствует о возможности лечения таких пациентов с использованием бедаквилина.

В первые месяцы лечения у пациентов, получавших бедаквилин, отмечалось достоверное снижение респираторной симптоматики и симптомов интоксикации. К 6 мес. лечения (окончание курса бедаквилина) отмечалась стойкая положительная динамика у 100% пациентов с МЛУ-ТБ и у 86,9% с ШЛУ-ТБ, достигнутые результаты сохранялись до завершения всего курса лечения 18-24 мес.

Положительная динамика с прекращением бактериовыделения к концу 18-24 мес. лечения среди больных достигла:

90,9% (Bq+) и 45,7% (Bq-) $p < 0,05$ при МЛУ-ТБ; 60,8% (Bq+) и 30,0 (Bq-) $p > 0,05$ при ШЛУ-ТБ.

Возможно, более длительное применение бедаквилина позволило бы еще повысить частоту прекращения бактериовыделения.

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. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е. М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и социально значимые заболевания. - 2015. - № 3. - С. 30-49.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A., Filippov A.V., Litvinova N.V., Rodina O.V., Garmash Yu.Yu., Safonova S.G., Bogorodskaya E.M. Efficiency and safety of six month treatment regimens with bedaquiline in the chemotherapy of respiratory tuberculosis patients. Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya, 2015, no. 3, pp. 30-49. (In Russ.)

2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 5. - С. 28-42.
3. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 38-45.
4. Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Залетаева Г. Е., Подгаева В. А., Лутовкина Т. К., Охтыркина В. В., Кравченко М. А., Фадинова О. В., Шипунов С. В., Гущин А. С. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Регулярные выпуски «РМЖ». - 2017. - № 18. - С. 1288-1295.
5. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. - Т. 84, № 3. - С. 41-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Лапшина И. С., Салихов Б. У., Мясникова Т. В., Костромцов С. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 10. - С. 28-32.
7. Нечаева О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 12. - С. 7-19.
8. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 7-17.
9. Сарсенбаева Г. И., Турсынбекова А. Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов // CardioSomatika. - 2019. - Т. 10, № 1. - С. 19-23. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.180073.
10. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 7. - С. 56-62.
11. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. - М., 2015. - 26 с.
13. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., Alffenaar J. C., Anderson L. F., Baghaei P. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet. - 2018. - № 392(10150). - P. 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
14. Harding E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination // Lancet Respir. Med. - 2020. - Vol. 8, № 1. - P. 19. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7.
15. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. - Geneva: WHO, 2013. - 57 p.
16. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020. - 40 p. ISBN-9789241505345.
17. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020 // Accessed January. - 2021. - Vol. 4. - 250 p.
18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. - Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
2. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-42. (In Russ.)
3. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
4. Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Zaletaeva G.E., Podgaeva V.A., Lugovkina T.K., Okhtyarkina V.V., Kravchenko M.A., Fadina O.V., Schipunov S.V., Gushin A.S. The clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Regulyarnye Vypuski RMJ*, 2017, no. 18, pp. 1288-1295. (In Russ.)
5. Kudlay D.A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Lapshina I.S., Salikhov B.U., Myakisheva T.V., Kostromtsov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 28-32. (In Russ.)
7. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 7-19. (In Russ.)
8. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
9. Sarsenbaeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *CardioSomatika*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 19-23. (In Russ.) doi: 10.26442/22217185.2019.1.180073.
10. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
11. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
12. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s shirokoy lekarstvennoy ustojchivostyu*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with extensive drug resistance]. RSP Publ., Moscow, 2015, 26 p. 14
13. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
14. Harding E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7.
15. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, WHO, 2013, 57 p.
16. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. Geneva: World Health Organization, 2013, revision: updated December 2014 and January 2020. 40 p. ISBN-9789241505345.
17. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020. Accessed January. 2021, vol. 4, 250 p.
18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Старшинова Анна Андреевна

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии,
начальник управления научными исследованиями.
197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova д. 2.
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Назаренко Михаил Михайлович

младший научный сотрудник.
E-mail: drpulfone@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6681-6411>

Павлова Мария Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Фтизиопульмонология».
E-mail: mv@spbniif.ru

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор директор.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4385-9643

Беляева Екатерина Николаевна

ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский
противотуберкулезный диспансер»,
кандидат медицинских наук, главный врач.
185032, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
Соломенская ул., д. 55.
E-mail: ekaterina_83@bk.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
фармакологии Института фармации.
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID: 5717034

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anna A. Starshinova

Almazov National Medical Research Center,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department,
Head of Research Management Department
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.
Email: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036.

Mikhail M. Nazarenko

Junior Researcher.
Email: drpulfone@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6681-6411>

Maria V. Pavlova

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Leading Researcher,
Head of Phthisiopulmonology Direction.
Email: mv@spbniif.ru

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4385-9643

Ekaterina N. Belyaeva

Karelian Republican TB Dispensary,
Candidate of Medical Sciences,
Head Physician.
55, Solomenskaya St., Petrozavodsk,
the Karelian Republic, 185032.
Email: ekaterina_83@bk.ru

Dmitry A. Kudlay

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department
of Pharmaceutical Science Institute.
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID: 5717034

Поступила 26.01.2022

Submitted as of 26.01.2022



Ингибиторы DprE1 – перспективная мишень для разработки противотуберкулезных препаратов

А. В. КУКУРИКА

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре рассмотрены и проанализированы 63 научные публикации, посвященные новым классам противотуберкулезных препаратов – ингибиторам DprE1. На текущий момент на разных стадиях клинических испытаний находятся соединения BTZ-043, PBTZ-169 (макозинон), TBA-7371 и OPC-167832. Ингибиторы DprE1 относятся к многообещающим препаратам с противотуберкулезной активностью, что обуславливает необходимость дальнейших клинических испытаний.

Ключевые слова: DprE1, противотуберкулезные препараты, BTZ-043, PBTZ-169, TBA-7371, OPC-167832, туберкулез с множественной/широкой лекарственной устойчивостью

Для цитирования: Кукурика А. В. Ингибиторы DprE1 – перспективная мишень для разработки противотуберкулезных препаратов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-64-70>

DprE1 Inhibitors – a Prospective Target for Development of Antituberculosis Drugs

A. V. KUKURIKA

Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

ABSTRACT

The article reviews and analyzes 63 scientific publications devoted to new classes of antituberculosis drugs – DprE1 inhibitors. Currently, compounds BTZ-043, PBTZ-169 (makozinone), TBA-7371 and OPC-167832 are tested at different stages of clinical trials. DprE1 inhibitors are promising drugs with antituberculosis activity, which requires further clinical trials.

Key words: DprE1, antituberculosis drugs, BTZ-043, PBTZ-169, TBA-7371, OPC-167832, multiple/extensive drug resistant tuberculosis

For citations: Kukurika A. V. DprE1 inhibitors – a prospective target for development of antituberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 64-70 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-64-70>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Клеточная стенка микобактерии туберкулеза (МБТ) представляет собой высокогидрофобную структуру, выполняющую защитную функцию, обуславливающую вирулентность и патогенность МБТ, однако в то же время является мишенью для давно известных и разрабатываемых противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1, 3, 25].

DprE1 (декапренилфосфорил-β-D-рибозо-2'-эпимераза) представляет собой жизненно важный фермент для синтеза клеточной стенки МБТ, играющий решающую роль в образовании липоарабиномана и арабиногалактана. В свою очередь арабиногалактан является основным компонентом, ковалентно связывающим внешний слой миколиновых кислот с пептидогликаном [41]. Фермент-каталаза DprE состоит из двух флавопротеиновых субъединиц – DprE1 и DprE2, кодируемых генами *Rv3790* и *Rv3791* соответственно [44]. Белки катализируют двухстадийную реакцию эпимеризации декапренилфосфорил-β-D-рибозы (DPR) в его арабинозный аналог декапренилфосфорил-β-D-арабинозу (DPA) [5, 18, 32, 63]. DprE1 использует флавинадениндинуклеотид (FAD) для окисления DPR до промежуточного соединения декапренилфосфорил-2-кето-β-d-эритропентофуранозы (DPX), ко-

торый затем восстанавливается до DPA с помощью DprE2 с использованием восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH) в качестве кофактора [4, 7, 8, 41, 59]. Для активности эпимеразы требуется синхронное соединение двух полипептидов. Образование ковалентной или нековалентной связи лигандом, взаимодействующим с DprE1, вызывает потерю его каталитической активности, что в конечном итоге приводит к гибели МБТ [9, 17, 31].

DprE1 впервые идентифицирована в 2009 г. как мишень для новой группы ПТП – **8-нитро-1,3-бензотиазин-4-онов (BTZs)**, проявляющих бактерицидную активность против МБТ *in vitro* и *in vivo* [23, 38, 43, 47, 48]. Хотя в ряде исследований сообщалось о некоторых ингибиторах DprE1 с противотуберкулезной активностью, включая производные динитробензола [41], тиофен-ариламида [60], бензоксазинона, бензотиопиранона, бензопиранона [28], азаиндолы [42, 53], нитрохиноксалины и нитроимидазолы [63], в настоящее время представители данного класса не используются в клинической практике. Наиболее многообещающие представители BTZs – ковалентные ингибиторы DprE1, в которых нитрогруппа восстановлена

до нитрозогруппы и образует ковалентную связь с тиоловой группой активного рекомбинантного протеина Cys387 [29, 30, 34, 35, 50]. Производные динитробензола и нитрохиноксалинов структурно подобны бензотиазинам, ингибируют DprE1 по аналогичному механизму. Активность BTZs тесно связана с липофильностью, что обусловлено локализацией DprE1 в клеточной стенке МБТ [62]. Подавление DprE1 приводит к быстрой остановке роста МБТ, набуханию, повреждению клеточной стенки, нарушению деления, лизису, снижению выживаемости в макрофагах и вирулентности.

Учитывая широкую распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ), возникает острая необходимость в разработке новых ПТП. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [19], в настоящее время на разных фазах клинических испытаний находятся четыре ингибитора DprE1: BTZ-043, PBTZ-169 (макозинон), TBA-7371 и OPC-167832 [6, 51].

Наиболее изученными и перспективными препаратами из группы BTZs являются PBTZ-169 и BTZ-043 [34, 49]. На основании их каркаса исследованы и синтезированы родственные нитроароматические соединения. Незамещенные ароматические атомы углерода в структуре данных противотуберкулезных агентов являются наиболее электронодефицитными и могут быть подвержены нуклеофильной атаке. Результаты показывают, что нуклеофилы, как пирролы, азиды, сульфонамиды, тиолаты, гидриды, пиперазины или цианиды, вызывают неферментативное восстановление нитрогрупп в C-8 каркаса BTZs до соответствующих нитрозо-промежуточных соединений путем присоединения к незамещенному электронодефицитному ароматическому углероду, что в дальнейшем может способствовать открытию новых ПТП [27, 36, 40, 46, 55-58, 61].

PBTZ-169 (международное непатентованное наименование макозинон). Разработка и исследование – результат коллаборации отечественной (Nearmedic Plus) и зарубежных (Innovative Medicines for Tuberculosis, École polytechnique fédérale de Lausanne и Bill and Melinda Gates Foundation) компаний. Относится к наиболее активным соединениям с противотуберкулезной активностью (МИК – 0,0002 мкг/мл), в концентрации 0,037 мкг/мл полностью подавлял рост всех штаммов МБТ (в том числе МЛУ/ШЛУ), аминокислотная замена в кодоне 154 в DprE1 может быть связана с приобретенной устойчивостью PBTZ-169 к нетуберкулезным микобактериям [52]. На территории РФ в I фазе клинических испытаний оценены безопасность, переносимость и фармакокинетика у взрослых здоровых добровольцев после однократного или многократного перорального приема натошак в дозировке от 40 до 640 мг [14]. В фазе IIa – эффективность, безопасность и фармакоки-

нетика монотерапии у пациентов с впервые диагностированным туберкулезом дыхательной системы с сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину в дозировке от 160 до 600 мг [15]. Фаза Ib оценивала влияние пищи на биодоступность PBTZ-169 у здоровых добровольцев. В ходе исследований выявлен благоприятный профиль безопасности и переносимости в диапазоне доз от 40 до 1 280 мг при однократном, двукратном и многократном приеме в течение 14 дней [1, 3]. PBTZ-169 быстро всасывался независимо от дозировки, максимальная абсорбция наблюдалась в течение первых 30 мин и происходила в верхних отделах тонкого кишечника. Существенное статистически значимое увеличение биодоступности выявлено после приема пищи и обусловлено задержкой в желудке, улучшением растворения и последующей солюбилизацией пищеварительными соками. Еще одно исследование фазы I с новым составом стартовало в Швейцарии, выявлен синергизм в комбинации с бедаквилином и пиразинамидом [16]. По данным других исследований, синергический эффект также наблюдается с деламанидом, сутезолидом, клофазимином и кломифеном [20, 33, 37]. В октябре 2018 г. соединению было присвоено международное непатентованное название «макозинон» [39], продолжаются клинические испытания, дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo*.

BTZ-043. Согласно данным исследований, BTZ-043 эффективен в отношении 240 клинических изолятов МБТ, в том числе лекарственно-чувствительных (ЛЧ) и МЛУ/ШЛУ-штаммов [2, 31, 38, 45]. Исследована минимальная (МИК) и фракционная ингибирующая концентрация (ФИК) BTZ-043 против МБТ H37Rv [22, 26]. МИК монотерапии составила 0,0015 мкг/мл (для микобактерий туберкулезного комплекса колеблется от 0,001 до 0,03 мкг/мл). Изучение профиля взаимодействия с другими ПТП выявило аддитивный эффект с рифампицином, изониазидом, этамбутолом, моксифлоксацином, меропенемом, SQ-109, претоманидом (ФИК от 0,75 до 1,0), синергический эффект с бедаквилином (ФИК – 0,5). BTZ-043 показал низкий токсикологический потенциал, приемлемую стабильность в организме и слабое взаимодействие с ферментами CYP450. В фармакокинетических исследованиях были обнаружены расхождения в плазменных концентрациях из-за деароматизации *in vivo* (ферментативное восстановление нитробензольного фрагмента) с образованием чувствительного к воздуху комплекса Мейзенгеймера [24]. Изучены активность, безопасность и переносимость препарата у больных с положительной бактериоскопией мокроты, исследование фазы Ib/IIa стартовало в Южной Африке [12]. BTZ-043 принимали перорально в 2 этапа 77 пациентов: на 1-й стадии оценивалась монотерапия, на 2-й – в составе 4 схем лечения в дозировке 250 мг в течение 14 дней. Исследование еще не закончено.

Другие ингибиторы DprE1 проходят активные исследования на начальных фазах клинических испытаний и включают азаиндол ТВА-7371 и дигидрокарбостирил OPC-167832 [29].

ТВА-7371 нековалентно ингибирует DprE1 и может преодолевать потенциальную токсичность или иммуноопосредованную гиперчувствительность ковалентных ингибиторов DprE1. Было обнаружено, что азаиндолы одинаково эффективны как против ЛЧ-, так и МЛУ/ШЛУ-ТБ, проявляют противотуберкулезную активность с диапазоном МИК от 0,78 до 3,12 мкМ [54]. Альянс по борьбе с туберкулезом (TB Alliance) завершил исследование фазы I в США, в котором принимали участие 74 здоровых добровольца [10]. Исследование фазы IIa, спонсируемое компанией Gates MRI, проводится в Южной Африке [13]. Оцениваются безопасность, бактерицидная активность и фармакокинетика ТВА-7371 у 90 взрослых больных с чувствительным к рифампицину туберкулезом дыхательной системы. Результаты ожидаются в 2022 г.

OPC-167832 – производное карбостирила, разработанное компанией Otsuka. Препарат обладает мощным бактерицидным эффектом в отношении размножающихся и внутриклеточно расположенных МБТ штаммов *H37Rv* и *Kurono*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. caprae* и *M. pinnipedii* с диапазоном МИК от 0,00024 до 0,002 мкг/мл [21]. Исследования *in vivo* на мышах показывают, что OPC-167832 не проявлял антагонистических эффектов с другими ПТП, в схеме с деламанидом по-

казал более высокую эффективность по сравнению со стандартной схемой HRZE. Достижение терапевтического эффекта происходит в более низких дозировках (от 0,625 до 10 мг/кг) по сравнению с другим ингибиторами DprE1. Завершено исследование однократной возрастающей дозы, в Южной Африке проводится исследование фазы I/II, оцениваются множественная возрастающая доза и ранняя бактерицидная активность OPC-167832 в качестве монотерапии и в комбинации с деламанидом и бедаквилином у лиц с неосложненным ЛЧ-ТБ легких с бактериовыделением [11, 39]. Схемы, включающие OPC-167832, деламанид, бедаквилин, моксифлоксацин или линезолид, показали более высокую эффективность в снижении бактериальной нагрузки и предотвращении рецидивов [21].

Конечная цель при разработке новых ПТП – открытие наиболее эффективных и безопасных схем лечения, в частности для МЛУ/ШЛУ-ТБ. Несмотря на существенный прогресс мировых противотуберкулезных программ, внедрение новых ПТП, коротких и полностью пероральных схем химиотерапии, улучшение профиля безопасности, остается потребность в разработке и усовершенствовании актуальных режимов лечения. Учитывая недостаточное количество информации в литературе об активности и безопасности вышеописанных препаратов, ингибиторы DprE1 являются перспективным классом лекарственных средств для дальнейших клинических испытаний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марьяндышев А. О., Хохлов А. Л., Смердин С. В., Щербаклова В. С., Игумнова О. В., Озерова И. В., Болгарина А. А., Никитина Н. А. Основные результаты клинических исследований эффективности, безопасности и фармакокинетики перспективного противотуберкулезного препарата макозинон (PBTZ169) // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 61–72.
2. Рузанов Д. Ю., Скрыгина Е. М., Буйневич И. В., Гопоняко С. В., Баласанянц Г. С., Химова Е. С. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 27–42.
3. Хохлов А. Л., Марьяндышев А. О., Щербаклова В. С., Озерова И. В., Казаишвили Ю. Г., Игумнова О. В., Болгарина А. А., Рудой Б. А. Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинон // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 12. – С. 165–171.
4. Batt S. M., Jabeen T., Bhowruth V., Quill L., Lund P. A., Eggeling L., Alderwick L. J., Fütterer K., Besra G. S. Structural basis of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 by benzothiazinone inhibitors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – № 109. – P. 11354–11359.
5. Bhutani I., Loharch S., Gupta P., Madathil R., Parkesh R. Structure, dynamics, and interaction of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) DprE1 and DprE2 examined by molecular modeling, simulation, and electrostatic studies // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119771.

REFERENCES

1. Maryandyshev A.O., Khokhlov A.L., Smerdin S.V., Scherbakova V.S., Igumnova O.V., Ozerova I.V., Bolgarina A.A., Nikitina N.A. The main results of clinical trials of the efficacy, safety and pharmacokinetics of the prespective anti-tuberculosis drug makozinone (PBTZ169). *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 3, pp. 61–72. (In Russ.)
2. Ruzanov D.Yu., Skryagina E.M., Buynevich I.V., Goponyako S.V., Balasanyants G.S., Khimova E.S. New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step? *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 27–42. (In Russ.)
3. Khokhlov A.L., Maryandyshev A.O., Scherbakova V.S., Ozerova I.V., Kazaishvili Yu.G., Igumnova O.V., Bolgarina A.A., Rudoy B.A. Effect of physicochemical properties on the pharmacokinetic parameters of the new representative of benzothiazinones antituberculosis drug makozinone. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 12, pp. 165–171. (In Russ.)
4. Batt S.M., Jabeen T., Bhowruth V., Quill L., Lund P.A., Eggeling L., Alderwick L.J., Fütterer K., Besra G.S. Structural basis of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 by benzothiazinone inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, no. 109, pp. 11354–11359.
5. Bhutani I., Loharch S., Gupta P., Madathil R., Parkesh R. Structure, dynamics, and interaction of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) DprE1 and DprE2 examined by molecular modeling, simulation, and electrostatic studies. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0119771.

6. Borthwick J. A., Alemparte C., Wall I., Whitehurst B. C., Argyrou A., Burley G., de Dios-Anton P., Guijarro L., Monteiro M. C., Ortega F., Suckling C. J., Pichel J. C., Cacho M., Young R. J. *Mycobacterium tuberculosis* decaprenylphosphoryl- β -D-ribose oxidase inhibitors: expeditious reconstruction of suboptimal hits into a series with potent in vivo activity // *J. Med. Chem.* - 2020. - Vol. 63, № 5. - P. 2557-2576.
7. Brecik M., Centárova I., Mukherjee R., Kolly G. S., Huszár S., Bobovská A., Kilacsková E., Mokošová V., Svetlíková Z., Šarkan M., Neres J., Korduláková J., Cole S. T., Mikušová K. DprE1 is a vulnerable tuberculosis drug target due to its cell wall localization // *ACS Chem. Biol.* - 2015. - Vol. 10, № 7. - P. 1631-1636.
8. Buroni S., Pasca M. R., de Jesus Lopes Ribeiro A. L., Degiacomi G., Molteni E., Riccardi G. Antituberculars which target decaprenylphosphoryl- β -D-ribofur anose 2'-oxidase DprE1: state of art // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2012. - Vol. 94, № 4. - P. 907-916.
9. Chikhale R. V., Barmade M. A., Murumkar P. R., Yadav M. R. Overview of the development of DprE1 inhibitors for combating the menace of tuberculosis // *J. Med. Chem.* - 2018. - Vol. 61, № 19. - P. 8563-8593.
10. ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and PK Interactions of TBA-7371. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
11. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
12. ClinicalTrials.gov. BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Early Bactericidal Activity of TBA-7371 in Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
14. ClinicalTrials.gov. Phase 1 Study of PBTZ169. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
15. ClinicalTrials.gov. Phase 2a Study of PBTZ169. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
16. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex-vivo Antitubercular Activity of PBTZ169 Formulation. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
17. Foo C. S., Lechartier B., Kolly G. S., Boy-Röttger S., Neres J., Rybníček J., Lupien A., Sala C., Piton J., Cole S. T. Characterization of DprE1-mediated benzothiazinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2016. - Vol. 60, № 11. - P. 6451-6459.
18. Gawad J., Bonde C. Decaprenyl-phosphoryl-ribose 2'-epimerase (DprE1): challenging target for antitubercular drug discovery // *Chem. Centr. J.* - 2018. - № 12. - P. 72.
19. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
20. González-Martínez N. A., Lozano-Garza H. G., Castro-Garza J., De Osio-Cortez A., Vargas-Villarreal J., Cavazos-Rocha N. In vivo activity of the benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* - 2015. - Vol. 9, № 10. - P. e0004022.
21. Hariguchi N., Chen X., Hayashi Y., Kawano Y., Fujiwara M., Matsuba M., Shimizu H., Ohba Y., Nakamura I., Kitamoto R., Shinohara T., Uematsu Y., Ishikawa S., Itotani M., Haraguchi Y., Takemura I., Matsumoto M. OPC-167832, a novel carbostyryl derivative with potent antituberculosis activity as a DprE1 inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2020. - № 64. - P. e02020-19.
22. Imran M., Alsharri A. S., Thabet H. K., Abida, Bakht M. A. Synthetic molecules as DprE1 inhibitors: a patent review // *Expert. Opin. Ther. Pat.* - 2021. doi: 10.1080/13543776.2021.1902990. Online ahead of print.
23. Incandela M. L., Perrin E., Fondi M., de Jesus Lopes Ribeiro A. L., Mori G., Moiana A., Gramegna M., Fani R., Riccardi G., Pasca M. R. DprE1, a new taxonomic marker in mycobacteria // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2013. - Vol. 348, № 1. - P. 66-73.
24. Kloss F., Krchnak V., Krchnakova A., Schieferdecker S., Dreisbach J., Krone V., Möllmann U., Hoelscher M., Miller M. J. In vivo dearomatization of the potent antituberculosis agent BTZ043 via meisenheimer complex formation // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* - 2017. - Vol. 56, № 8. - P. 2187-2191.
25. Kumar N., Srivastava R., Prakash A., Lynn A. M. Virtual screening and free energy estimation for identifying *Mycobacterium tuberculosis* flavoenzyme DprE1 inhibitors // *J. Mol. Graph. Model.* - 2021. - № 102. - P. 107770.
26. Lechartier B., Hartkoorn R. C., Cole S. T. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 11. - P. 5790-5793.
6. Borthwick J.A., Alemparte C., Wall I., Whitehurst B.C., Argyrou A., Burley G., de Dios-Anton P., Guijarro L., Monteiro M.C., Ortega F., Suckling C.J., Pichel J.C., Cacho M., Young R.J. *Mycobacterium tuberculosis* decaprenylphosphoryl- β -D-ribose oxidase inhibitors: expeditious reconstruction of suboptimal hits into a series with potent in vivo activity. *J. Med. Chem.*, 2020, vol. 63, no. 5, pp. 2557-2576.
7. Brecik M., Centárova I., Mukherjee R., Kolly G.S., Huszár S., Bobovská A., Kilacsková E., Mokošová V., Svetlíková Z., Šarkan M., Neres J., Korduláková J., Cole S.T., Mikušová K. DprE1 is a vulnerable tuberculosis drug target due to its cell wall localization. *ACS Chem. Biol.*, 2015, vol. 10, no. 7, pp. 1631-1636.
8. Buroni S., Pasca M.R., de Jesus Lopes Ribeiro A.L., Degiacomi G., Molteni E., Riccardi G. Antituberculars which target decaprenylphosphoryl- β -D-ribofur anose 2'-oxidase DprE1: state of art. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2012, vol. 94, no. 4, pp. 907-916.
9. Chikhale R.V., Barmade M.A., Murumkar P.R., Yadav M.R. Overview of the development of DprE1 inhibitors for combating the menace of tuberculosis. *J. Med. Chem.*, 2018, vol. 61, no. 19, pp. 8563-8593.
10. ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and PK Interactions of TBA-7371. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
11. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Trial of Multiple Oral Doses of OPC-167832 for Uncomplicated Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
12. ClinicalTrials.gov. BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Early Bactericidal Activity of TBA-7371 in Pulmonary Tuberculosis. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
14. ClinicalTrials.gov. Phase 1 Study of PBTZ169. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
15. ClinicalTrials.gov. Phase 2a Study of PBTZ169. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
16. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Ex-vivo Antitubercular Activity of PBTZ169 Formulation. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
17. Foo C.S., Lechartier B., Kolly G.S., Boy-Röttger S., Neres J., Rybníček J., Lupien A., Sala C., Piton J., Cole S.T. Characterization of DprE1-mediated benzothiazinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 11, pp. 6451-6459.
18. Gawad J., Bonde C. Decaprenyl-phosphoryl-ribose 2'-epimerase (DprE1): challenging target for antitubercular drug discovery. *Chem. Centr. J.*, 2018, no. 12, pp. 72.
19. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020.
20. González-Martínez N.A., Lozano-Garza H.G., Castro-Garza J., De Osio-Cortez A., Vargas-Villarreal J., Cavazos-Rocha N. In vivo activity of the benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2015, vol. 9, no. 10, pp. e0004022.
21. Hariguchi N., Chen X., Hayashi Y., Kawano Y., Fujiwara M., Matsuba M., Shimizu H., Ohba Y., Nakamura I., Kitamoto R., Shinohara T., Uematsu Y., Ishikawa S., Itotani M., Haraguchi Y., Takemura I., Matsumoto M. OPC-167832, a novel carbostyryl derivative with potent antituberculosis activity as a DprE1 inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, no. 64, pp. e02020-19.
22. Imran M., Alsharri A.S., Thabet H.K., Abida, Bakht M.A. Synthetic molecules as DprE1 inhibitors: a patent review. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2021. doi: 10.1080/13543776.2021.1902990. Online ahead of print.
23. Incandela M.L., Perrin E., Fondi M., de Jesus Lopes Ribeiro A.L., Mori G., Moiana A., Gramegna M., Fani R., Riccardi G., Pasca M.R. DprE1, a new taxonomic marker in mycobacteria. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2013, vol. 348, no. 1, pp. 66-73.
24. Kloss F., Krchnak V., Krchnakova A., Schieferdecker S., Dreisbach J., Krone V., Möllmann U., Hoelscher M., Miller M.J. In vivo dearomatization of the potent antituberculosis agent BTZ043 via meisenheimer complex formation. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, 2017, vol. 56, no. 8, pp. 2187-2191.
25. Kumar N., Srivastava R., Prakash A., Lynn A.M. Virtual screening and free energy estimation for identifying *Mycobacterium tuberculosis* flavoenzyme DprE1 inhibitors. *J. Mol. Graph. Model.*, 2021, no. 102, pp. 107770.
26. Lechartier B., Hartkoorn R.C., Cole S.T. In vitro combination studies of benzothiazinone lead compound BTZ043 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 11, pp. 5790-5793.

27. Li L., Lv K., Tao Z., Wang A., Wang H., Geng Y., Liu M., Guo H., Sun J., Yang Y., Wang B., Lu Y. Identification of N benzyl 3,5-dinitrobenzamides derived from PBTZ169 as antitubercular agents // *ACS Med.Chem. Letters*. – 2018. – Vol. 9, № 7. – P. 741-745.
28. Li P., Wang B., Zhang X., Batt S. M., Besra G. S., Zhang, T., Ma C., Zhang D., Lin Z., Li G., Huang H., Lu Y. Identification of novel benzothioipyanone compounds against *Mycobacterium tuberculosis* through scaffold morphing from benzothiazinones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – № 160. – P. 157-170.
29. Libardo M.D.J., Boshoff H. I., Barry C. E. The present state of the tuberculosis drug development pipeline // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2018. – № 42. – P. 81-94.
30. Liu L., Kong C., Fumagalli M., Savková K., Xu Y., Huszár S., Sammartino J. C., Fan D., Chiarelli L. R., Mikušová K., Sun Z., Qiao C. Design, synthesis and evaluation of covalent inhibitors of DprE1 as antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – № 208. – P. 112773.
31. Liu R., Krchnak V., Brown S. N., Miller M. J. Deuteration of BTZ043 extends the lifetime of meisenheimer intermediates to the antituberculosis nitroso oxidation state // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 10, № 10. – P. 1462-1466.
32. Liu R., Lyu X., Batt S. M., Hsu M.-H., Harbut M. B., Vilcheze ' C., Cheng B., Ajayi K., Yang B., Yang Y., Guo H., Lin C., Gan F., Wang C., Franzblau S. G., Jacobs W. R. Jr., Besra G. S., Johnson E. F., Petrassi M., Chatterjee A. K., Fütterer K., Wang, F. Determinants of the inhibition of DprE1 and CYP2C9 by antitubercular thiophenes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – № 56. – P. 13011-13015.
33. Lupien A., Vocat A., Foo C. S.-Y., Blattes E., Gillon J.-Y., Makarov V., Cole S. T. Optimized background regimen for treatment of active tuberculosis with the next-generation benzothiazinone macozinone (PBTZ169) // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – № 62. – P. e00840-e008418.
34. Lv K., You X., Wang B., Wei Z., Chai Y., Wang B., Wang A., Huang G., Liu M., Lu Y. Identification of better pharmacokinetic benzothiazinone derivatives as new antitubercular agents // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 636-641.
35. Ma X., Han B., Gu J., Yang L., Lv K., Wang A., Zhang K., Huang M., Chowdhury K. Identification of benzothiazones containing a hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol moiety as antitubercular agents against MDR-MTB // *RSC Advances*. – 2020. – Vol. 10, № 24. – P. 14410-14414.
36. Madikizela B., Eckhardt T., Goddard R., Richter A., Lins A., Lehmann C., Imming P., Seidel R. W. Synthesis, structural characterization and antimycobacterial evaluation of several halogenated non-nitro benzothiazinones // *Med. Chem. Res.* – 2021. – P. 1-11.
37. Makarov V., Lechartier B., Zhang M., Neres J., van der Sar A. M., Raadsen S. A., Hartkoorn R. C., Ryabova O. B., Vocat A., Decosterd L. A., Widmer N., Bucdin T., Bitter W., Andries K., Pojer F., Dyson P. J., Cole S. T. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones // *EMBO Mol. Med.* – 2014. – № 3. – P. 372-383.
38. Makarov V., Manina G., Mikusova K., Möllmann U., Ryabova O., Saint-Joanis B., Dhar N., Pasca M. R., Buroni S., Lucarelli A. P., Milano A., De Rossi E., Belanova M., Bobovska A., Dianiskova P., Kordulakova J., Sala C., Fullam E., Schneider P., McKinney J. D., Brodin P., Christophe T., Waddell S., Butcher P., Albrethsen J., Rosenkrands I., Brosch R., Nandi V., Bharath S., Gaonkar S., Shandil R. K., Balasubramanian V., Balganesht T., Tyagi S., Grosset J., Riccardi G., Cole S. T. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis // *Science*. – 2009. – Vol. 324 (5928). – P. 801-804.
39. Makarov V., Mikušová K. Development of Macozinone for TB treatment: An Update // *Appl. Sci.* – 2020. – № 10. – P. 2269.
40. Makarov V., Neres J., Hartkoorn R. C., Ryabova O. B., Kazakova E., Šarkan M., Huszár S., Piton J., Kolly G. S., Vocat A., Conroy T. M., Mikušová K., Cole S. T. The 8-pyrrole-benzothiazinones are noncovalent inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – № 59. – P. 4446-4452.
41. Manina G., Pasca M. R., Buroni S., De Rossi E., Riccardi G. Decaprenylphosphoryl-β-D-ribose 2'-epimerase from *Mycobacterium tuberculosis* is a magic drug target // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, № 27. – P. 3099-30108.
42. Manjunatha M. R., Shandil R., Panda M., Sadler C., Ambady A., Panduga V., Kumar N., Mahadevaswamy J., Sreenivasaiah M., Narayan A., Guptha S., Sharma S., Sambandamurthy V. K., Ramachandran V., Mallya M., Cooper C., Mdluli K., Butler S., Tommasi R., Iyer P. S., Narayanan S., Chatterji M., Shirude P. S. Scaffold morphing to identify novel DprE1 inhibitors with antimycobacterial activity // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 10, № 10. – P. 1480-1485.
43. Mikušová K., Makarov V., Neres J. DprE1 – from the discovery to the promising tuberculosis drug target // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 4379-4403.
44. Panda M., Ramachandran S., Ramachandran V., Shirude P. S., Humnabadkar V., Nagalapur K., Sharma S., Kaur P., Guptha S., Narayan A., Mahadevaswamy J., Ambady A., Hegde N., Rudrapatna S. S., Hosagrahara V. P.,
27. Li L., Lv K., Tao Z., Wang A., Wang H., Geng Y., Liu M., Guo H., Sun J., Yang Y., Wang B., Lu Y. Identification of N benzyl 3,5-dinitrobenzamides derived from PBTZ169 as antitubercular agents. *ACS Med.Chem. Letters*, 2018, vol. 9, no. 7, pp. 741-745.
28. Li P., Wang B., Zhang X., Batt S.M., Besra G.S., Zhang, T., Ma C., Zhang D., Lin Z., Li G., Huang H., Lu Y. Identification of novel benzothioipyanone compounds against *Mycobacterium tuberculosis* through scaffold morphing from benzothiazinones. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, no. 160, pp. 157-170.
29. Libardo M.D.J., Boshoff H.I., Barry C.E. The present state of the tuberculosis drug development pipeline. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2018, no. 42, pp. 81-94.
30. Liu L., Kong C., Fumagalli M., Savková K., Xu Y., Huszár S., Sammartino J.C., Fan D., Chiarelli L.R., Mikušová K., Sun Z., Qiao C. Design, synthesis and evaluation of covalent inhibitors of DprE1 as antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, no. 208, pp. 112773.
31. Liu R., Krchnak V., Brown S.N., Miller M.J. Deuteration of BTZ043 extends the lifetime of meisenheimer intermediates to the antituberculosis nitroso oxidation state. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, vol. 10, no. 10, pp. 1462-1466.
32. Liu R., Lyu X., Batt S.M., Hsu M.-H., Harbut M.B., Vilcheze ' C., Cheng B., Ajayi K., Yang B., Yang Y., Guo H., Lin C., Gan F., Wang C., Franzblau S.G., Jacobs W.R.Jr., Besra G.S., Johnson E.F., Petrassi M., Chatterjee A.K., Fütterer K., Wang, F. Determinants of the inhibition of DprE1 and CYP2C9 by antitubercular thiophenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, no. 56, pp. 13011-13015.
33. Lupien A., Vocat A., Foo C. S.-Y., Blattes E., Gillon J.-Y., Makarov V., Cole S.T. Optimized background regimen for treatment of active tuberculosis with the next-generation benzothiazinone macozinone (PBTZ169). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, no. 62, pp. e00840-e008418.
34. Lv K., You X., Wang B., Wei Z., Chai Y., Wang B., Wang A., Huang G., Liu M., Lu Y. Identification of better pharmacokinetic benzothiazinone derivatives as new antitubercular agents. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 8, no. 6, pp. 636-641.
35. Ma X., Han B., Gu J., Yang L., Lv K., Wang A., Zhang K., Huang M., Chowdhury K. Identification of benzothiazones containing a hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol moiety as antitubercular agents against MDR-MTB. *RSC Advances*, 2020, vol. 10, no. 24, pp. 14410-14414.
36. Madikizela B., Eckhardt T., Goddard R., Richter A., Lins A., Lehmann C., Imming P., Seidel R.W. Synthesis, structural characterization and antimycobacterial evaluation of several halogenated non-nitro benzothiazinones. *Med. Chem. Res.*, 2021, pp. 1-11.
37. Makarov V., Lechartier B., Zhang M., Neres J., van der Sar A.M., Raadsen S.A., Hartkoorn R.C., Ryabova O.B., Vocat A., Decosterd L.A., Widmer N., Bucdin T., Bitter W., Andries K., Pojer F., Dyson P.J., Cole S.T. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol. Med.*, 2014, no. 3, pp. 372-383.
38. Makarov V., Manina G., Mikusova K., Möllmann U., Ryabova O., Saint-Joanis B., Dhar N., Pasca M.R., Buroni S., Lucarelli A.P., Milano A., De Rossi E., Belanova M., Bobovska A., Dianiskova P., Kordulakova J., Sala C., Fullam E., Schneider P., McKinney J.D., Brodin P., Christophe T., Waddell S., Butcher P., Albrethsen J., Rosenkrands I., Brosch R., Nandi V., Bharath S., Gaonkar S., Shandil R.K., Balasubramanian V., Balganesht T., Tyagi S., Grosset J., Riccardi G., Cole S.T. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science*, 2009, vol. 324 (5928), pp. 801-804.
39. Makarov V., Mikušová K. Development of Macozinone for TB treatment: An Update. *Appl. Sci.*, 2020, no. 10, pp. 2269.
40. Makarov V., Neres J., Hartkoorn R.C., Ryabova O.B., Kazakova E., Šarkan M., Huszár S., Piton J., Kolly G.S., Vocat A., Conroy T.M., Mikušová K., Cole S.T. The 8-pyrrole-benzothiazinones are noncovalent inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, no. 59, pp. 4446-4452.
41. Manina G., Pasca M.R., Buroni S., De Rossi E., Riccardi G. Decaprenylphosphoryl-β-D-ribose 2'-epimerase from *Mycobacterium tuberculosis* is a magic drug target. *Curr. Med. Chem.*, 2010, vol. 17, no. 27, pp. 3099-30108.
42. Manjunatha M.R., Shandil R., Panda M., Sadler C., Ambady A., Panduga V., Kumar N., Mahadevaswamy J., Sreenivasaiah M., Narayan A., Guptha S., Sharma S., Sambandamurthy V.K., Ramachandran V., Mallya M., Cooper C., Mdluli K., Butler S., Tommasi R., Iyer P.S., Narayanan S., Chatterji M., Shirude P.S. Scaffold morphing to identify novel DprE1 inhibitors with antimycobacterial activity. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, vol. 10, no. 10, pp. 1480-1485.
43. Mikušová K., Makarov V., Neres J. DprE1 – from the discovery to the promising tuberculosis drug target. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, vol. 20, no. 27, pp. 4379-4403.
44. Panda M., Ramachandran S., Ramachandran V., Shirude P.S., Humnabadkar V., Nagalapur K., Sharma S., Kaur P., Guptha S., Narayan A., Mahadevaswamy J., Ambady A., Hegde N., Rudrapatna S.S., Hosagrahara V.P., Sambandamurthy V.K.,

- Sambandamurthy V. K., Raichurkar A. Discovery of pyrazolopyridones as a novel class of noncovalent DprE1 inhibitor with potent anti-mycobacterial activity // *J. Med. Chem.* - 2014. - № 57. - P. 4761-4771.
45. Patel A., Redinger N., Richter A., Woods A., Neumann P. R., Keegan G., Childerhouse N., Imming P., Schaible U. E., Forbes B., Dailey L. A. In vitro and in vivo antitubercular activity of benzothiazinone-loaded human serum albumin nanocarriers designed for inhalation // *J. Control. Release.* - 2020. - № 328. - P. 339-349.
46. Piton J., Vocat A., Lupien A., Foo C. S., Riabova O., Makarov V., Cole S. T. Structure-based drug design and characterization of sulfonyl-piperazine benzothiazinone inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2018. - Vol. 62, № 10. - P. e00681-e006818.
47. Piton J., Foo C. S., Cole S. T. Structural studies of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 interacting with its inhibitors // *Drug. Discov. Today.* - 2017. - Vol. 22, № 3. - P. 526-533.
48. Riccardi G., Pasca M. R., Chiarelli L. R., Manina G., Mattevi A., Binda C. The DprE1 enzyme, one of the most vulnerable targets of *Mycobacterium tuberculosis* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2013. - № 97. - P. 8841-8848.
49. Richter A., Goddard R., Schlegel T., Imming P., Seidel R. W. 2-Chloro-3-nitro-5-(tri-fluoro-meth-yl)benzoic acid and -benzamide: structural characterization of two precursors for anti-tubercular benzothiazinones // *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun.* - 2021. - Vol. 77 (Pt 2). - P. 142-147.
50. Richter A., Rudolph I., Möllmann U., Voigt K., Chung C. W., Singh O. M. P., Rees M., Mendoza-Losana A., Bates R., Ballell L., Batt S., Veerapen N., Fütterer K., Besra G., Imming P., Argyrou A. Novel insight into the reaction of nitro, nitroso and hydroxylamino benzothiazinones and of benzoxacinones with *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 // *Sci. Rep.* - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 13473.
51. Rogacki M. K., Pitta E., Balabon O., Huss S., Lopez-Roman E. M., Argyrou A., Blanco-Ruano D., Cacho M., Vande Velde C. M. L., Augustyns K., Ballell L., Barros D., Bates R. H., Cunningham F., Van der Veken P. Identification and profiling of hydantoina novel class of potent antimycobacterial DprE1 inhibitors // *J. Med. Chem.* - 2018. - № 61. - P. 11221-112490.
52. Shi J., Lu J., Wen S., Zong Z., Huo F., Luo J., Liang Q., Li Y., Huang H., Pang Y. In vitro activity of PBTZ169 against multiple *Mycobacterium* species // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2018. - № 62. - P. e01314-e013118.
53. Shirude P. S., Shandil R., Sadler C., Naik M., Hosagrahara V., Hameed S., Shinde V., Bathula C., Humnabadkar V., Kumar N., Reddy J., Panduga V., Sharma S., Ambady A., Hegde N., Whiteaker J., McLaughlin R. E., Gardner H., Madhavapeddi P., Ramachandran V., Kaur P., Narayan A., Guptha S., Awasthy D., Narayan C., Mahadevaswamy J., Vishwas K. G., Ahuja V., Srivastava A., Prabhakar K. R., Bharath S., Kale R., Ramaiah M., Choudhury N. R., Sambandamurthy V. K., Solapure S., Iyer P. S., Narayanan S., Chatterji M. Azaindoles: noncovalent DprE1 inhibitors from scaffold morphing efforts, kill *Mycobacterium tuberculosis* and are efficacious in vivo // *J. Med. Chem.* - 2013. - Vol. 56, № 23. - P. 9701-9708.
54. Suma K. B., Kumari A., Shetty D., Fernandes E., Chethan D. V., Jays J., Murahari M. Structure based pharmacophore modelling approach for the design of azaindole derivatives as DprE1 inhibitors for tuberculosis // *J. Molec. Graph. Model.* - 2020. - № 101. - P. 107718.
55. Tiwari R., Miller P. A., Chiarelli L. R., Mori G., Šarkan M., Centárová I., Cho S., Mikušová K., Franzblau S. G., Oliver A. G., Miller M. J. Design, Syntheses, and Anti-TB Activity of 1,3-Benzothiazinone Azide and Click Chemistry Products Inspired by BTZ043 // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2016. - Vol. 7, № 3. - P. 266-270.
56. Tiwari R., Miller P. A., Cho S., Franzblau S. G., Miller M. J. Syntheses and Antituberculosis Activity of 1,3-Benzothiazinone Sulfoxide and Sulfone Derived from BTZ043 // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2014. - Vol. 6, № 2. - P. 128-133.
57. Tiwari R., Möllmann U., Cho S., Franzblau S. G., Miller P. A., Miller M. J. Design and syntheses of anti-tuberculosis agents inspired by BTZ043 using a scaffold simplification strategy // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2014. - Vol. 5, № 5. - P. 587-591. doi: 10.1021/ml500039g.
58. Tiwari R., Moraski G. C., Krchňák V., Miller P. A., Colon-Martinez M., Herrero E., Oliver A. G., Miller M. J. Thiolates chemically induce redox activation of BTZ043 and related potent nitroaromatic anti-tuberculosis agents // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. - Vol. 135, № 9. - P. 3539-3549. doi: 10.1021/ja311058q.
59. Trefzer C., Škovierová H., Buroni S., Bobovská A., Nenci S., Molteni E., Pojer F., Pasca M. R., Makarov V., Cole S. T., Riccardi G., Mikušová K., Johnsson K. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2'-oxidase DprE1 // *J. Am. Chem. Soc.* - 2012. - Vol. 134, № 2. - P. 912-915. doi: 10.1021/ja211042r.
60. Wang P., Batt S. M., Wang B., Fu L., Qin R., Lu Y., Li G., Besra G. S., Huang H. Discovery of novel thiophene-aryl amide derivatives as DprE1 Inhibitors with potent antimycobacterial activities // *J. Med. Chem.* - 2021. - Vol. 64, № 9. - P. 6241-6261. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00263.
- Raichurkar A. Discovery of pyrazolopyridones as a novel class of noncovalent DprE1 inhibitor with potent anti-mycobacterial activity. *J. Med. Chem.*, 2014, no. 57, pp. 4761-4771.
45. Patel A., Redinger N., Richter A., Woods A., Neumann P.R., Keegan G., Childerhouse N., Imming P., Schaible U.E., Forbes B., Dailey L.A. In vitro and in vivo antitubercular activity of benzothiazinone-loaded human serum albumin nanocarriers designed for inhalation. *J. Control Release*, 2020, no. 328, pp. 339-349.
46. Piton J., Vocat A., Lupien A., Foo C.S., Riabova O., Makarov V., Cole S.T. Structure-based drug design and characterization of sulfonyl-piperazine benzothiazinone inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 10, pp. e00681-e006818.
47. Piton J., Foo C.S., Cole S.T. Structural studies of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 interacting with its inhibitors. *Drug. Discov. Today*, 2017, vol. 22, no. 3, pp. 526-533.
48. Riccardi G., Pasca M.R., Chiarelli L.R., Manina G., Mattevi A., Binda C. The DprE1 enzyme, one of the most vulnerable targets of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2013, no. 97, pp. 8841-8848.
49. Richter A., Goddard R., Schlegel T., Imming P., Seidel R.W. 2-Chloro-3-nitro-5-(tri-fluoro-meth-yl)benzoic acid and -benzamide: structural characterization of two precursors for anti-tubercular benzothiazinones. *Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun.*, 2021, vol. 77 (Pt 2), pp. 142-147.
50. Richter A., Rudolph I., Möllmann U., Voigt K., Chung C.W., Singh O.M.P., Rees M., Mendoza-Losana A., Bates R., Ballell L., Batt S., Veerapen N., Fütterer K., Besra G., Imming P., Argyrou A. Novel insight into the reaction of nitro, nitroso and hydroxylamino benzothiazinones and of benzoxacinones with *Mycobacterium tuberculosis* DprE1. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 13473.
51. Rogacki M.K., Pitta E., Balabon O., Huss S., Lopez-Roman E.M., Argyrou A., Blanco-Ruano D., Cacho M., Vande Velde C.M.L., Augustyns K., Ballell L., Barros D., Bates R.H., Cunningham F., Van der Veken P. Identification and profiling of hydantoina novel class of potent antimycobacterial DprE1 inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2018, no. 61, pp. 11221-112490.
52. Shi J., Lu J., Wen S., Zong Z., Huo F., Luo J., Liang Q., Li Y., Huang H., Pang Y. In vitro activity of PBTZ169 against multiple *Mycobacterium* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, no. 62, pp. e01314-e013118.
53. Shirude P.S., Shandil R., Sadler C., Naik M., Hosagrahara V., Hameed S., Shinde V., Bathula C., Humnabadkar V., Kumar N., Reddy J., Panduga V., Sharma S., Ambady A., Hegde N., Whiteaker J., McLaughlin R.E., Gardner H., Madhavapeddi P., Ramachandran V., Kaur P., Narayan A., Guptha S., Awasthy D., Narayan C., Mahadevaswamy J., Vishwas K.G., Ahuja V., Srivastava A., Prabhakar K.R., Bharath S., Kale R., Ramaiah M., Choudhury N.R., Sambandamurthy V.K., Solapure S., Iyer P.S., Narayanan S., Chatterji M. Azaindoles: noncovalent DprE1 inhibitors from scaffold morphing efforts, kill *Mycobacterium tuberculosis* and are efficacious in vivo. *J. Med. Chem.*, 2013, vol. 56, no. 23, pp. 9701-9708.
54. Suma K.B., Kumari A., Shetty D., Fernandes E., Chethan D.V., Jays J., Murahari M. Structure based pharmacophore modelling approach for the design of azaindole derivatives as DprE1 inhibitors for tuberculosis. *J. Molec. Graph. Model.*, 2020, no. 101, pp. 107718.
55. Tiwari R., Miller P.A., Chiarelli L.R., Mori G., Šarkan M., Centárová I., Cho S., Mikušová K., Franzblau S.G., Oliver A.G., Miller M.J. Design, Syntheses, and Anti-TB Activity of 1,3-Benzothiazinone Azide and Click Chemistry Products Inspired by BTZ043. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 266-270.
56. Tiwari R., Miller P.A., Cho S., Franzblau S.G., Miller M.J. Syntheses and Antituberculosis Activity of 1,3-Benzothiazinone Sulfoxide and Sulfone Derived from BTZ043. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 128-133.
57. Tiwari R., Möllmann U., Cho S., Franzblau S.G., Miller P.A., Miller M.J. Design and syntheses of anti-tuberculosis agents inspired by BTZ043 using a scaffold simplification strategy. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, vol. 5, no. 5, pp. 587-591. doi: 10.1021/ml500039g.
58. Tiwari R., Moraski G.C., Krchňák V., Miller P.A., Colon-Martinez M., Herrero E., Oliver A.G., Miller M.J. Thiolates chemically induce redox activation of BTZ043 and related potent nitroaromatic anti-tuberculosis agents. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, vol. 135, no. 9, pp. 3539-3549. doi: 10.1021/ja311058q.
59. Trefzer C., Škovierová H., Buroni S., Bobovská A., Nenci S., Molteni E., Pojer F., Pasca M.R., Makarov V., Cole S.T., Riccardi G., Mikušová K., Johnsson K. Benzothiazinones are suicide inhibitors of mycobacterial decaprenylphosphoryl-β-D-ribofuranose 2'-oxidase DprE1. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, vol. 134, no. 2, pp. 912-915. doi: 10.1021/ja211042r.
60. Wang P., Batt S.M., Wang B., Fu L., Qin R., Lu Y., Li G., Besra G.S., Huang H. Discovery of novel thiophene-aryl amide derivatives as DprE1 Inhibitors with potent antimycobacterial activities. *J. Med. Chem.*, 2021, vol. 64, no. 9, pp. 6241-6261. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00263.

61. Xiong L., Gao C., Shi Y.J., Tao X., Rong J., Liu K.L., Peng C.T., Lei Q., Zhang Y.W., Yu L.T., Wei Y.Q., Wang N.Y. Identification of a new series of benzothiazinone derivatives with excellent antitubercular activity and improved pharmacokinetic profiles // *RSC Advances*. – 2018. – Vol. 8, № 20. – P. 11163-11176.
62. Zhang G., Aldrich C. C., Howe M. Spirocyclic and bicyclic 8 nitrobenzothiazinones for tuberculosis with improved physicochemical and pharmacokinetic properties // *ACS Med. Chem. Letters*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 348-351.
63. Zhang G., Guo S., Cui H., Qi J. Virtual screening of small molecular inhibitors against DprE1 // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 524. doi: 10.3390/molecules23030524.
61. Xiong L., Gao C., Shi Y.J., Tao X., Rong J., Liu K.L., Peng C.T., Lei Q., Zhang Y.W., Yu L.T., Wei Y.Q., Wang N.Y. Identification of a new series of benzothiazinone derivatives with excellent antitubercular activity and improved pharmacokinetic profiles. *RSC Advances*, 2018, vol. 8, no. 20, pp. 11163-11176.
62. Zhang G., Aldrich C.C., Howe M. Spirocyclic and bicyclic 8 nitrobenzothiazinones for tuberculosis with improved physicochemical and pharmacokinetic properties. *ACS Med. Chem. Letters*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 348-351.
63. Zhang G., Guo S., Cui H., Qi J. Virtual screening of small molecular inhibitors against DprE1. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 3, pp. 524. doi: 10.3390/molecules23030524.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кукурика Анастасия Владимировна

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки,
врач-фтизиатр.

Украина, г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7.

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Anastasia V. Kukurika

Makeevka Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

7, Sormovskaya St., Makeevka, Ukraine.

Email: nastya_kukurika@mail.ru

Поступила 14.09.2021

Submitted as of 14.09.2021

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

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

ЛП-002281-221013



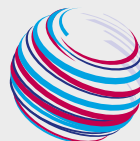
Реклама

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

[Применение бемакилина 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.

 **Фармстандарт**