

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

TOM
100

8
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., Мартянов 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
8
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. Герацци, 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

8

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, № 8, 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: 31 августа 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. 8, 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: august 31, 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

Анализ ведения больных с COVID-19 в условиях временного инфекционного госпиталя, развернутого на базе Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Татарстан

Визель А. А., Шаяхметова С. А., Алексеев А. П., Визель И. Ю., Никитин А. В., Галимов А. А. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области

Фельнер И. Г., Волик М. В., Джурабаева Г. Н., Гордеева Е. И. 18

Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом

Алыменно М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А. В., Трагира И. Н., Шеенков Н. В. 25

Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза

Баронова О. Д., Ансенова В. А., Лугинова Е. Ф., Долженко Е. Н. 31

Распространенность врожденных пороков и аномалий развития органов и систем грудной клетки среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики

Самородов Н. А., Соколович Е. Г., Сабанчиева Ж. Х., Дешев А. Л. 37

Оценка микробиологического пейзажа и уровня антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре

Нудлай Д. А., Баниров Б. А., Зарипова Г. Р., Аллаяров Н. Д. 43

ОБЗОР

Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека

Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. 54

COVID-19

Analysis of management of patients with COVID-19 in a temporary infectious diseases hospital deployed on the facilities of Republican TB dispensary, the Republic of Tatarstan

Vizel A. A., Shayakhmetova S. A., Alekseev A. P., Vizel I. Yu., Nikitin A. V., Galimov A. A. 6

ORIGINAL ARTICLES

Assessment of timeliness of tuberculosis detection among foreign citizens in Novosibirsk Oblast

Felker I. G., Volik M. V., Dzhurabaeva G. K., Gordeeva E. I. 18

Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with lung tissue destruction in tuberculosis patients

Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Polonikov A. V., Tragira I. N., Sheenkov N. V. 25

The use of rifapentine for preventive chemotherapy in children from risk groups of developing tuberculosis

Baronova O. D., Aksenova V. A., Luginova E. F., Dolzhenko E. N. 31

The prevalence of congenital malformations and anomalies of the chest organs and systems among adult population of the Kabardino-Balkarian Republic

Samorodov N. A., Sokolovich E. G., Sabanchieva Zh. Kh., Deshev A. L. 37

Assessment of microbiological environment and the level of antibiotic resistance in a multidisciplinary hospital

Kudlay D. A., Bakirov B. A., Zaripova G. R., Allayarov N. D. 43

REVIEW

Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host

Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A., Russkikh A. E. 54



Анализ ведения больных с COVID-19 в условиях временного инфекционного госпиталя, развернутого на базе Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Татарстан

А. А. ВИЗЕЛЬ¹, С. А. ШАЯХМЕТОВА¹, А. П. АЛЕКСЕЕВ², И. Ю. ВИЗЕЛЬ¹, А. В. НИКИТИН², А. А. ГАЛИМОВ²

¹ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²ТАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

COVID-19 является вирусной инфекцией, широкая распространенность которой требует изучения различных вариантов коморбидных состояний, включая туберкулез, а также работы временных инфекционных госпиталей (ВИГ) по лечению COVID-19, организованных на базе противотуберкулезных учреждений.

Цель исследования: анализ наблюдения и лечения пациентов с COVID-19 в ВИГ на базе противотуберкулезных учреждений, оценка влияния различных медицинских препаратов и методов на летальность пациентов, в том числе при наличии активного туберкулеза.

Материал и методы. С помощью прикладной программы COVIZ (разработана в Татарстане для анализа ведения пациентов с COVID-19 на языке СИ шарп, C#) были собраны и систематизированы данные 143 пациентов (39,2% мужчин и 60,8% женщин) в возрасте от 31 года до 93 лет. Положительная полимеразная цепная реакция на коронавирус при поступлении была у 88,1%, а за весь период наблюдения – у 89,5% пациентов. Выздоровели 120 (83,9%) пациентов, умерли – 23 (16,1%).

Результаты. Пациенты с различными исходами не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, клиническим проявлениям по стороны респираторной системы. Благоприятное значимое влияние на исход COVID-19 оказывали оральные антикоагулянты, назначенные до госпитализации, оральные глюкокортикостероиды, назначенные на 12-й день болезни или позже. Среди получавших олокизумаб в 81,8% было достигнуто излечение. Эффект антицитокинотерапии был выше среди ранее привитых противокоронавирусной вакциной пациентов без сопутствующей патологии. Антибактериальная терапия в целом не влияла на исходы COVID-19, а раннее назначение этих препаратов учащало вероятность летальных исходов. Среди 173 больных туберкулезом, умерших не от туберкулеза, только 5 (2,9%) умерли от COVID-19. Особенностью пациентов с туберкулезом, наблюдавшихся в ВИГ РКПД, было относительно благоприятное течение вирусной инфекции. Положительную роль сыграл тот факт, что эти пациенты были выявлены в условиях туберкулезного стационара и их лечение было начато в ранние сроки.

Заключение. Проведенное исследование показало возможности быстрого и адекватного реагирования системы здравоохранения на возникающие непрогнозируемые инфекционные угрозы.

Ключевые слова: COVID-19, временный инфекционный госпиталь, лечение, эффективность

Для цитирования: Визель А. А., Шаяхметова С. А., Алексеев А. П., Визель И. Ю., Никитин А. В., Галимов А. А. Анализ ведения больных с COVID-19 в условиях временного инфекционного госпиталя, развернутого на базе Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Татарстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 6-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-6-17>

Analysis of Management of Patients with COVID-19 in a Temporary Infectious Diseases Hospital Deployed on the Facilities of Republican TB Dispensary, the Republic of Tatarstan

A. A. VIZEL¹, S. A. SHAYAKHMETOVA¹, A. P. ALEKSEEV², I. YU. VIZEL¹, A. V. NIKITIN², A. A. GALIMOV²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Republican Clinical TB Dispensary, Kazan, Russia

ABSTRACT

COVID-19 is a viral infection and its prevalence requires investigation of different co-morbid conditions including tuberculosis, as well as operation of temporary infectious diseases hospitals (TIDH) for the treatment of COVID-19 deployed on the facilities of anti-tuberculosis institutions.

The objective: analysis of follow-up and treatment of patients with COVID-19 in the temporary infectious diseases hospitals deployed on the facilities of anti-tuberculosis institutions, and assessment of the impact of various medications and treatment methods on patient lethality including in those with co-morbid active tuberculosis.

Subjects and Methods. Data of 143 patients (39.2% men and 60.8% women) aged 31 to 93 years old were collected and systematized using the COVIZ software (developed in the Republic of Tatarstan to analyze COVID-19 patient management, C#). A positive result of polymerase chain reaction for coronavirus was found in 88.1% of patients on admission and in 89.5% of patients over the entire follow-up period. 120 (83.9%) patients recovered, and 23 (16.1%) died.

Results. Patients with different outcomes did not differ by age, sex, body mass index, and respiratory clinical manifestations. Oral anticoagulants prescribed before hospitalization, oral glucocorticosteroids prescribed on day 12 of the disease or later had a significant favorable effect on the COVID-19 outcome. Among those who received olokizumab, cure was achieved in 81.8%.

The effect of anticytokine therapy was higher among patients previously vaccinated with the anti-COVID vaccine who had no concomitant pathology. Antimicrobial therapy generally had no effect on the COVID-19 outcomes, and early administration of these drugs increased the likelihood of a lethal outcome. Among 173 tuberculosis patients who died of other causes than tuberculosis, only 5 (2.9%) died of COVID-19. Tuberculosis patients followed up in the temporary infectious diseases hospital deployed on the facilities of Republican TB Dispensary were characterized by a relatively favorable course of this viral infection. The fact that those patients had been detected in a TB hospital and their treatment had been started early provided a positive impact.

Conclusion. This study has demonstrated the potential for a rapid and appropriate public health response to emerging unpredictable infectious threats.

Key words: COVID-19, temporary infectious diseases hospital, treatment, effectiveness

For citations: Vizel A. A., Shayakhmetova S. A., Alekseev A. P., Vizel I. Yu., Nikitin A. V., Galimov A. A. Analysis of management of patients with COVID-19 in a temporary infectious diseases hospital deployed on the facilities of Republican TB dispensary, the Republic of Tatarstan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 6-17 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-6-17>

Для корреспонденции:

Визель Александр Андреевич

E-mail: lordara@inbox.ru

Correspondence:

Aleksandr A. Vizel

Email: lordara@inbox.ru

Возникновение пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, потребовало новых оперативных решений от системы здравоохранения. Рационально организовать работу в субъектах Федерации помогли временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России (на период выполнения работы версия 13.1), в которых отдельное внимание было уделено проблеме сочетания COVID-19 и туберкулеза [1]. Начиная с первого года пандемии проводился анализ проявлений заболевания и эффективности его лечения в разных регионах, как, например, в Москве [5], в Ленинградской области [7] или в Республике Татарстан [2, 3]. В период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 временные инфекционные госпитали (ВИГ) для оказания помощи этим больным были открыты в медицинских учреждениях различного профиля, в том числе в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере Минздрава Республики Татарстан (РКПД). ВИГ РКПД был организован по приказу министра здравоохранения МЗ Татарстана на фоне быстрого роста заболеваемости COVID-19 в октябре 2021 г. и был закрыт в декабре 2021 г. после улучшения эпидемической обстановки.

Цель исследования: анализ наблюдения и лечения пациентов с COVID-19 в ВИГ на базе противотуберкулезных учреждений, оценка влияния различных медицинских препаратов и методов на летальность пациентов, в том числе при наличии активного туберкулеза.

Методы исследований и характеристика обследованных пациентов

Были проанализированы данные пациентов, прошедших лечение в ВИГ РКПД в период с 8 октября по 28 декабря 2021 г. Результаты исследований были собраны в базу данных с помощью прикладной программы COVIZ (разработана в Татарстане для анализа ведения больных COVID-19 на языке СИ шарп, C#), контролирующей валидность ввода данных (допустимый диапазон для каждого показателя), создающей согласованную на русском языке

выписку и первичную базу данных в формате Excel [4]. База трансформирована и обработана с помощью программы SPSS-18 (IBM, США). Нормальность рассчитывалась по статистике Колмогорова – Смирнова (Z_{K-C}), при нормальном распределении рассчитывали среднее и ошибку средней, при отклонении от нормального – медиану и межквартильный интервал. Рассчитывали также критерий сопряженности χ^2 Пирсона и отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом в 95%. Для малых выборок рассчитывали точный критерий Фишера (ТкФ). Статистически значимым принималось значение p менее 0,05 ($p < 0,05$).

В анализ включено 143 пациента (39,2% мужчин и 60,8% женщин) в возрасте от 31 года до 93 лет при нормальном распределении согласно статистике Коломогорова – Смирнова (средний возраст $65,35 \pm 1,11$; $Z_{K-C} = 1,19$; $p > 0,1$). Возраст был в диапазоне 18-44 лет у 8,4% пациентов, 45-59 лет – у 18,2%, 60-74 лет – у 51,7% и 75-90 лет – у 21,7%. Индекс массы тела (ИМТ) у 3,5% пациентов был менее $18,5 \text{ кг/м}^2$, у 26,6% – $18,5-24,99 \text{ кг/м}^2$ и у 69,9% – более $24,4 \text{ кг/м}^2$. Положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус при поступлении была у 88,1%, а за весь период наблюдения – у 89,5%. Среди госпитализированных в ВИГ РКПД только 19 (13,3%) пациентов были вакцинированы, из них 2 получили Эпивак Корону, 2 – Спутник Лайт и 15 – Спутник V. Среди пациентов у 17 (11,9%) был активный туберкулез органов дыхания, у 5 (3,5%) – была ВИЧ-инфекция, среди которых у 4 – также был и туберкулез.

Клинические проявления COVID-19 при поступлении характеризовались в 8,4% заложенностью носа, в 15,4% – болью в горле, в 29,4% – ознобом. Температура тела в 68,5% была в пределах $37,0-38,5^\circ\text{C}$, в 30,1% – выше $38,5^\circ\text{C}$ и в 1,4% – менее $37,0^\circ\text{C}$.

На момент поступления компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) была

проведена всем пациентам – 129 на амбулаторном этапе и 45 при поступлении в ВИГ, в итоге все пациенты на момент госпитализации имели следующие характеристики объема поражения легких: КТ-0 – у 4,9%, КТ-1 – у 50,3%, КТ-2 – у 41,3%, КТ-3 – у 2,1% и КТ-4 – у 1,4%. В 5/143 (3,5%) случаях повторные КТ ОГК во время нахождения в ВИГ выявили прогрессирование от момента госпитализации.

Выздоровели 120 (83,9%) пациентов, умерли – 23 (16,1%).

Результаты исследования

Было проведено сопоставление данных излеченных и умерших пациентов. Клинические, лучевые, лабораторные и инструментальные параметры выздоровевших и умерших пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота клинических, инструментальных и лабораторных параметров у выписанных и умерших пациентов с COVID-19

Table 1. Frequency of clinical, instrumental, and laboratory parameters in discharged and deceased patients with COVID-19

Параметры	Излечены, абс. (%) n = 120	Умерли, абс. (%) n = 23	Значимость
Мужчины Женщины	48 (40%) 72 (60%)	8 (34,8%) 15 (65,2%)	$\chi^2 = 0,221$; d.f. = 1; $p < 0,1$ ОШ = 1,25; ДИ 0,49-3,18
Возраст, годы 18-44 45-59 60-74 75-90	12 (10,0%) 23 (19,2%) 62 (51,7%) 23 (19,2%)	2 (13,0%) 0 12 (52,2%) 8 (34,8%)	$\chi^2 = 4,870$; d.f. = 3; $p > 0,1$
ИМТ, кг/м ² < 18,5 18,5-24,99 > 24,99	5 (4,2%) 34 (28,3%) 81 (67,5%)	0 4 (17,4%) 19 (82,6%)	$\chi^2 = 2,458$; d.f. = 2; $p > 0,1$
ПЦР тест на COVID-19 Отрицательный Положительный	14 (11,7%) 106 (88,3%)	1 (4,3%) 22 (95,7%)	$\chi^2 = 1,101$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 2,91; ДИ 0,36-23,3
Заложенность носа Отсутствует Была при выявлении	109 (98,8%) 11 (9,2%)	22 (95,7%) 1 (4,3%)	$\chi^2 = 0,58$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 0,45; ДИ 0,06-3,67
Боль в горле Отсутствует Была при выявлении	103 (85,8%) 17 (14,2%)	18 (78,3%) 5 (21,7%)	$\chi^2 = 0,850$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 1,68; ДИ 0,55-5,14
Озноб Нет озноба Был озноб	86 (71,7%) 34 (28,3%)	15 (65,2%) 8 (34,8%)	$\chi^2 = 0,39$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 1,35; ДИ 0,52-3,47
Температура тела Нормальная (до 37°C) Субфебрильная (37-38,5°C) Фебрильная (выше 38,5°C)	1 (0,8%) 83 (69,2%) 36 (36,0%)	1 (4,3%) 15 (65,3%) 7 (30,4%)	$\chi^2 = 1,750$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Диарея/послабление стула Не было Было послабление стула	116 (96,7%) 4 (3,3%)	20 (87,0%) 3 (13,0%)	$\chi^2 = 3,92$; d.f. = 1; $p < 0,05$ ОШ = 4,35; ДИ 0,91-20,9
При выявлении (n = 129) КТ-0-2 КТ-3-4	108 (99,1%) 1 (0,9%)	19 (95%) 1 (5%)	$\chi^2 = 1,845$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 5,68; ДИ 0,341-6,814
При госпитализации (n = 45) КТ-0-2 КТ-3-4	34 (91,9%) 59 (8,1%)	8 (100%) 0	$\chi^2 = 0,695$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 0,81; ДИ 0,70-0,94
При выявлении и поступлении КТ-0-2 КТ-3-4	117 (97,5%) 3 (2,5%)	23 (100%) 0	$\chi^2 = 0,587$; d.f. = 1; $p > 0,1$
При выявлении и поступлении КТ-0-1 КТ-2-4	69 (57,5%) 51 (42,5%)	10 (43,5%) 13 (56,5%)	$\chi^2 = 1,535$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ОШ = 1,76; ДИ 0,72-4,33
При вынесении на консилиум КТ-0 КТ-1 КТ-2 КТ-3 КТ-4	0 1 (6,7%) 6 (40%) 3 (20%) 5 (33,3%)	0 0 0 1 (16,7%) 5 (83,3%)	$\chi^2 = 5,075$; d.f. = 3; $p > 0,1$
При вынесении на консилиум КТ-0-2 КТ-3-4	7 (46,7%) 8 (8,2%)	0 6 (100%)	$\chi^2 = 4,20$; d.f. = 1; $p < 0,05$ $\tau_{\text{нФ}} = 0,055$ ОШ = 1,75; ДИ 1,11-2,75
Сатурация при выявлении SaO ₂ ≥ 95% SaO ₂ 90-94% SaO ₂ 75-89%	61 (50,8%) 43 (35,8%) 16 (13,3%)	2 (8,7%) 11 (47,8%) 10 (43,5%)	$\chi^2 = 18,160$; d.f. = 2; $p < 0,001$

Таблица 1. Продолжение
Таблица 1. Continue

Сатурация при выявлении SaO ₂ < 93% SaO ₂ ≥ 93%	40 (33,3%) 80 (66,7%)	20 (87,0%) 3 (13,0%)	$\chi^2 = 22,789$; d.f. = 1; $p < 0,001$ ОШ = 0,075; ДИ 0,02-0,26
Сатурация на консилиуме (n = 40) SaO ₂ ≥ 95% SaO ₂ 90-94% SaO ₂ 75-89% SaO ₂ < 75%	9 (30%) 12 (40%) 9 (30%) 0	0 2 (20%) 6 (60%) 2 (20%)	$\chi^2 = 11,657$; d.f. = 3; $p < 0,01$
Сатурация на консилиуме (n = 40) SaO ₂ < 93% SaO ₂ ≥ 93%	13 (43,3%) 17 (56,7%)	0 10 (100%)	$\chi^2 = 9,855$; d.f. = 1; $p < 0,01$ ТкФ = 0,002 ОШ = 0,57; ДИ 0,40-0,1
Сатурация конечная* SaO ₂ ≥ 95% SaO ₂ 90-94% SaO ₂ 75-89% SaO ₂ < 75%	117 (98,3%) 0 2 (1,7%) 0	0 1 (11,1%) 7 (77,8%) 1 (11,1%)	$\chi^2 = 104,459$; d.f. = 3; $p < 0,001$
Сатурация конечная* SaO ₂ < 93% SaO ₂ ≥ 93%	2 (1,7%) 117 (98,3%)	8 (88,9%) 1 (11,1%)	$\chi^2 = 88,355$; d.f. = 1; $p < 0,001$
Сатурация + O ₂ при выявлении (n = 82) SaO ₂ ≥ 95% SaO ₂ 90-94% SaO ₂ 75-89% SaO ₂ < 75%	51 (83,6%) 10 (16,4%) 0 0	17 (81,0%) 4 (19,0%) 0 0	$\chi^2 = 0,078$; d.f. = 1; $p > 0,1$
Сатурация + O ₂ при выявлении (n = 82) SaO ₂ ≥ 90% SaO ₂ < 90%	61 (100%) 0	21 (100%) 0	Равенство
Сатурация + O ₂ на консилиуме (n = 34) SaO ₂ ≥ 95% SaO ₂ 90-94% SaO ₂ 75-89% SaO ₂ < 75%	14 (63,7%) 7 (31,8%) 1 (4,5%) 0	3 (25%) 9 (75%) 0 0	$\chi^2 = 5,940$; d.f. = 2; $p = 0,051$
Сатурация + O ₂ на консилиуме (n = 34) SaO ₂ ≥ 90% SaO ₂ < 90%	21 (95,5%) 1 (4,5%)	12 (100%) 0	$\chi^2 = 0,562$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,647
Сатурация + O ₂ конечная* (n = 23) SaO ₂ ≥ 95% SaO ₂ 90-94% SaO ₂ 75-89% SaO ₂ < 75%	1 (50%) 1 (50%) 0 0	3 (14,3%) 6 (28,6%) 10 (47,6%) 2 (9,5%)	$\chi^2 = 2,758$; d.f. = 3; $p > 0,1$
Сатурация + O ₂ конечная* (n = 23) SaO ₂ ≥ 90% SaO ₂ < 90%	2 (100%) 0	9 (42,9%) 12 (57,1%)	$\chi^2 = 2,390$; d.f. = 1; $p > 0,1$
С-реактивный белок исходный (n = 141) С-РБ ≤ 5 ммоль/л С-РБ > 5 ммоль/л	14 (11,8%) 105 (88,2%)	2 (9,1%) 20 (90,9%)	$\chi^2 = 0,132$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,528 ОШ = 1,333; ДИ 0,281-6,325
С-реактивный белок исходный (n = 141) С-РБ ≤ 10 ммоль/л С-РБ > 10 ммоль/л	24 (20,2%) 95 (79,8%)	2 (9,1%) 20 (90,9%)	$\chi^2 = 1,515$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,177 ОШ = 2,526; ДИ 0,552-11,562
С-реактивный белок исходный (n = 141) С-РБ ≤ 30 ммоль/л С-РБ > 30 ммоль/л	62 (52,1%) 57 (47,9%)	7 (31,8%) 15 (68,2%)	$\chi^2 = 3,057$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,064 ОШ = 2,331; ДИ 0,887-6,127
С-реактивный белок исходный (n = 141) С-РБ ≤ 40 ммоль/л С-РБ > 40 ммоль/л	78 (65,5%) 41 (34,5%)	9 (40,9%) 13 (59,1%)	$\chi^2 = 4,769$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,027 ОШ = 2,748; ДИ 1,084-6,966
С-реактивный белок консилиум (n = 41) С-РБ ≤ 5 ммоль/л С-РБ > 5 ммоль/л	1 (3,4%) 28 (96,6%)	1 (8,3%) 11 (91,7%)	$\chi^2 = 0,437$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,505 ОШ = 0,393; ДИ 0,23-6,848
С-реактивный белок консилиум (n = 41) С-РБ ≤ 10 ммоль/л С-РБ > 10 ммоль/л	3 (10,3%) 26 (89,7%)	2 (16,7%) 10 (83,3%)	$\chi^2 = 0,317$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,461 ОШ = 0,577; ДИ 0,084-3,983
С-реактивный белок консилиум (n = 41) С-РБ ≤ 30 ммоль/л С-РБ > 30 ммоль/л	7 (24,1%) 22 (75,9%)	4 (33,3%) 8 (66,7%)	$\chi^2 = 0,366$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,405 ОШ = 0,636; ДИ 0,146-2,771
С-реактивный белок консилиум (n = 41) С-РБ ≤ 40 ммоль/л С-РБ > 40 ммоль/л	14 (48,3%) 15 (51,7%)	5 (41,7%) 7 (58,3%)	$\chi^2 = 0,149$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,485 ОШ = 1,307; ДИ 0,336-5,087
С-реактивный белок конечный* (n = 142) С-РБ ≤ 5 ммоль/л С-РБ > 5 ммоль/л	81 (68,1%) 38 (31,9%)	2 (8,7%) 21 (91,3%)	$\chi^2 = 27,976$; d.f. = 1; $p < 0,001$ ТкФ ≤ 0,001 ОШ = 22,382; ДИ 4,990-100,380

Таблица 1. Продолжение

Таблица 1. Continue

С-реактивный белок конечный* (n = 142) С-РБ ≤ 10 ммоль/л С-РБ > 10 ммоль/л	98 (82,4%) 21 (17,6%)	5 (21,7%) 18 (78,3%)	$\chi^2 = 35,547$; d.f. = 1; $p < 0,001$ ТкФ ≤ 0,001 ОШ = 16,800; ДИ 5,608-50,328
С-реактивный белок конечный* (n = 142) С-РБ ≤ 30 ммоль/л С-РБ > 30 ммоль/л	109 (91,6%) 10 (8,4%)	23 (100%)	$\chi^2 = 90,653$; d.f. = 1; $p < 0,001$ ТкФ ≤ 0,001 ОШ = 3,300; ДИ 1,967-5,536
С-реактивный белок конечный* (n = 142) С-РБ ≤ 40 ммоль/л С-РБ > 40 ммоль/л	114 (95,8%) 5 (4,2%)	12 (52,2%) 11 (47,8%)	$\chi^2 = 36,689$; d.f. = 1; $p < 0,001$ ТкФ ≤ 0,001 ОШ = 20,900; ДИ 6,214-70,297
Фибриноген исходный (n = 143) До 2 г/л 2-4 г/л Более 4 г/л	2 (1,7%) 35 (29,2%) 83 (69,2%)	0 4 (17,4%) 19 (82,6%)	$\chi^2 = 1,854$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Фибриноген консилиум (n = 41) До 2 г/л 2-4 г/л Более 4 г/л	0 10 (34,5%) 19 (65,5%)	0 3 (25,0%) 9 (75,0%)	$\chi^2 = 0,352$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,419 ОШ = 1,579; ДИ 0,347-7,180
Фибриноген конечный* (n = 142) До 2 г/л 2-4 г/л Более 4 г/л	14 (11,8%) 70 (58,8%) 35 (29,4%)	3 (13,0%) 12 (52,2%) 8 (34,8%)	$\chi^2 = 0,358$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Лейкоциты Гига/л исходный (n = 143) Лейкопения < 4 Норма 4-9 Лейкоцитоз > 9	19 (15,8%) 74 (61,7%) 27 (22,5%)	5 (21,7%) 10 (43,5%) 8 (34,8%)	$\chi^2 = 2,678$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Лейкоциты Гига/л консилиум (n = 42) Лейкопения < 4 Норма 4-9 Лейкоцитоз > 9	7 (23,3%) 13 (43,3%) 10 (33,3%)	1 (8,3%) 3 (25,0%) 8 (66,7%)	$\chi^2 = 3,991$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Лейкоциты Гига/л конечный* (n = 142) Лейкопения < 4 Норма 4-9 Лейкоцитоз > 9	10 (8,4%) 68 (57,1%) 41 (34,5%)	1 (4,3%) 9 (39,1%) 13 (56,5%)	$\chi^2 = 4,031$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Палочкоядерные нейтрофилы % исходный (n = 133) Норма Сдвиг влево	45 (40,2%) 67 (59,8%)	5 (23,8%) 16 (76,2%)	$\chi^2 = 2,020$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,118 ОШ = 2,149; ДИ 0,735-6,284
Палочкоядерные нейтрофилы % консилиум (n = 38) Норма Сдвиг влево	10 (37,0%) 17 (63,0%)	3 (27,3%) 8 (72,7%)	$\chi^2 = 0,331$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,429 ОШ = 1,569; ДИ 0,336-7,315
Палочкоядерные нейтрофилы % конечный* (n = 141) Норма Сдвиг влево	78 (65,5%) 41 (34,5%)	8 (36,4%) 14 (63,6%)	$\chi^2 = 6,646$; d.f. = 1; $p < 0,01$ ТкФ = 0,010 ОШ = 3,329; ДИ 1,291-8,586
Лимфоциты % исходный (n = 139) Лимфопения < 18 Норма 18-40 Лимфоцитоз > 40	58 (49,2%) 56 (47,5%) 4 (3,4%)	17 (81,0%) 4 (19,0%) 0	$\chi^2 = 7,386$; d.f. = 2; $p < 0,05$
Лимфоциты % консилиум (n = 41) Лимфопения < 18 Норма 18-40 Лимфоцитоз > 40	21 (70,0%) 9 (30,0%) 0	11 (100,0%) 0 0	$\chi^2 = 4,228$; d.f. = 1; $p < 0,05$ ТкФ = 0,041 ОШ = 0,656; ДИ 0,511-0,843
Лимфоциты % конечный* (n = 140) Лимфопения < 18 Норма 18-40 Лимфоцитоз > 40	39 (33,1%) 68 (57,6%) 11 (9,3%)	22 (100,0%)	$\chi^2 = 33,804$; d.f. = 2; $p < 0,001$
Тромбоциты Гига/л исходный (n = 143) Тромбоцитопения Норма 170-320 Тромбоцитоз	33 (27,5%) 69 (57,5%) 18 (15,0%)	8 (34,8%) 14 (60,9%) 1 (4,3%)	$\chi^2 = 2,043$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Тромбоциты Гига/л консилиум (n = 42) Тромбоцитопения Норма 170-320 Тромбоцитоз	7 (23,3%) 19 (63,3%) 4 (13,3%)	1 (8,3%) 10 (83,3%) 1 (8,3%)	$\chi^2 = 1,689$; d.f. = 2; $p > 0,1$
Тромбоциты Гига/л конечный* (n = 141) Тромбоцитопения Норма 170-320 Тромбоцитоз	26 (21,8%) 74 (62,2%) 19 (16,0%)	11 (50,0%) 8 (36,4%) 3 (13,6%)	$\chi^2 = 7,801$; d.f. = 2; $p < 0,05$
Ферритин мкг/л исходный (n = 46) Норма > 150 мкг/л	7 (17,9%) 32 (82,1%)	2 (28,6%) 5 (71,4%)	$\chi^2 = 0,426$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,417 ОШ = 0,547; ДИ 0,088-3,417

Таблица 1. Окончание
Таблица 1. Ending

Ферритин мкг/л консилиум (n = 13) Норма > 150 мкг/л	2 (18,2%) 9 (81,8%)	0 2 (100,0%)	$\chi^2 = 0,430$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,705 ОШ = 1,222; ДИ 0,925-1,615
Ферритин мкг/л конечный* (n = 33) Норма > 150 мкг/л	4 (14,8%) 23 (85,2%)	0 6 (100,0%)	$\chi^2 = 1,011$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,429 ОШ = 1,261; ДИ 1,047-1,518
Температура тела °С исходная (n = 143) Нормальная до 37 Субфебрильная 37-37,9 Фебрильная 38-38,9 Пиретическая 39 и выше	86 (71,7%) 27 (22,5%) 4 (3,3%) 3 (2,5%)	15 (65,2%) 7 (30,4%) 1 (4,3%) 0	$\chi^2 = 1,257$; d.f. = 3; $p > 0,1$
Температура тела °С при вынесении на консилиум (n = 42) Нормальная до 37 Субфебрильная 37-37,9 Фебрильная 38-38,9 Пиретическая 39 и выше	16 (53,3%) 7 (23,3%) 6 (20,0%) 1 (3,3%)	7 (58,3%) 3 (25,0%) 1 (8,3%) 1 (8,3%)	$\chi^2 = 1,199$; d.f. = 3; $p > 0,1$
Температура тела °С конечная (n = 142) Нормальная до 37 Субфебрильная 37-37,9 Фебрильная 38-38,9 Пиретическая 39 и выше	75 (63,0%) 44 (37,0%) 0 0	8 (34,8%) 6 (26,1%) 7 (30,4%) 2 (8,7%)	$\chi^2 = 49,844$; d.f. = 3; $p < 0,001$
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) исходный (n = 29) До 550 ед/л Более 550 ед/л	22 (95,7%) 1 (4,3%)	4 (66,7%) 2 (33,3%)	$\chi^2 = 4,311$; d.f. = 1; $p < 0,05$ ТкФ = 0,100 ОШ = 11,000; ДИ 0,796-152,040
ЛДГ исходный (n = 29) До 250 ед/л Более 250 ед/л	4 (17,4%) 19 (82,6%)	0 6 (100,0%)	$\chi^2 = 1,210$; d.f. = 1; $p > 0,1$ ТкФ = 0,373 ОШ = 1,316; ДИ 1,056-1,640
ЛДГ исходный (n = 29) До 1 125 ед/л Более 1 125 ед/л	23 (100%) 0	5 (83,3%) 1 (16,7%)	$\chi^2 = 3,970$; d.f. = 1; $p < 0,05$ ТкФ = 0,207 ОШ = 0,179; ДИ 0,081-0,395
ЛДГ на консилиуме (n = 4) До 550 ед/л Более 550 ед/л	1 (50,0%) 1 (50,0%)	1 (50,0%) 1 (50,0%)	$\chi^2 = 0,000$; d.f. = 1; $p > 0,05$ ТкФ = 0,833 ОШ = 1,000; ДИ 0,020-50,397
ЛДГ конечный* (n = 19) До 550 ед/л Более 550 ед/л	16 (94,1%) 1 (5,9%)	0 2 (100%)	$\chi^2 = 11,922$; d.f. = 1; $p < 0,001$ ТкФ = 0,018 ОШ = 3,000; ДИ 0,606-14,864

Примечание: * конечный – имеется в виду результат последнего анализа, выполненного в условиях ВИГ (в том числе и у умерших пациентов); + O₂ – пациент получал кислородотерапию; жирный шрифт – различия статистически значимы

Пациенты с различными исходами не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, клиническим проявлениям со стороны респираторной системы. Значимые отличия у умерших состояли в относительно более частом послаблении стула, прогрессировании КТ-картины до КТ-3 и КТ-4, наличии десатурации уже при выявлении, нарастании уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы сыворотки крови и доли палочкоядерных нейтрофилов, уча-

щения тромбоцитопении и сохранении фебрильной температуры тела в течение периода наблюдения. Ни один пациент, поступивший в ВИГ РКПД, не получал до перевода или поступления терапию, соответствовавшую методическим рекомендациям МЗ РФ (версия 13.1). Частота назначения различных видов терапии и сроки назначений у выписанных и у умерших пациентов с COVID-19 представлены в табл. 2.

Таблица 2. Частота назначения различных видов терапии и сроки назначений у выписанных и у умерших пациентов с COVID-19

Table 2. Frequency of various therapies and timing of their administration in discharged and deceased patients with COVID-19

Лечение	Излечены, n = 120, абс. (%)	Умерли, n = 23, абс. (%)	Значимость
Не выносили на ТМК Вынесены на ТМК	90 (75%) 30 (25%)	10 (43,5%) 13 (56,3%)	$\chi^2 = 9,120$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,004. ОШ = 3,90; ДИ 1,55-9,81
Противовирусные препараты			
Не получали Получали	99 (82,5%) 21 (17,5%)	20 (87,0%) 3 (13,0%)	$\chi^2 = 0,274$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,432. ОШ = 0,71; ДИ 0,19-2,60
Назначены n = 24 до 6-го дня включ. После 6-го дня	9 (42,9%) 12 (57,1%)	3 (100%) 0	$\chi^2 = 3,429$; d.f. = 1; $p > 0,05$. ТкФ = 0,109. ОШ = 0,750; ДИ 0,541-1,040

Таблица 2. Продолжение

Таблица 2. Continue

Парацетамол			
Не получали	92 (76,7%)	12 (52,2%)	$\chi^2 = 5,837$; d.f. = 1; $p < 0,05$. ТкФ = 0,018. ОШ = 3,012; ДИ 1,199-7,566
Получали	28 (23,3%)	11 (47,8%)	
Назначен (n = 39) до 5-го дня включ. после 5-го дня	4 (14,3%) 24 (85,7%)	3 (27,3%) 8 (72,7%)	$\chi^2 = 0,274$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,432. ОШ = 0,71; ДИ 0,19-2,60
Назначен (n = 39) до 10-го дня включ. после 10-го дня	19 (67,9%) 9 (32,1%)	5 (45,5%) 6 (54,5%)	$\chi^2 = 1,675$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,176. ОШ = 2,53; ДИ 0,61-10,6
Другие препараты			
Бромгексин не получали получали	79 (65,8%) 41 (34,2%)	12 (52,2%) 11 (47,8%)	$\chi^2 = 1,556$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,156. ОШ = 1,76; ДИ 0,72-4,35
N-ацетилцистеин не получали получали	58 (48,3%) 62 (51,7%)	16 (69,6%) 7 (30,4%)	$\chi^2 = 3,485$; d.f. = 1; $p = 0,06$. ТкФ = 0,05. ОШ = 0,409; ДИ 0,157-1,066
Антицитокинные препараты			
Олокизумаб не получали получали	111 (92,5%) 9 (7,5%)	21 (91,3%) 2 (8,7%)	$\chi^2 = 0,039$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,556. ОШ = 1,175; ДИ 0,237-5,827
Олокизумаб n = 11 до 11-го дня включ. позже 11-го дня	5 (55,6%) 4 (44,4%)	1 (50%) 1 (50%)	$\chi^2 = 0,020$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,727. ОШ = 1,250; ДИ 0,058-26,869
Левелимаб не получали получали	101 (84,2%) 19 (15,8%)	12 (52,2%) 11 (47,8%)	$\chi^2 = 11,916$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,001. ОШ = 4,873; ДИ 1,878-12,646
Левелимаб n = 30 до 12-го дня включ. позже 12-го дня	12 (63,2%) 7 (36,8%)	5 (45,5%) 6 (54,5%)	$\chi^2 = 0,889$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,287. ОШ = 2,057; ДИ 0,455-9,304
Антикоагулянты			
Апиксабан (внутрь) не получали получали	90 (75%) 30 (25%)	23 (100%) 0	$\chi^2 = 7,277$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,003. ОШ = 0,796; ДИ 0,726-0,874
Ривероксабан (внутрь) не получали получали	114 (95%) 6 (5%)	23 (100%) 0	$\chi^2 = 1,200$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,342. ОШ = 0,832; ДИ 0,772-0,897
До госпитализации внутрь не получали получали	86 (71,7%) 34 (28,3%)	23 (100%) 0	$\chi^2 = 8,549$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,001. ОШ = 0,789; ДИ 0,716-0,869
Фраксипарин п/к не получали получали	111 (92,5%) 9 (7,5%)	12 (100%) 0	$\chi^2 = 1,841$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,196. ОШ = 0,828; ДИ 0,767-0,895
Эноксапарин п/к не получали получали	10 (8,3%) 110 (91,7%)	0 23 (100%)	$\chi^2 = 2,061$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,163. ОШ = 1,209; ДИ 1,119-1,307
п/к Назначено До 10-го дня включ. Позднее 10-го дня	66 (55,5%) 53 (44,5%)	17 (73,9%) 6 (26,1%)	$\chi^2 = 2,702$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,08. ОШ = 0,440; ДИ 0,162-1,193
Гепарин в/в не получали получали	105 (87,5%) 15 (12,5%)	16 (69,6%) 7 (30,4%)	$\chi^2 = 4,769$; d.f. = 1; $p < 0,05$. ТкФ = 0,037. ОШ = 3,063; ДИ 1,082-8,664
Глюкокортикостероиды			
Дексаметазон в/в не получали получали	79 (65,8%) 41 (34,2%)	14 (60,9%) 9 (39,1%)	$\chi^2 = 0,209$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,408. ОШ = 1,239; ДИ 0,494-3,103
Преднизолон внутрь не получали получали	38 (31,7%) 82 (68,3%)	23 (100%) 0	$\chi^2 = 36,844$; d.f. = 1; $p < 0,001$. ТкФ = 0,001. ОШ = 0,623; ДИ 0,512-0,757
Преднизолон назначено n = 82 до 22-го дня включ. после 22-го дня	43 (52,4%) 39 (47,6%)	0 0	Нет сравнения (12-51 день)
Преднизолон в/в не получали получали	33 (27,5%) 87 (72,5%)	1 (4,3%) 22 (95,7%)	$\chi^2 = 5,709$; d.f. = 1; $p < 0,05$. ТкФ = 0,010. ОШ = 8,345; ДИ 1,081-64,413
Преднизолон в/в, назначено n = 109 до 11-го дня вкл. после 11-го дня	53 (60,9%) 34 (39,1%)	13 (59,1%) 9 (40,9%)	$\chi^2 = 0,025$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,531. ОШ = 1,079; ДИ 0,416-2,798

Таблица 2. Окончание
Таблица 2. Ending

Антибиотики			
Ингаляции/аминопенициллины не получали получали	108 (90%) 12 (10%)	14 (60,9%) 9 (39,1%)	$\chi^2 = 13,073$; d.f. = 1; $p < 0,001$. ТкФ = 0,001. ОШ = 5,786; ДИ 2,070-16,175
Аминопенициллины не получали получали	106 (88,3%) 14 (11,7%)	14 (60,9%) 9 (39,1%)	$\chi^2 = 10,786$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,003. ОШ = 5,786; ДИ 2,070-16,175
Аминопенициллины назначены (n = 23) до 8-го дня включ. после 8-го дня	2 (14,3%) 12 (85,7%)	5 (55,6%) 4 (44,4%)	$\chi^2 = 4,407$; d.f. = 1; $p < 0,05$. ТкФ = 0,052. ОШ = 0,133; ДИ 0,018-0,978
Цефалоспорины III в/м не получали получали	114 (95%) 6 (5,0%)	20 (87%) 3 (13%)	$\chi^2 = 2,117$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,159. ОШ = 2,850; ДИ 0,659-12,335
Цефалоспорины III в/в не получали получали	103 (85,8%) 17 (14,2%)	18 (78,3%) 5 (21,7%)	$\chi^2 = 0,850$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,262. ОШ = 1,683; ДИ 0,551-5,136
Цефалоспорины III в/в/в не получали получали	97 (80,8%) 23 (19,2%)	15 (65,2%) 8 (34,8%)	$\chi^2 = 2,772$; d.f. = 1; $p > 0,05$. ТкФ = 0,086. ОШ = 2,249; ДИ 0,852-5,940
Цефал. III в/в/в, назначено n = 30 до 12 дней включ. после 12 дней	10 (45,5%) 12 (54,5%)	5 (62,5%) 3 (37,5%)	$\chi^2 = 0,682$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,341. ОШ = 0,500; ДИ 0,095-2,628
Бета-лакт не АС не получали получали	86 (71,7%) 34 (28,3%)	7 (30,4%) 16 (69,6%)	$\chi^2 = 14,430$; d.f. = 1; $p < 0,001$. ТкФ = 0,0001. ОШ = 5,782; ДИ 2,185-15,296
Бета-лакт неАС n = 50 до 12 дней включ. после 12 дней	14 (41,2%) 20 (58,8%)	11 (68,8%) 5 (31,2%)	$\chi^2 = 3,309$; d.f. = 1; $p > 0,05$. ТкФ = 0,064. ОШ = 0,318; ДИ 0,090-1,120
Бета-лакт неАС n = 50 до 8 дней включ. после 8 дней	4 (11,8%) 30 (88,2%)	6 (37,5%) 10 (62,5%)	$\chi^2 = 4,504$; d.f. = 1; $p < 0,05$. ТкФ = 0,044. ОШ = 0,222; ДИ 0,052-0,951
Методы			
Оксигенотерапии не было была	37 (30,8%) 83 (69,2%)	0 23 (100%)	$\chi^2 = 9,567$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,0001; ОШ = 1,277; ДИ 1,155-1,412
Оксигенотерапии не было была обычная была высокопоточная	37 (30,8%) 79 (65,8%) 4 (3,3%)	0 17 (73,9%) 6 (26,1%)	$\chi^2 = 21,569$; d.f. = 2; $p < 0,001$
Пронпозиции не было была	58 (48,3%) 62 (51,7%)	10 (43,5%) 13 (56,5%)	$\chi^2 = 0,182$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,422. ОШ = 1,216; ДИ 0,495-2,988
ИВЛ не было была	120 (100%) 0	1 (4,3%) 22 (95,7%)	$\chi^2 = 135,652$; d.f. = 1; $p < 0,001$. ТкФ = 0,0001; ОШ = 0,008; ДИ 0,001-0,058

Примечание: ТМК – телемедицинский консилиум; не АС – не антисинегнойные антибиотики; в/м – внутримышечное введение; в/в – внутривенное введение

Во время пребывания пациентов в ВИГ врачи имели возможность выносить пациентов на телемедицинский консилиум (ТМК), действующий в Республике Татарстан с апреля 2020 г. Из 143 пациентов 43 случая были вынесены на ТМК, из которых 30 (69,7%) выздоровели, а 13 (30,3%) – умерли; среди выздоровевших обсуждение на ТМК прошли 25%, среди умерших – 56,5%.

Противовирусная терапия. Умифеновир получали только 3 пациента – 2 выздоровевших и 1 умерший. Интерферон-альфа не получал ни один пациент. Фавипиравир получали 16 (11,2%) пациентов – 15 выздоровевших и 1 умерший. При этом только 1 пациент начал его прием на 3-и сут от начала симптомов, а остальные на 5-е сут и позже. Ввиду малого количества случаев применения

препарата значимых результатов при статобработке получено не было (ТкФ = 0,229). Ремдесивир получали 6 пациентов (позднее назначение – 5 сут от начала заболевания), из них 5 излеченных и 1 умерший.

Всего противовирусные препараты получили только 24 пациента. Сопряженности исхода с их назначением не было ($\chi^2 = 0,274$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,432. ОШ = 0,71; ДИ 0,19-2,60). Среди 3 пациентов, получавших умифеновир, умер 1; среди 16, получавших фавипиравир, умер 1. Среди 6, получавших ремдесивир, умер 1. Среди 128 пациентов с ПЦР(+) противовирусную терапию получали только 23 пациента, из них 20 выздоровели и 3 умерли. Среди 15 пациентов с ПЦР(-) – 2 получали противовирусные препараты, из них 1 умер.

Антикоагулянтная терапия. Оральные антикоагулянты (апиксабан или ривероксабан) получили до госпитализации только 34 (28,3%) пациента, все они в последующем выздоровели, тогда как ни один из умерших не получал до госпитализации оральные антикоагулянты. Сопряженность исходов с применением этих препаратов была высокой ($\chi^2 = 8,549$; d.f. = 1; $p < 0,01$. ТкФ = 0,001), они значительно снижали вероятность последующего летального исхода (ОШ = 0,789; ДИ 0,716-0,869).

Эноксапарин п/к получали 133 пациента, из которых 110 (82,7%) выздоровели и 23 (17,3%) умерли. При этом все умершие – 23 (100%) – получали эноксапарин, а среди выздоровевших 110 (91,7%) получали этот препарат. Еще 9 пациентов получали п/к фраксипарин, в итоге только 1 пациент не получал антикоагулянты подкожно. Оценка «временного окна» назначения подкожных антикоагулянтов – до 10 дня или позже – не выявила значимой сопряженности с исходами как среди всех пациентов ($\chi^2 = 2,202$; d.f. = 1; $p = 0,1$. ТкФ = 0,08), так и после исключения из анализа тех, кто получал ранее оральные антикоагулянты ($\chi^2 = 1,750$; d.f. = 1; $p > 0,1$. ТкФ = 0,139).

Гепарин в/в получали 22 человека, 15 (68,2%) из которых выздоровели, а 7 (31,8%) – умерли. При этом среди умерших в 30,4% получали гепарин, а среди выздоровевших – 12,5%.

Системные глюкокортикостероиды. Преднизолон перорально получали 82 (68,3%) пациента, все они выздоровели. Препарат был назначен на 12-й день или позже. Все, не получавшие его перорально, скончались. Сопряженность его применения с исходами была значимой ($\chi^2 = 36,844$; d.f. = 1; $p < 0,001$. ТкФ = 0,001. ОШ = 0,623; ДИ 0,512-0,757). Среди получавших внутрь преднизолон 67 пациентов получали еще в/в преднизолон и 26 – в/в дексаметазон. Среди не получавших оральный преднизолон частота применения дексаметазона в/в была равной среди излеченных (39,5%) и среди умерших (39,1%), а внутривенно преднизолон – 52,6 и 96,7% соответственно. То есть пациентам, которые не получали преднизолон внутрь, а позднее скончались, преднизолон значительно чаще вводили в вену ($\chi^2 = 12,365$; d.f. = 1; $p < 0,001$. ТкФ = 0,0001). При объединении данных, 93% пациентов получали ГКС внутривенно, при этом среди умерших – в 100% случаев, а среди выздоровевших – в 91,7%.

Олокизумаб. Олокизумаб внутривенно получили 11 пациентов, 9 (81,8%) из которых выздоровели и 2 (18,2%) – скончались. Все умершие были мужчинами в возрасте 60 лет и старше, ранее не вакцинированные. К моменту назначения препарата оба умерших имели КТ-3 и КТ-4, уровень С-реактивного белка был выше нормы в 2 раза и более. Все принимавшие этот антицитокиновый препарат получали подкожные антикоагулянты, внутривенные глюкокортикостероиды, но умершие не получали

оральных глюкокортикостероидов и не получали противовирусной терапии.

Левелимаб получали 30 пациентов, 19 (63,3%) – выздоровели и 11 – (27,7%) скончались. Умершие были в возрасте 45 лет и старше, все ранее не были привиты. Женщин среди умерших было больше (72,7% против 52,5% в сравнении с выздоровевшими). При вынесении на консилиум по антицитокиновой терапии умершие пациенты имели КТ-3 или КТ-4, а уровень С-реактивного белка был в 2 раза и более выше нормы, у них чаще при жизни была ишемическая болезнь сердца (36,4% против 10,5%), сахарный диабет 2-го типа (36,4% против 15,85%). Препарат был введен позже 12-го дня болезни у 54,5% умерших и у 36,8% выживших.

Олокизумаб или левелимаб получали 38 пациентов – 21,7% среди излеченных и 52,2% среди умерших. Среди получавших 26 (68,4%) выздоровели и 12 (31,6%) умерли. Все умершие не были ранее привиты от COVID-19 и не отличались от выздоровевших по полу и индексу массы тела, но среди них не было молодых людей и чаще встречалась ишемическая болезнь сердца (33,3% против 7,7%), хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма (25% против 7,7%), сахарный диабет (33,3% против 11,5%), цереброваскулярные болезни (16,7% против 7,7%). Умершие не получали оральных антикоагулянтов, а выздоровевшие их получили в 50% случаев.

Гидроксихлорохин, азитромицин, кларитромицин не получал ни один из пациентов.

Антибактериальная терапия в абсолютном большинстве случаев была представлена неантисинегнойными бета-лактамами. Среди умерших значительно чаще встречались назначения аминопенициллинов и ингибитор-защищенных аминопенициллинов, при этом их назначение в 3 раза чаще было сделано в течение 1-й нед. (в сравнении с выздоровевшими). Назначение цефалоспоринов III генерации не имело значимых различий между выздоровевшими и умершими. При объединении всех случаев назначения неантисинегнойных бета-лактамов, у получавших их вероятность летального исхода была выше в 5 раз, равно как и их назначение в течение 1-й нед. болезни. Раннее назначение антибиотиков сопровождалось большей частотой летальных исходов как у получавших, так и у не получавших противовирусную терапию.

Немедикаментозные методы воздействия. Все умершие получали кислородотерапию, при этом высокопоточная терапия применялась в 8 раз чаще, чем у выздоровевших. Частота применения протонной вентиляции легких (ИВЛ) до летального исхода 95,7% умерших. Среди выздоровевших случаев применения ИВЛ не было.

Особенности COVID-19 у больных туберкулезом. По данным Республиканского противотуберкулезного диспансера Минздрава Татарстана, в

2021 г. было выявлено 30 случаев COVID-19 среди больных туберкулезом, что составило 1,9% от контингента больных туберкулезом (1 535 человек). Среди 173 больных туберкулезом, умерших не от туберкулеза, только 5 умерли от COVID-19, что составляет 2,9%. При этом заболеваемость туберкулезом органов дыхания в 2021 г. осталась на уровне 2020 г. – выявлен 871 случай туберкулеза органов дыхания (2020 г. – 872). Особенностью данного ВИГ была его дислокация в условиях РКПД, что обусловило пребывание в нем 17 больных туберкулезом (14 мужчин и 3 женщины, медиана возраста 49 [39-56]), ни один из которых не умер. ПЦР мазка из глотки на COVID-19 была положительной в 76,5% случаев, частота сопутствующих заболеваний была невысокой – сахарный диабет в 11,8% случаев, гипертоническая болезнь – в 11,8%, онкопатологии, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца у них не было. У 4 пациентов была ВИЧ-инфекция. Основным проявлением начала заболевания у них был подъем температуры тела. Объем поражения при КТ ОГК при выявлении не превышал КТ-2, уровень С-реактивного белка был выше 10 ммоль/л в 70,6% случаев. Ни в одном случае состояние пациентов не потребовало вынесения на телемедицинский консилиум. Противовирусные препараты были назначены только 2 (11,8%) пациентам; 16/30 (94,1%) пациентов получали подкожно эноксапарин и 2 (11,8%) – внутривенно гепарин. Оральные антикоагулянты получали только 4 (23,5%) пациента, при этом только 1 при выявлении, а остальные 3 – на этапе выздоровления от COVID-19 – на 19-й день и позже. Никто из больных туберкулезом не получал антицитокиновой терапии.

Получали внутривенно дексаметазон 4/30 (23,5%) пациента, 5 (29,4%) пациентов – преднизолон перорально, еще 5 (29,4%) – преднизолон внутривенно. Во всех случаях (всего 14 пациентов, 82,4%) гормоны были назначены на 7-е сут и позже.

Антибактериальная терапия этим пациентам в качестве стартовой терапии не назначалась. Амоксициллин/клавуланат был назначен 3 пациентам на 7-й день от начала болезни и позже, 4 пациентам – цефтриаксон в/в на 6-й день и позже, 1 пациенту левофлоксацин на 5-й день и на 17-й день – одному пациенту ципрофлоксацин.

Закключение

Анализ ведения пациентов в ВИГ, организованном в специализированном противотуберкулезном учреждении, показал реальную мобильность здравоохранения в условиях, требующих быстрого реагирования и реструктуризации медицинских услуг. Наличие компьютерного томографа, клинической лаборатории, врачебного персонала, имеющего, наряду с фтизиатрической, и пульмонологическую подготовку, сделали этот ВИГ

работоспособной единицей в условиях пандемии. Наблюдения показали значимость вакцинации, поскольку ни один из вакцинированных пациентов не умер. Удалось проследить значимость времени начала применения препаратов. Раннее назначение оральных антикоагулянтов было отмечено у всех выживших пациентов, тогда как последующее применение препаратов подкожно оказалось уже менее значимым. Это полностью совпало с данными французских исследователей, отмечавших, что антикоагулянтная терапия до госпитализации была связана с лучшим прогнозом, тогда как антикоагулянтная терапия в низких или высоких дозах, начатая во время госпитализации, таких результатов не показала [10]. Иначе говоря, антикоагулянтная терапия, применяемая на ранних стадиях заболевания, может лучше предотвратить коагулопатию и эндотелиопатию, связанную с COVID-19, и привести к лучшему прогнозу заболевания. Применение оральной формы преднизолона на 12-й день болезни и позже на 40% увеличивало шанс выжить и снижало вероятность последующего парентерального введения глюкокортикостероидов. Схемы применения глюкокортикостероидов и их эффективность продолжают обсуждаться; так, в сравнении с ежедневным внутривенным введением дексаметазона в течение 10 дней трехдневное внутривенное введение метилпреднизолона с переходом на таблетки статистически значимо уменьшало время восстановления здоровья пациента, необходимость его перевода в реанимацию и повышало частоту снижения маркеров тяжести болезни – С-реактивного белка, D-димера и ЛДГ [11]. Антицитокиновые препараты примерно в 2 раза увеличивали вероятность выздоровления пациентов с десатурацией и повышением уровня С-реактивного белка, но их применение несколько отставало по срокам от показаний, отмеченных в методических рекомендациях, объем поражения легких был уже не ниже КТ-3. В соответствующей времени исследования версии методических рекомендаций и выступлениях экспертов все чаще звучит тактика назначения этих препаратов «на упреждение» цитокинового шторма [1]. Как и следовало ожидать, позитивного влияния антибиотиков на исходы COVID-19 не было. Более того, назначение аминопенициллинов в течение 1-й нед. болезни и всех неантисинегнойных бета-лактамов до 12-го дня заболевания чаще встречалось у пациентов с неблагоприятным исходом. Это полностью подтверждает положения о необходимости более строгого подхода к назначению антибиотиков при COVID-19, когда уровни С-реактивного белка, D-димера, ферритина являются лабораторными маркерами активности системного, а не бактериального воспаления, и в этой ситуации логично отслеживать значения прокальцитонина [8]. Международные эксперты отметили важность изучения проблемы сочетания COVID-19 и тубер-

кулеза как с точки зрения диагностики и лечения, так и отдаленных последствий [12]. Особенно пациентов с туберкулезом, наблюдавшихся в ВИГ РКПД, было относительно благоприятное течение вирусной инфекции, что соответствует работам других отечественных авторов, которые отмечали, что активный туберкулез является фактором, повышающим риск заболевания COVID-19, но не влияет на тяжесть инфекционного процесса [6, 9]. Явно положительную роль сыграл тот факт,

что эти пациенты были выявлены в условиях стационара и их лечение было начато рано.

Проведенное исследование показало возможности быстрого и адекватного реагирования системы здравоохранения на возникающие непрогнозируемые инфекционные угрозы, а наличие федеральных методических рекомендаций, адекватного лекарственного обеспечения и телемедицинского консилиума на республиканском уровне делает это доступной реальной клинической практикой.

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., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 13.1. - Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 09.11.2021. - 235 с.
2. Визель А. А., Абдулганиева Д. И., Баялиева А. Д., Ванюшин А. А., Салахова И. Н., Вафина А. Р., Колесников П. Е., Сушенцова Е. В., Сагдиева М. К., Соболева Е. А., Визель И. Ю. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. // Практическая пульмонология. - 2020. - № 3. - С. 61-72.
3. Визель А. А., Абдулганиева Д. И., Федотов В. Д. и др. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения // Практическая пульмонология. - 2021. - № 2. - С. 29-41. DOI 10.24412/2409-6636-2021-12689.
4. Визель Л. А., Визель А. А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022617173 Российская Федерация. Программа CoViz (КоВиз): № 2022616062: заявл. 06.04.2022: опубл. 19.04.2022. - EDN TQVNHU.
5. Губенко Н. В., Будко А. А., Плисюк А. Г., Орлова Я. А. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов // Южно-Российский журнал терапевтической практики. - 2021. - Т. 2, № 1. - С. 90-101. DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.
6. Екатеринбургская О. Л., Малкова А. М., Карев В. Е., Кудрявцев И. В., Зинченко Ю. С., Потепун Т. Б., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 // Журнал инфектологии. - 2021. - Т. 13, № 1. - С. 117-123.
7. Жарков А. В., Шукарев Д. А., Попов М. В., Мочан К. Н., Чернов К. Е., Повалий А. А., Творогов Д. А., Чернова А. Ю., Железный Е. В. Результаты работы специалистов временного инфекционного госпиталя в предоставлении помощи на муниципальном уровне медицинского обеспечения населения в связи с COVID-19 // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2020. - Т. 15, № 2. - С. 684-691.
8. Зайцев А. А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19 // Практическая пульмонология. - 2020. - № 1. - С. 14-20.
9. Лебедева И. Б., Осинцева И. Ю., Бондаренко Т. Е., Пьянзова Т. В., Бруси-на Е. Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2021. - Т. 6, № 3. - С. 71-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>.
10. Chocron R., Galand V., Cellier J. et al. Critical COVID-19 France Investigators. Anticoagulation before hospitalization is a potential protective factor for COVID-19: Insight from a French multicenter cohort study // J. Am. Heart Assoc. - 2021. - Vol. 10, № 8. - P. e018624. doi: 10.1161/JAHA.120.018624.
11. Pinzón M. A., Ortiz S., Holguín H., Betancur J. F., Cardona Arango D., Laniado H., Arias Arias C., Muñoz B., Quiceno J., Jaramillo D., Ramirez Z. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for COVID-19 pneumonia. PLoS One // 2021. - Vol. 16, № 5. - P. e0252057. doi: 10.1371/journal.pone.0252057.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. *Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 13.1* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1]. Moscow, the Russian Ministry of Health, 09.11.2021, 235 p.
2. Vigel A.A., Abdulganieva D.I., Bayalieva A.D., Vanyushin A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R., Kolesnikov P.E., Sushentsova E.V., Sagdieva M.K., Soboleva E.A., Vigel I.Yu. Analysis of the management of patients with new COVID-19 infection: the experience of the first 5 months. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2020, no. 3, pp. 61-72. (In Russ.)
3. Vigel A.A., Abdulganieva D.I., Fedotov V.D. et al. The assessment of predictive significance of individual indicators in patients with COVID-19 at different stages of follow-up. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2021, no. 2, pp. 29-41. (In Russ.) doi 10.24412/2409-6636-2021-12689.
4. Vigel L.A., Vigel A.A. *Svidetelstvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM no. 2022617173 Rossiyskaya Federatsiya. Programma CoViz (KoViz): no. 2022616062: zayavl. 06.04.2022: opubl. 19.04.2022* [Certificate of State Registration of the Software no. 2022617173 Russian Federation. CoViz Software: no. 2022616062. Applied on 04/06/2022. Published on 04/19/2022]. EDN TQVNHU.
5. Gubenko N.V., Budko A.A., Plisyuk A.G., Orlova Ya.A. Association of general blood count indicators with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*, 2021, vol. 2, no. 1, pp. 90-101. (In Russ.) doi 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.
6. Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Specific parameters of tuberculosis diagnostics in case of concurrent COVID-19. *Journal Infekologii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 117-123. (In Russ.)
7. Zharkov A.V., Schukarev D.A., Popov M.V., Mochan K.N., Chernov K.E., Povaliy A.A., Tvorogov D.A., Chernova A.Yu., Zhekezy E.V. The results of the work of specialists of the temporary infectious diseases hospital when providing care at the municipal level of medical care for the population in the COVID-19 pandemic. *Zdorovye - Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: Problemy i Puti ikh Resheniya*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. 684-691. (In Russ.)
8. Zaytsev A.A. Community-acquired pneumonia: diagnosis, treatment, and vaccination opportunities in the context of the COVID-19 pandemic. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2020, no. 1, pp. 14-20. (In Russ.)
9. Lebedeva I.B., Osintseva I.Yu., Bondarenko T.E., Pyanzova T.V., Brusina E.B. COVID-19 in patients with tuberculosis: epidemiological and clinical features. *Fundamentalnaya i Klinicheskaya Meditsina*, 2021, vol. 6, no. 3, pp. 71-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>.
10. Chocron R., Galand V., Cellier J. et al. Critical COVID-19 France Investigators. Anticoagulation before hospitalization is a potential protective factor for COVID-19: Insight from a French multicenter cohort study. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021, vol. 10, no. 8, pp. e018624. doi: 10.1161/JAHA.120.018624.
11. Pinzón M.A., Ortiz S., Holguín H., Betancur J.F., Cardona Arango D., Laniado H., Arias Arias C., Muñoz B., Quiceno J., Jaramillo D., Ramirez Z. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for COVID-19 pneumonia. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, pp. e0252057. doi: 10.1371/journal.pone.0252057.

12. Tadolini M., Codecasa L. R., García-García J. M. et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020.
12. Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M. et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2001398. doi: 10.1183/13993003.01398-2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Шаяхметова Сирина Анваровна
клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: sir289@yandex.ru

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

ГАУЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
420075, г. Казань, пос. Дербышки, ул. Прибольничная, д. 1.

Алексеев Алексей Петрович
главный врач.
Тел.: +7 (843) 239-96-47.
E-mail: Rkpd.Hospital@tatar.ru

Никитин Алексей Викторович
заместитель главного врача по клинико-экспертной
работе.
E-mail: Aleksey.Nikitin@tatar.ru

Галимов Айрат Атласович
заведующий отделением временного инфекционного
госпиталя.
E-mail: Rkpd.Hospital@tatar.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Sirina A. Shayakhmetova
Resident Physician of Phthisiopulmonology Department.
Email: sir289@yandex.ru

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

Republican Clinical TB Dispensary,
1, Pribolnichnaya St., Village of Derbyshki, Kazan, 420075.

Aleksey P. Alekseev
Head Physician.
Phone: +7 (843) 239-96-47.
Email: Rkpd.Hospital@tatar.ru

Aleksey V. Nikitin
Deputy Head Physician
for Clinical and Expert Activities.
Email: Aleksey.Nikitin@tatar.ru

Ayrat A. Galimov
Head of Department
of Temporary Infectious Diseases Hospital.
Email: Rkpd.Hospital@tatar.ru

Поступила 14.04.2022

Submitted as of 14.04.2022



Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области

И. Г. ФЕЛЬКЕР¹, М. В. ВОЛИК², Г. К. ДЖУРАБАЕВА³, Е. И. ГОРДЕЕВА¹

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

²Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, г. Копенгаген, Дания

³Новосибирская региональная общественная организация «Узбекско-Русский национально-культурный центр», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка своевременности и эффективности организации диагностики туберкулеза среди иностранных граждан на территории Новосибирской области в условиях пандемии COVID-19 и связанных с ней ограничительных мер.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описательное когортное исследование, в которое включены иностранные граждане старше 18 лет с установленным диагнозом «туберкулез», выявленные в 2018-2021 гг. Всего в исследование включено 348 человек: 192 пациента, выявленные в 2018-2019 гг., и 156 пациентов – в 2020-2021 гг.

Результаты. Пандемия COVID-19 в краткосрочной перспективе не оказала существенного влияния на организацию выявления туберкулеза у иностранных граждан в Новосибирской области, хотя отмечается значимое увеличение числа несвоевременно выявленных больных с деструкцией. Тем не менее существующий в настоящее время алгоритм диагностики туберкулеза среди иностранных граждан нуждается в значительном совершенствовании. Так, охват периодическими осмотрами касается преимущественно легальных трудовых мигрантов, в то время как нелегально работающие иностранные граждане остаются не охваченными скринингом на туберкулез. При диагностике туберкулеза используется минимальный необходимый набор лабораторных исследований, что не позволяет бактериологически верифицировать диагноз и уточнить спектр чувствительности возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез легких, иностранные граждане, диагностика туберкулеза

Для цитирования: Фелькер И. Г., Волик М. В., Джурбаева Г. К., Гордеева Е. И. Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 18-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-18-24>

Assessment of Timeliness of Tuberculosis Detection among Foreign Citizens in Novosibirsk Oblast

I. G. FELKER¹, M. V. VOLIK², G. K. DZHURABAEVA³, E. I. GORDEEVA¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²World Health Organisation, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

³Novosibirsk Regional Public Organization Uzbek-Russian National Cultural Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: assessment of timeliness and efficiency of organization of TB diagnostics among foreign citizens in Novosibirsk Oblast during the COVID-19 pandemic and related restrictive measures.

Subjects and Methods. A retrospective descriptive cohort study was conducted, it included foreign citizens above 18 years old diagnosed with tuberculosis and detected in 2018-2021. Totally 348 patients were enrolled in the study: 192 patients detected in 2018-2019 and 156 patients detected in 2020-2021.

Results. In the short-term assessment, the COVID-19 pandemic did not have a significant impact on the organization of detection of tuberculosis in foreign citizens in Novosibirsk Oblast, although there is a significant increase in the number of untimely detected patients with destruction. Nevertheless, the currently existing procedure for diagnostics of tuberculosis among foreign citizens requires significant improvement. Thus, coverage with preventive examinations concerns mainly legal labor migrants, while illegally working foreign citizens remain uncovered by screening for tuberculosis. When diagnosing tuberculosis, the minimum required laboratory tests are used which do not allow verifying the diagnosis bacteriologically and assessing drug susceptibility.

Key words: pulmonary tuberculosis, foreign citizens, diagnosis of tuberculosis

For citations: Felker I. G., Volik M. V., Dzhurabaeva G. K., Gordeeva E. I. Assessment of timeliness of tuberculosis detection among foreign citizens in Novosibirsk Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 18-24 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-18-24>

Для корреспонденции:

Фелькер Ирина Геннадьевна
E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

Correspondence:

Irina G. Felker
Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Россия на протяжении последних 10-15 лет является крупным центром международной миграции,

принимая на постоянной или временной основе миллионы иностранных граждан в год. Согласно

данным главного управления МВД по вопросам миграции России, в 2021 г. миграционный поток составил более 13 млн человек, что сопоставимо с уровнем миграции до пандемии COVID-19 [5]. При этом более 90% – это граждане стран Содружества Независимых Государств (СНГ), что составляет более 12 млн человек [4].

Относящаяся к Сибирскому федеральному округу Новосибирская область с населением 2,8 млн человек имеет высокую миграционную привлекательность. На протяжении многих лет г. Новосибирск остается центром, через который проходил основной поток внешней миграции Сибирского федерального округа. В 2019 г. на территорию Новосибирской области въехало более 368 000 иностранных граждан, а на миграционный учет встали более чем 313 000 человек [1]. В 2020 г., несмотря на пандемию COVID-19 и связанные с ней ограничения, миграционный поток оставался значительным, в область въехало 130 000, а в 2021 г. – более 140 000 человек. Основу миграционного потока составляют граждане республик Узбекистан, Таджикистан, Казахстан и Кыргызстан.

Являясь миграционно привлекательным регионом, Новосибирская область в то же время остается субъектом с неблагоприятной эпидемической обстановкой по туберкулезу (ТБ). Так, в 2020 г. заболеваемость ТБ составила 71,7 на 100 000 населения, заболеваемость ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя – 10,5, а сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция – 24,1 на 100 000 населения, что превышает общероссийские показатели в 1,8-2,0 раза [9]. Согласно имеющимся немногочисленным данным литературы о заболеваемости ТБ иностранных граждан в России, этот показатель в 2013 г. составлял 163,2 на 100 000 обследованных [2], а в 2019 г. варьировал в зависимости от методики расчета и от региона в диапазоне 0-8,2 на 100 000 населения [10], что не позволяет однозначно трактовать представленные данные и свидетельствует о необходимости изучения данного вопроса.

Важными элементами государственной миграционной политики России является создание условий для адаптации и интеграции иностранных граждан, в данном контексте обеспечение доступности своевременного выявления и лечения ТБ является одним из наиболее важных приоритетов [8].

Цель исследования: оценка своевременности и эффективности организации диагностики ТБ среди иностранных граждан на территории Новосибирской области в условиях пандемии COVID-19 и связанных с ней ограничительных мер.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «Новосибирский областной клинический противотуберкулезный диспансер» проведено ретроспективное описательное когортное исследование, в которое включены иностранные

граждане старше 18 лет с установленным диагнозом «туберкулез», выявленные в 2018-2021 годах. Всего в исследование включено 348 человек: 192 пациента, выявленных в 2018-2019 гг., и 156 пациентов – в 2020-2021 гг. Статистический анализ данных проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 23. Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона, при необходимости (число наблюдений 10 и ниже в сравниваемых группах) с поправкой Йетса (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Согласно полученным данным, среди всех иностранных граждан с установленным диагнозом «туберкулез», наибольшая доля приходится на граждан Узбекистана и Таджикистана (129/348 (37,1%) и 128/348 (36,8%) соответственно), значительно меньше доля прибывших из Азербайджана – 37/348 (10,8%), Кыргызстана и других стран. Такое распределение частично объясняется структурой миграционного потока в Новосибирской области (около 25% иностранных граждан, въезжающих с целью работы, прибывают из Узбекистана), частично – эпидемической ситуацией по ТБ в стране исхода. Согласно данным Глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ТБ, в 2020 г. заболеваемость ТБ в Таджикистане составила 84 на 100 000 населения, в Узбекистане – 66 на 100 000 населения [13]. Сравнивая данные за периоды 2018-2019 и 2020-2021 гг., можно отметить уменьшение доли пациентов из Узбекистана в 2020-2021 гг. с 79/192 (41,1%) до 50/156 (32,1%) и увеличение доли пациентов из Кыргызстана с 14/192 (7,3%) до 16/156 (10,3%), Азербайджана с 18/192 (9,4%) до 19/156 (12,2%) и Казахстана с 3/192 (1,6%) до 8/156 (5,1%). Большинство пациентов были мужчинами 279/348 (80,2%), молодого возраста 256/348 (73,5%), что отражает закономерности трудовой миграции из центрально-азиатских стран, а также согласуется с демографическими характеристиками распространения ТБ в популяции: две трети заболевших ТБ – мужчины трудоспособного возраста.

Почти все пациенты в обоих изучаемых периодах были выявлены в ходе прохождения периодического осмотра с целью получения трудового патента (187/192 (97,4%) и 150/156 (96,2%) соответственно). В течение обоих временных интервалов преобладали впервые выявленные пациенты (185/192 (96,4%) и 134/156 (85,9%) соответственно), однако при сравнении установлено, что в 2018-2019 гг. чаще, чем в 2020-2021 гг., регистрировались впервые выявленные пациенты ($\chi^2 < 0,001$) и реже – пациенты с рецидивом ($\chi^2 = 0,003$) (табл.).

В структуре клинических форм преобладали пациенты с инфильтративным и очаговым ТБ

Таблица. Клинические формы ТБ среди иностранных граждан в Новосибирской области в 2018-2019 и 2020-2021 гг.
Table. Clinical forms of tuberculosis among foreign citizens in Novosibirsk Oblast in 2018-2019 and 2020-2021

Тип пациента	2018-2019 гг.		2020-2021 гг.		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Впервые выявленные	185	96,4	134	85,9	< 0,001
Рецидив	3	1,6	13	8,3	0,003
Хроническое течение	0	0	1	0,7	0,268
Нет данных	4	2,0	8	5,1	0,122
Итого	192	100,0	156	100,0	

(рис. 1). При этом в группе пациентов 2020-2021 гг. больные с инфильтративной формой регистрировались значимо реже, чем в группе 2018-2019 гг. (121/192 (63%) и 79/156 (50,6%), $\chi^2 = 0,021$), по остальным клиническим формам различия между группами были не достоверны.

В 2018-2019 гг. рентгенологически объем поражения легочной ткани «доля и более» был зарегистрирован у 36/192 (18,8%) иностранных пациентов, при этом у 22/192 (11,5%) отмечались участки деструкции легочной ткани (рис. 2). В 2020-2021 гг. распространенные процессы регистрировались у 33/156 (21,2%) пациентов, а участки деструкции –

у 40/156 (25,6%) ($p_{\chi^2} < 0,001$) (рис. 3). В связи с этим можно предположить, что обращение за медицинской помощью в условиях пандемии было более поздним, поскольку произошло увеличение доли пациентов с распространенными деструктивными формами ТБ легких.

Анализ первичной медицинской документации иностранных граждан на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический противотуберкулезный диспансер» показал, что собрать полные клинические данные о течении туберкулезного процесса крайне затруднительно. В связи с этим мы не смогли оценить частоту бактериовыделителей и

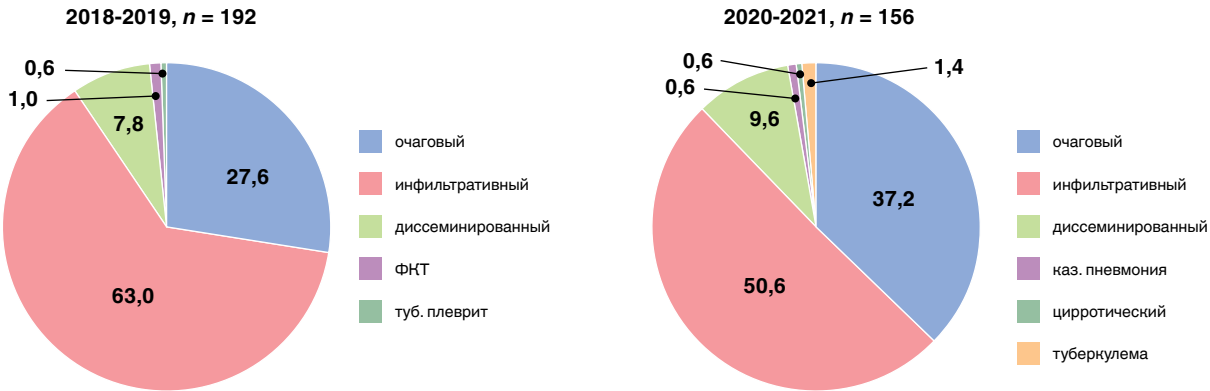


Рис. 1. Клинические формы ТБ легких у иностранных граждан в Новосибирской области в 2018-2019 гг. и в 2020-2021 гг. (%)

Fig. 1. Clinical forms of pulmonary tuberculosis in foreign citizens in Novosibirsk Oblast in 2018-2019 and 2020-2021 (%)

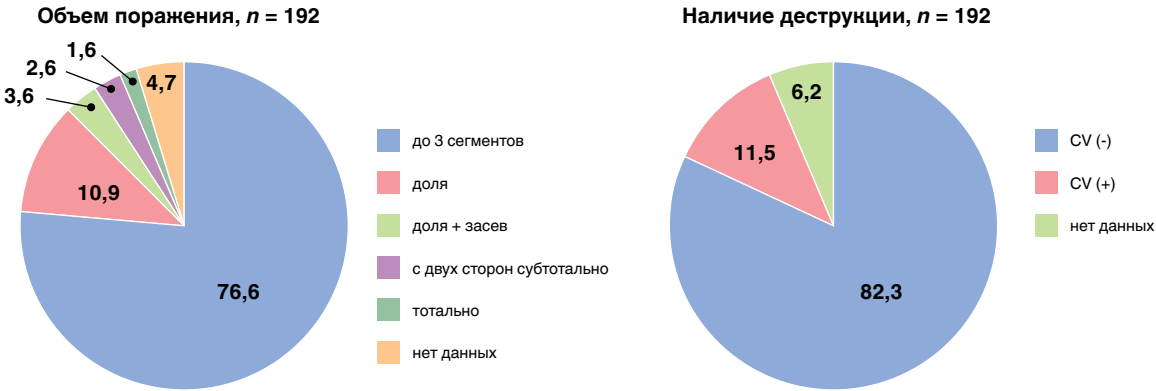


Рис. 2. Клинические характеристики туберкулезного процесса у иностранных граждан в Новосибирской области в 2018-2019 гг. (%)

Fig. 2. Clinical characteristics of the tuberculosis disease in foreign citizens in Novosibirsk Oblast in 2018-2019 (%)

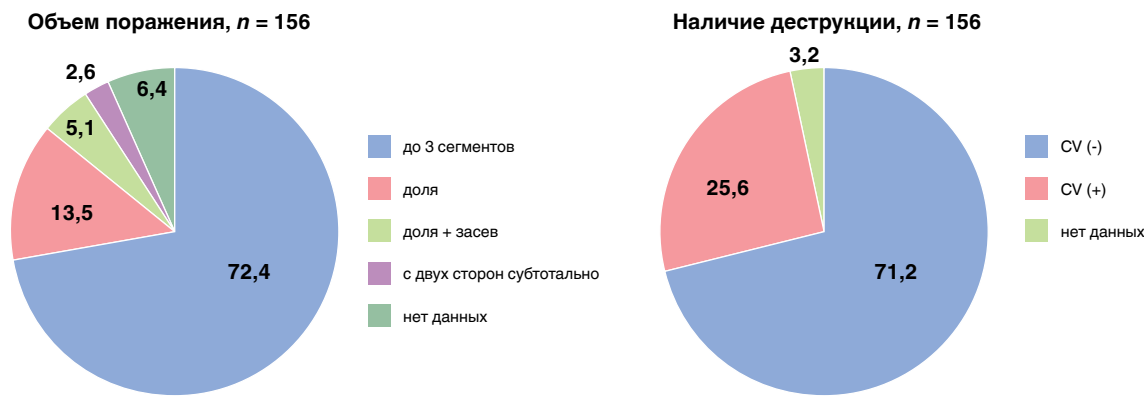


Рис. 3. Клинические характеристики туберкулезного процесса у иностранных граждан в Новосибирской области в 2020-2021 гг. (%)

Fig. 3. Clinical characteristics of the tuberculosis disease in foreign citizens in Novosibirsk Oblast in 2020-2021 (%)

спектр лекарственной устойчивости среди больных ТБ иностранных граждан.

В результате анализа данных о лечении иностранных граждан выявили, что более чем у 60% больных как до, так и во время пандемии в амбулаторных картах отсутствует информация о режимах химиотерапии (ХТ). У остальных пациентов имеются данные о назначении 1-го или 3-го режима ХТ в соответствии со стандартом лечения лекарственно-чувствительного ТБ. Только 2 пациентам за весь период наблюдения было назначено лечение по 4-му или 5-му режиму ХТ в связи с выявленной МЛУ возбудителя.

В итоге сравнения алгоритма организации выявления ТБ у иностранных граждан в Новосибирской области до и во время пандемии мы пришли к заключению, что он остался прежним и пандемия не оказала существенного влияния, хотя некоторые факты свидетельствуют об утяжелении клинической структуры выявляемого ТБ. Необходимо отметить, что алгоритм организации выявления и лечения ТБ работает только в случае легального осуществления трудовой деятельности иностранным гражданином на территории России. Значительная часть иностранных граждан не встают на миграционный учет и не оформляют патенты на работу, в связи с чем не проходят рентгенологического обследования по приезду в Россию. Экстренная и скорая медицинская помощь иностранным гражданам оказывается бесплатно, а плановая – либо в рамках полиса добровольного медицинского страхования, либо по договору оказания платных медицинских услуг. С 29 декабря 2021 г. вступили в силу Федеральный закон от 01.07.2021 г. № 274-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» и Федеральный закон «О государственной дактилоскопической регистрации в Российской Федерации», в соответствии с которыми медосмотр стал обязательным для всех иностранных граждан, въезжающих в Россию на срок более 90 сут или для работы. В связи с этим можно прогнозировать

увеличение числа выявленных случаев ТБ среди иностранных граждан в 2022 г.

В настоящее время на этапе диагностики ТБ иностранные граждане оплачивают минимальный необходимый набор лабораторных исследований. В единичных случаях используются молекулярно-генетические тесты, выполняются посевы на жидкие питательные среды и тест на лекарственную чувствительность *M. tuberculosis*. В связи с этим бактериологическое подтверждение диагноза имеет место лишь в незначительном проценте случаев. В связи с отсутствием данных о лекарственной устойчивости возбудителя лечение назначается эмпирически, что с высокой степенью вероятности ведет к развитию лекарственной устойчивости и снижает эффективность противотуберкулезной терапии. Однако оценить эффективность лечения и частоту ранних рецидивов у иностранных граждан в рамках данного исследования не представлялось возможным.

Если пациент прервал терапию или покинул страну, нет возможности каким-либо образом отследить результат лечения, как и нет механизмов получения медицинской информации о предыдущем курсе противотуберкулезной терапии в случае, если у пациента регистрируется рецидив в период пребывания в России.

Заключение

Несмотря на тот факт, что проблема ТБ среди мигрантов является чрезвычайно актуальной как для отдельных субъектов Российской Федерации, так и в целом для страны, исследований, посвященных оценке клинической эффективности противотуберкулезной помощи для этой категории населения, недостаточно. Наше исследование призвано восполнить этот пробел и является первым подобным опытом в Новосибирской области.

На основании проведенного исследования можно сделать заключение о том, что в условиях пандемии COVID-19 произошло утяжеление клинической

структуры ТБ у иностранных граждан в Новосибирской области, что свидетельствует о более позднем обращении за медицинской помощью.

Существующий в настоящее время алгоритм диагностики ТБ среди иностранных граждан, в частности среди трудовых мигрантов, нуждается в совершенствовании. Так, охват периодическими осмотрами касается преимущественно легальных трудовых мигрантов, в то время как нелегально работающие иностранные граждане остаются не охваченными скринингом на ТБ. При диагностике ТБ у мигрантов используется минимальный необходимый набор лабораторных исследований, что не позволяет бактериологически верифицировать диагноз и уточнить спектр чувствительности возбудителя к назначаемым противотуберкулезным препаратам у подавляющего числа таких пациентов. При этом следует ориентироваться на подготовленный Европейским региональным бюро ВОЗ консенсусный документ, посвященный минимальному комплексу мероприятий по трансграничному противотуберкулезному контролю и медицинской помощи [14].

Однако даже при условии значительного улучшения порядка организации выявления ТБ у иностранных граждан существует ряд вопросов, требующих политических, экономических и организационных решений. Одним из механизмов, который мог бы помочь в решении проблемы, является организация медицинского освидетельствования на ТБ потенциальных мигрантов в стране выезда. Введение подобного механизма, с одной стороны, может сократить число больных активным ТБ, прибывающих в Россию, с другой – такая мера будет полезна для самих потенциаль-

ных мигрантов. В случае выявления ТБ на этапе прохождения медицинского освидетельствования они смогут получить лечение на родине быстрее и при более низких финансовых затратах. Опыт проведения медицинских периодических осмотров мигрантов в странах выезда имеют государства Персидского залива, а также Тайвань и страны, имеющие активные миграционные программы, такие как Австралия, Канада, Новая Зеландия, США и Великобритания [12, 15]. Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что при периодических обследованиях на ТБ в странах выезда выявляемость заболевания в несколько раз превышает ту, что фиксируется внутри страны [11].

Новосибирской области, как и стране, необходима улучшенная система регистрации ТБ у иностранных граждан, которая бы учитывала их потребности и включала межведомственное взаимодействие Главного управления МВД по вопросам миграции, Роспотребнадзора, медицинских организаций, проводящих освидетельствование иностранных граждан и противотуберкулезных учреждений. Кроме того, существует необходимость в передаче информации о мигрантах с ТБ во время транзита, в стране пребывания и по возвращении.

При этом чрезвычайно важным вопросом является определение финансовых механизмов, обеспечивающих лечение ТБ среди иностранных граждан. Эти вопросы ранее изучались [3, 6, 7] и должны быть решены наряду с совершенствованием алгоритмов диагностики и лечения. Эффективная борьба с трансграничным распространением ТБ возможна только при наличии двустороннего взаимодействия между миграционными, медицинскими и социальными службами России и другими странами.

Данное исследование проводилось при финансовой поддержке СПТБ (Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней), спонсорами которой выступают ЮНИСЕФ, ПРООН, Всемирный банк и ВОЗ

This study was sponsored by the SPTB (Special Program for Research and Training in Tropical Diseases) and co-sponsored by UNICEF, UNDP, World Bank, and WHO

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. В Управлении по вопросам миграции ГУ МВД России по Новосибирской области прошла пресс-конференция по итогам 2019 года. [Электронный ресурс]. – URL.: <https://54.xn--b1aew.xn--p1ai/news/item/19430268>. (Дата обращения 01.04.2022 г.).
2. Демикхова О. В., Нечаева О. Б. Вопросы доступа мигрантов к мероприятиям по раннему выявлению, диагностике, профилактике и лечению туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в странах СНГ (аналитический обзор). – М., 2016. – 66 с. [Электронный ресурс]. – URL.: <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/migranty.pdf>. (Дата обращения 01.04.2022 г.).
3. Мухарьямова Л. М., Кузнецова И. Б., Вафина Г. Г. Больной, пациент, клиент: позиции трудового мигранта в российской системе здравоохранения (на

REFERENCES

1. V Upravlenii po voprosam migratsii GU MVD Rossii po Novosibirskoy oblasti proshla press-konferentsiya po itogam 2019 goda. [A press conference on the results of 2019 was held at Migration Department of Main Directorate of Ministry of Internal Affairs of Russia for Novosibirsk Oblast]. (Epub.). Available: <https://54.xn--b1aew.xn--p1ai/news/item/19430268>. (Accessed 01.04.2022).
2. Demikhova O.V., Nechaeva O.B. Voprosy dostupa migrantov k meropriyatiyam po rannemu vyavleniyu, diagnostike, profilaktike i lecheniyu tuberkuleza i tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infektsiyey, v stranakh SNG (analiticheskiy obzor). [Access of migrants to early detection, diagnosis, prevention and treatment of tuberculosis and TB/HIV co-infection (analytical review)]. Moscow, 2016, 66 p. (Epub.). Available: <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/migranty.pdf>. (Accessed 01.04.2022).
3. Mukharyamova L.M., Kuznetsova I.B., Vafina G.G. The sick, patient, and client: positions of a labor migrant in the Russian Healthcare System (on the example

- примере Республики Татарстан) // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 43-49.
4. Отдельные показатели миграционной ситуации в Российской Федерации за январь – декабрь 2021 г. с распределением по странам и регионам. [Электронный ресурс]. – URL.: <https://xn--b1aew.xn--p1ai/dejatelnost/statistics/migracionnaya/item/28104344>. (Дата обращения 01.04.2022 г.).
 5. Сводка основных показателей деятельности по миграционной ситуации в Российской Федерации за январь – декабрь 2021 года. [Электронный ресурс]. – URL.: <https://xn--b1aew.xn--p1ai/dejatelnost/statistics/migracionnaya/item/28104434/>. (Дата обращения 01.04.2022 г.).
 6. Сергеев Б. И., Казанец И. Э. Проведение осмотра на туберкулез среди потенциальных трудовых мигрантов в стране выезда: оценка возможностей // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 51-56.
 7. Сергеев Б. И., Казанец И. Э., Мухамадиев Д. М. Лечение туберкулеза среди трудовых мигрантов: предложения по созданию альтернативного финансово-организационного механизма // Здравоохранение Российской Федерации. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 126-132.
 8. Указ Президента РФ «О Концепции государственной миграционной политики Российской Федерации на 2019-2025 годы» от 31.10.2018 г.
 9. Филиппова О. П., Павленок И. В., Гордеева Е. И., Нарышкина С. Л., Смолина Е. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы), Новосибирск, 2021. – 104 с. [Электронный ресурс]. – URL.: <https://drive.google.com/file/d/1OqfpNVJymTELEbaxgrv4vTsN037R8KAs/view>. (Дата обращения 01.04.2022 г.).
 10. Цыбикова Э. Б., Гадирова М. Э., Мидоренко Д. А. Заболеваемость туберкулезом среди трудовых мигрантов в России // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 35-41.
 11. Alvarez G. G., Gushulak B., Rumman K. A., Alpeter E., Chemtob D., Douglas P., Erkens C., Helbling P., Hamilton I., Jones J., Matteelli A., Paty M. C., Posey D. L., Sagebiel D., Slump E., Tegnell A., Valin E. R., Winje B. A., Ellis E. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates // BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11, № 3. DOI: 10.1186/1471-2334-11-3.
 12. Alzahrani A. J., Obeid O. E., Al-Ali A., Imamwardi B. Detection of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus in expatriates in Saudi Arabia by antigen-antibody combination assays // J. Infect. Dev. Countries. – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 235-238.
 13. Global Tuberculosis Report 2021 / Geneva: WHO, 2021. – 43 p. – ISBN: 978-92-4-003702-1.
 14. Hargreaves S., Rustage K., Nellums L.B., Powis J., Milburn J., Severoni S., Dara M., Puthooppambal S. J., Friedland J. S. What constitutes an effective and efficient package of services for the prevention, diagnosis, treatment and care of tuberculosis among refugees and migrants in the WHO European Region? (Health Evidence Network (HEN) synthesis report 56), WHO Regional Office for Europe, 2018. – 60 p. – URL.: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/371145/who-hen-report-56.pdf. (Accessed 1 April, 2022).
 15. Wickramage K., Mosca D. Can migration health assessments become a mechanism for global public health good? // Int. J. Environ. Res. Publ. Hlth. – 2014. – Vol. 11, № 10. – P. 9954-9963.
 - of the Republic of Tatarstan). *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 1, pp. 43-49. (In Russ.)
 4. *Otdelnyye pokazateli migratsionnoy situatsii v Rossiyskoy Federatsii za yanvar – dekabr 2021 g. s raspredeleniyem po stranam i regionam*. [Selected rates of the migration situation in the Russian Federation for January-December 2021 with distribution by country and region]. (Epub.), Available: <https://xn--b1aew.xn--p1ai/dejatelnost/statistics/migracionnaya/item/28104344>. (Accessed 01.04.2022).
 5. *Svodka osnovnykh pokazateley deyatelnosti po migratsionnoy situatsii v Rossiyskoy Federatsii za yanvar – dekabr 2021 goda*. [Summary of key performance rates on the migration situation in the Russian Federation for January-December 2021]. (Epub.), Available: <https://xn--b1aew.xn--p1ai/dejatelnost/statistics/migracionnaya/item/28104434/>. (Accessed 01.04.2022).
 6. Sergeev B.I., Kazanets I.E. Screening for tuberculosis among potential labor migrants in the country of departure: assessment of possibilities. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2017, vol. 61, no. 1, pp. 51-56. (In Russ.)
 7. Sergeev B.I., Kazanets I.E., Mukhamadiev D.M. Treatment of tuberculosis among labor migrants: proposed alternative financial and organizational mechanisms. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2016, vol. 60, no. 3, pp. 126-132. (In Russ.)
 8. Decree of the RF President On the Concept of the State Migration Policy of the Russian Federation for 2019-2025 dated October 31, 2018. (In Russ.)
 9. Filippova O.P., Pavlenok I.V., Gordeeva E.I., Naryshkina S.L., Smolina E.A. *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, 2021, 104 p. (Epub). Available: <https://drive.google.com/file/d/1OqfpNVJymTELEbaxgrv4vTsN037R8KAs/view>. (Accessed 01.04.2022).
 10. Tsybikova E.B., Gadirova M.E., Midorenko D.A. Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 35-41. (In Russ.)
 11. Alvarez G.G., Gushulak B., Rumman K.A., Alpeter E., Chemtob D., Douglas P., Erkens C., Helbling P., Hamilton I., Jones J., Matteelli A., Paty M.C., Posey D.L., Sagebiel D., Slump E., Tegnell A., Valin E.R., Winje B.A., Ellis E. A comparative examination of tuberculosis immigration medical screening programs from selected countries with high immigration and low tuberculosis incidence rates. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, no. 3. doi: 10.1186/1471-2334-11-3.
 12. Alzahrani A.J., Obeid O.E., Al-Ali A., Imamwardi B. Detection of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus in expatriates in Saudi Arabia by antigen-antibody combination assays. *J. Infect. Dev. Countries*, 2009, vol. 3, no. 3, pp. 235-238.
 13. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva, WHO, 2021, 43 p. ISBN: 978-92-4-003702-1.
 14. Hargreaves S., Rustage K., Nellums L.B., Powis J., Milburn J., Severoni S., Dara M., Puthooppambal S.J., Friedland J.S. What constitutes an effective and efficient package of services for the prevention, diagnosis, treatment and care of tuberculosis among refugees and migrants in the WHO European Region? (Health Evidence Network (HEN) synthesis report 56), WHO Regional Office for Europe, 2018, 60 p. Available: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/371145/who-hen-report-56.pdf. (Accessed April 1, 2022).
 15. Wickramage K., Mosca D. Can migration health assessments become a mechanism for global public health good? *Int. J. Environ. Res. Publ. Hlth*, 2014, vol. 11, no. 10, pp. 9954-9963.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Фелькер Ирина Геннадьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
научно-организационного отдела.

Тел.: 8 (383) 203-78-25.

E-mail: felkeririna.nniit@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Irina G. Felker

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Reporting
and Statistics Department.

Phone: +7 (383) 203-78-25.

Email: felkeririna.nniit@gmail.com

Гордеева Елизавета Игоревна

младший научный сотрудник научно-организационного отдела.

Тел.: 8 (383) 203-78-25.

E-mail: lizaveta0852@gmail.com

Волик Михаил Вадимович

Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, консультант Объединенной программы по инфекционным заболеваниям.

UN City, Marmorvej 51. DK-2100 Copenhagen. Denmark.

E-mail: volikm@who.int

Джурабаева Гулнора Кахрамановна

Новосибирская региональная общественная организация «Узбекско-Русский национально-культурный центр», кандидат экономических наук, доцент, глава.

630124, г. Новосибирск, Гусинобродское шоссе, д. 11, к. 9.

E-mail: djurabaeva.gulnara@yandex.ru

Elizaveta I. Gordeeva

Junior Researcher of Reporting and Statistics Department.

Phone: +7 (383) 203-78-25.

Email: lizaveta0852@gmail.com

Mikhail V. Volik

World Health Organisation, Regional Office for Europe, Consultant for the United Program on Infectious Diseases.

UN City, Marmorvej 51. DK-2100 Copenhagen. Denmark.

Email: volikm@who.int

Gulnora K. Dzhurabaeva

Novosibirsk Regional Public Organization Uzbek-Russian National Cultural Center,

Doctor of Economic Sciences, Associate Professor, Head.

11, Apt. 9, Gusinobrodskoye Rd, Novosibirsk, 630124.

Email: djurabaeva.gulnara@yandex.ru

Поступила 2.04.2022

Submitted as of 02.04.2022

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



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



Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом

М. А. АЛЫМЕНКО¹, Р. Ш. ВАЛИЕВ¹, Н. Р. ВАЛИЕВ¹, А. В. ПОЛОНИКОВ², И. Н. ТРАГИРА³, Н. В. ШЕЕНКОВ⁴

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, РФ

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н. Ф. Гамалеи», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABCB1*, *GSTM1*, *GSTT1*) и цитокинов (*IL1B*, *IL-4*, *IL-10*, *TNF*) с развитием деструкции легочной ткани у больных туберкулезом легких.

Материал и методы. Обследована гомогенная по этническому составу популяционная выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, с впервые выявленным туберкулезом легких.

Результаты. Впервые выявленный туберкулез легких с отсутствием деструктивных изменений в легких в 89,5% ассоциировался с генотипом EE гена *GSTM1* ($p < 0,0001$), в то время как генотип DD гена *GSTM1* в 56,1% случаев ($p < 0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких; доминантный генотип GG гена *TNF-α* в 93,3% ($p = 0,027$) ассоциировался с формированием деструктивных изменений в легких, рецессивный генотип GA гена *TNF-α* в 71,9% ассоциировался с отсутствием деструктивных изменений в легочной ткани ($p = 0,027$).

Ключевые слова: туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, аллельный полиморфизм генов, фактор некроза опухоли-альфа, деструкция легочной ткани

Для цитирования: Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А. В., Трагира И. Н., Шеенков Н. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 25-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30>

Association of Polymorphic Gene Variants of Xenobiotic Biotransformation Enzymes with Lung Tissue Destruction in Tuberculosis Patients

M. A. ALYMENKO¹, R. SH. VALIEV¹, N. R. VALIEV¹, A. V. POLONIKOV², I. N. TRAGIRA³, N. V. SHEENKOV⁴

¹Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

²Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to investigate the association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABCB1*, *GSTM1*, *GSTT1*) and cytokines (*IL1B*, *IL-4*, *IL-10*, *TNF*) with lung tissue destruction in pulmonary tuberculosis patients.

Subjects and Methods. An ethnically homogeneous population sample of unrelated individuals of Slavic nationalities (mainly Russians) living in Kursk Oblast suffering from new pulmonary tuberculosis was examined.

Results. New pulmonary tuberculosis with no destructive changes in the lungs was associated with the EE genotype of the *GSTM1* gene ($p < 0.0001$) in 89.5%, while the DD genotype of the *GSTM1* gene ($p < 0.0001$) was associated with the presence of destructive changes in the lungs in 56.1% of cases; the dominant GG genotype of the *TNF-α* gene was associated with destructive changes in the lungs in 93.3% ($p = 0.027$), and the recessive GA genotype of the *TNF-α* gene was associated with no destructive changes in the lungs in 71.9% ($p = 0.027$).

Key words: pulmonary tuberculosis, xenobiotic biotransformation enzymes, gene allelic polymorphism, tumor necrosis factor-alpha, lung tissue destruction

For citations: Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Polonikov A. V., Tragira I. N., Sheenkov N. V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with lung tissue destruction in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 25-30 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30>

Для корреспонденции:

Алыменко Максим Алексеевич
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Correspondence:

Maksim A. Alymenko
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Туберкулез, как и множество инфекционных болезней, относится к мультифакториальным заболеваниям, являющимся результатом сложного взаимодействия генов с факторами внешней среды. В связи с вышеизложенным одни организмы обладают врожденной устойчивостью к туберкулезной инфекции, тогда как другие подвержены развитию болезни при контакте с ее возбудителем [1, 7].

В настоящее время особую актуальность приобретает исследование системы генов ферментов метаболизма ксенобиотиков (ФБК), поскольку ферментами этой системы осуществляется метаболизм не только большинства разнообразных по химической структуре экзогенных молекул, но и многочисленных эндогенных веществ, например медиаторов воспаления [7, 10].

Генетический контроль экспрессии провоспалительных цитокинов широко изучен. Например, при многих видах патологии рассмотрен полиморфизм фактора некроза опухоли (TNF- α). Исследования, посвященные связи генотипа TNF- α с туберкулезом, дали различные результаты. По данным А. Бикмаевой и др. (2002), полиморфный аллель -308*А значительно чаще встречается среди больных легочным туберкулезом, то есть является фактором риска для данной патологии [2]. Противоположный результат получила другая группа исследователей. По их данным, варианты -238*А и -308*А сами по себе не только не играют никакой роли при развитии туберкулеза, но даже оказывают протективное действие в сочетании с вариантом гена HLA-B17 главного комплекса гистосовместимости первого класса. При исследовании пациентов с инфильтративным туберкулезом легких коллектив авторов выявил прямую связь между клинической и иммунологической эффективностью лечения [9].

Факторы некроза опухоли (TNF- α и β) первоначально были исследованы как вещества, которые обладают способностью вызывать некроз опухолевых клеток. Впоследствии стало известно, что TNF- α играет ведущую роль и в противовирусном иммунитете [5, 8].

TNF- α синтезируется в очаге острого воспаления Т- и В-лимфоцитами, НК-клетками, моноцитами/макрофагами. В макрофагах под влиянием TNF- α повышается синтез факторов роста (колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов, колониестимулирующего фактора моноцитов), интерферона- γ , интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-8), простагландинов (PGE2) [4]. Совместно с другими цитокинами TNF- α индуцирует синтез клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы печени белков острой фазы (таких как С-реактивный белок, фибриноген, церулоплазмин и др.). Описанные эффекты TNF- α оказывают защитное действие, так как способствуют фагоцитозу патогенных микро-

организмов активированными нейтрофилами и макрофагами [5, 11].

Для оценки активности воспалительного процесса, прогнозирования его исходов и дифференциальной диагностики ряда вирусных заболеваний предлагается определять провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6) и IFN- γ [3]. Важными преимуществами генной диагностики перед другими методами являются: независимость от физиологического состояния пациента, постоянство в динамике и поэтому однократность выполнения.

Несмотря на имеющиеся многочисленные сведения о роли цитокинов в формировании протективного иммунитета при туберкулезе, прямых данных об их участии в развитии деструкции в легких недостаточно. В работе Н. Р. Gideon, J. Phuah et al. [12] имеется предположение о взаимосвязи клиренса микобактерий с соотношением про- и противовоспалительных интерлейкинов, а также регуляторных Т-клеток. Возможно, что изменение соотношения подобных факторов способно повлиять и на повреждение ткани с последующим образованием каверн. T. Ulfichs, G. A. Kosmiadi et al. [14] указывают, что пенистые макрофаги способны повлиять на процесс деструкции легочной ткани посредством выделения TNF- α . В других работах отмечается косвенное подтверждение участия в этих процессах TNF- α , поскольку наиболее высокий уровень специфически стимулированной продукции данного фактора лимфоцитами обнаружен у больных туберкулезом с наличием полостей распада [3]. Ряд авторов в своих исследованиях приводят данные об участии TNF- α в формировании хронического воспалительного процесса [13].

Для гена TNF- α и его рецепторов, а также гена IL-1 β (интерлейкин-1 бета) известен целый ряд полиморфных вариантов в промоторных и интронных областях, которые ассоциированы с повышенной или пониженной продукцией цитокина, а также с развитием целого ряда инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, ключевую роль в которых играют цитокины [2, 3].

Важным является прояснение ситуации по взаимодействию иммунных и иных механизмов, приводящих к формированию каверн при туберкулезе.

Цель исследования: изучить взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (NAT2, CYP2E1, ABCB1, GSTM1, GSTT1) и цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF) с развитием деструкции легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

Материал и методы

В исследование включено 212 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет, получающих

интенсивную фазу химиотерапии в ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Курск). Преобладали лица мужского пола – 165 (77,8%) человек. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 46,4 года.

Критерии не включения в исследование: тяжелые сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания, ВИЧ-инфекция), которые могли влиять на уровень цитокинов.

Эти 212 пациентов были разделены на группы в зависимости от наличия деструкции легочной ткани. В группу Д+ включено 98 пациентов с деструктивными изменениями в легочной ткани, в группу Д- вошло 114 пациентов без деструкции легочной ткани.

У 82 (38,7%) пациентов туберкулез легких был выявлен флюорографически при периодических осмотрах, а у 130 (61,3%) – при обращении к врачу с жалобами, как правило, респираторного характера.

Для проведения молекулярно-генетической части работы отобраны полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), которые наиболее часто исследовались в мире в качестве ДНК-маркеров в рамках фармакогенетических исследований. При этом отобраны наиболее функционально значимые полиморфные локусы, которые на фенотипическом уровне характеризуются значительными межиндивидуальными различиями в активности или экспрессии ферментов [6].

Генотипирование пациентов с туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием

программных пакетов Statistica 10.0 Neural Nets, MS Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 26.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации аллелей и генотипов изученных ДНК-маркеров с предрасположенностью к туберкулезу легких оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия 2 (df = 1) и отношения шансов (OR).

Результаты исследования

В исследуемой популяции проанализированы ассоциации аллельных вариантов генов ФБК и цитокинов с предрасположенностью к формированию деструкции в легочной ткани у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. В табл. 1 представлены результаты анализа ассоциации генотипов ФБК в группе Д+ и в группе Д-. Исходя из данных табл. 1, отсутствие деструктивных изменений в 89,5% случаев ассоциировалось с генотипом EE гена *GSTM1* ($p < 0,0001$), в то время как генотип DD гена *GSTM1* в 56,1% значимо ($p < 0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких. В ходе проведенного исследования также выявлены другие ассоциации генов ФБК с наличием или отсутствием деструкции в легких, однако данные ассоциации не носили статистически значимый характер (табл. 1).

Исходя из данных табл. 2, доминантный генотип GG гена *TNF- α* в 93,3% значимо ($p = 0,027$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких, в то время как рецессивный генотип GA гена *TNF- α* в 71,9% ($p = 0,027$) ассоциировался с отсутствием деструктивных изменений. В ходе проведенного исследования также выявлены другие ассоциации генов цитокинов с наличием или отсут-

Таблица 1. Ассоциация генотипов ФБК с наличием/отсутствием деструкций в легких у больных туберкулезом легких
Table 1. Association of xenobiotic biotransformation enzymes genotypes with the presence/absence of lung destruction in pulmonary tuberculosis patients

Ген	SNP D	Генотипы	Частоты генотипов, абс. (%)				p-уровень
			группа Д+, n = 98		группа Д-, n = 114		
GSTM1	E/D	EE	43	43,9	102	89,5	< 0,0001
		DD	55	56,1	12	10,5	
GSTT1	E/D	EE	88	89,8	102	89,5	0,94
		DD	10	10,2	12	10,5	
NAT2	590G > A (rs1799930)	GG	43	43,9	49	43,0	0,79
		GA	48	49,0	55	48,2	
		AA	7	7,1	10	8,8	
CYP2E1	9896C > G (rs2070676)	CC	95	96,9	105	92,1	0,22
		CG	3	3,1	9	7,9	
ABCB1	3435T > C (rs1045642)	TT	29	29,6	23	20,2	0,15
		TC	48	49,0	58	50,9	
		CC	21	21,4	33	28,9	

Примечание: жирный шрифт – различия статистически значимы

Таблица 2. Ассоциация генотипов цитокинов с наличием/отсутствием деструкции в легких у больных туберкулезом
Table 2. Association of cytokine genotypes with the presence/absence of lung destruction in pulmonary tuberculosis patients

Ген	SNP D	Генотипы	Частоты генотипов, абс. (%)				p-уровень
			группа Д+, n = 98		группа Д-, n = 114		
IL-1β	-31C > T (rs1143627)	CC	4	16,0	12	37,5	0,07
		CT	20	80,0	19	59,4	
		TT	1	4,0	1	3,1	
IL-4	-589C > T (rs2243250)	CC	13	43,3	8	25	0,81
		CT	17	56,7	24	75	
IL-10	-592C > A (rs1800872)	CC	32	100	28	87,5	0,06
		CA	0	0	4	12,5	
	1082A > G (rs1800896)	AA	1	3,3	1	3,1	0,96
		AG	19	63,3	17	53,1	
		GG	10	33,3	14	43,8	
TNF-α	-308G > A (rs1800629)	GG	28	93,3	9	28,1	0,027
		GA	2	6,7	23	71,9	

ствием деструкции легочной ткани, однако данные ассоциации не носили статистически значимый характер (табл. 2).

Выводы

1. Получены результаты, что впервые выявленный туберкулез легких с отсутствием деструктивных изменений в 89,5% ассоциировался с генотипом EE гена *GSTM1* ($p < 0,0001$), в то время как генотип DD гена *GSTM1* в 56,1% случаев ($p < 0,0001$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких.

2. Доминантный генотип GG гена *TNF-α* в 93,3% значимо ($p = 0,027$) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких, в то время как рецессивный генотип GA гена *TNF-α* в 71,9% ассоциировался ($p = 0,027$) с отсутствием деструктивных изменений.

3. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2*, *CYP2E1*, *ABCB1*, *GSTT1*) и цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-10*) у больных с впервые выявленным туберкулезом легких не ассоциировались с наличием/отсутствием деструктивных изменений в легких.

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. Белушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактическая медицина. – 2019. – № 3. – С. 26-29.

2. Бикмаева А. Р., Валиахметова Д. Х., Хуснутдинова Е. К. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа у больных инфильтративным туберкулезом легких в Башкирии // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 5. – С. 784-787.

3. Бодиенкова Г. М., Титова Ж. В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-4. – С. 616-620. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866>.

4. Коненков В. И., Смольникова М. В. Полиморфизм промоторных регионов генов IL4 и 10 и фактора некроза опухолей α у ВИЧ-инфицированных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002 – Т. 133, № 4. – С. 449-451.

5. Мизиева С. М. Исследование концентрации фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови пациентов с герпетической инфекцией // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 8. – С. 22-24. URL: <https://fundamental research.ru/ru/article/view?id=1977>.

6. Полоников А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.15. – М., 2006. – 442 с.

REFERENCES

1. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2019, no. 3, pp. 26-29. (In Russ.)

2. Bikmaeva A.R., Valiakhmetova D.Kh., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of the gene of tumor necrosis factor alpha in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in Bashkiria. *Molekulyarnaya Biologiya*, 2002, vol. 36, no. 5, pp. 784-787. (In Russ.)

3. Bodienkova G.M., Titova Zh.V. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the formation of pathology (review). *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*, 2015, no. 1-4, pp. 616-620. (In Russ.) Available: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866>.

4. Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Polymorphism of the promoter regions of the IL4 and 10 genes and tumor necrosis factor α in HIV-infected people. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2002, vol. 133, no. 4, pp. 449-451. (In Russ.)

5. Mizieva S.M. The investigation of blood concentration of the tumor necrosis factors alpha of patients with herpes infections. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2009, no. 8, pp. 22-24. (In Russ.) Available: <https://fundamental research.ru/ru/article/view?id=1977>.

6. Polonikov A.V. *Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i ikh kompleksnoye vliyaniye na predispozitsionnost k multifaktorialnym zabolevaniyam*. Diss. dokt. med. nauk. [Polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzyme and their complex effect on predisposition to multifactorial diseases. Doct. Diss.]. 03.00.15. Moscow, 2006, 442 p.

7. Пузырев В. П., Фрейдin М. Б., Кучер А. Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
8. Сартаева Г. Ш., Исаева А. Г., Рахышева А. А. Особая роль фактора некроза опухоли-альфа в противотуберкулезном ответе (литературный обзор) // Вестник КазНМУ. – № 4. – 2018. – С. 69-73.
9. Эльварадж П., Срир А. М. У., Матан Куриан С., Рита А. М., Нарайянан П. Р. Умору фактор некроза альфа (-238 и -308 и бета полиморфизм генов при гаплотипии туберкулеза у больных туберкулезом сгенами HLA-A, B и DR // Туберкулез (Edinb). – 2001, 11. – Т. 81, № 5-6. – С. 335-341.
10. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2012. – № 44. – P. 257-265.
11. Dannenberg A. M. Roles of cytotoxicdelayed-typehypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis // Immunobiology. – 1994. – № 191(4-5). – P. 461-473. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80452-3.
12. Gideon H. P., Phuah J., Myers A. J. et al. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization // PLoS Pathog. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. e1004603.
13. Hunter R. L., Jagannath C., Actor J. K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice:contradiction of long-held beliefs // Tuberculosis (Edinb). – 2007. – Vol. 87, № 4. – 267-278. doi: 10.1016/j.tube.2006.11.003.
14. Ulfichs T., Kosmiadi G. A., Trusov V., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V., Gushina N., Kaufmann S. H. Human tuberculosis granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung // J. Pathol. – 2004. – № 204. – P. 217-228. doi: 10.1002/path.1628.
7. Puzyrev V.P., Freydin M.B., Kucher A.N. *Geneticheskoye raznoobraziye narodonaseleniya i bolezni cheloveka*. [Genetic diversity of the population and human diseases]. Tomsk, Pechatnaya Manufaktura Publ., 2007, 320 p.
8. Sartaeva G.Sh., Isaeva A.G., Rakhysheva A.A. The special role of tumor necrosis factor-alpha in the anti-tuberculosis response (literature review). *Vestnik KazNMU*, no. 4, 2018, pp. 69-73. (In Russ.)
9. Selvarajf S.P., Sriram A.M.U., Mathan Kurian S., Reetha A.M., Narayanan P.R. Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. *Tuberculosis (Edinb)*, 2001, vol. 81, no. 5-6, pp. 335-341.
10. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2012, no. 44, pp. 257-265.
11. Dannenberg A.M. Roles of cytotoxicdelayed-typehypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunobiology*, 1994, no. 191 (4-5), pp. 461-473. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80452-3.
12. Gideon H.P., Phuah J., Myers A.J. et al. Variability in tuberculosis granuloma T cell responses exists, but a balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with sterilization. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 1, pp. e1004603.
13. Hunter R.L., Jagannath C., Actor J.K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice:contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2007, vol. 87, no. 4, 267-278. doi: 10.1016/j.tube.2006.11.003.
14. Ulfichs T., Kosmiadi G.A., Trusov V., Jörg S., Pradl L., Titukhina M., Mishenko V., Gushina N., Kaufmann S.H. Human tuberculosis granulomas induce peripheral lymphoid follicle-like structures to orchestrate local host defence in the lung. *J. Pathol.*, 2004, no. 204, pp. 217-228. doi: 10.1002/path.1628.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

Алыменко Максим Алексеевич

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Валиев Равиль Шамилович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, главный
фтизиатр Приволжского федерального округа,
заслуженный врач России и Республики Татарстан.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Валиев Наиль Равильевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Полоников Алексей Валерьевич

НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский
университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.
E-mail: polonikov@rambler.ru

Трагира Ирина Николаевна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education,
11, Mushtari St., Kazan, 420012

Maksim A. Alymenko

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Ravil Sh. Valiev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthysiology and Pulmonology Department,
Chief Phthysilogist of Volga Federal District,
Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan.
Email: ravil.valiev@tatar.ru

Nail R. Valiev

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthysiology and Pulmonology Department.
Email: ravil.valiev@tatar.ru

Aleksey V. Polonikov

Research Institute of Genetic
and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director.
3, Karla Marksa St., Kursk, 305000.
Email: polonikov@rambler.ru

Irina N. Tragira

National Medical Research Center of Phthysiopulmonology and
Infectious Diseases,

болезней» МЗ РФ,
главный инфекционист ЦФО,
руководитель Центра общей инфектологии.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 681-11-66.
E-mail: habicheva72@mail.ru

Шеенков Николай Вадимович
ФГБУ «Национальный исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии им. почетного
акад. Н. Ф. Гамалеи»,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 25.
E-mail: sheenkovn@rambler.ru

Chief Infectious Diseases Doctor
of the Central Federal District, Head of General Infectology
Center,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 681-11-66.
Email: habicheva72@mail.ru

Nikolay V. Sheenkov
The Gamaleya National Center of Epidemiology
and Microbiology,
Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher.
25, Gamaleya St., Moscow, 123098.
Email: sheenkovn@rambler.ru

Поступила 02.02.2022

Submitted as of 02.02.2022



Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза

О. Д. БАРОНОВА^{1,2}, В. А. АКСЕНОВА^{3,4}, Е. Ф. ЛУГИНОВА^{5,6}, Е. Н. ДОЛЖЕНКО⁷

¹ТБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

²ФГБОУВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь, РФ

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁵ТБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», г. Якутск, РФ

⁶ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, РФ

⁷ТБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией при использовании различных схем противотуберкулезных препаратов и оценить риск развития нежелательных явлений при них.

Материалы и методы. В проспективное исследование взято 117 детей 2-17 лет с латентной туберкулезной инфекцией [положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)], которым проведено превентивное лечение схемой, включающей изониазид и рифапентин. В группу сравнения включено 84 ребенка, получавших схему изониазид и рифампицин.

Результаты. По безопасности и эффективности схем химиотерапии в проведенном исследовании наилучшие результаты получены при использовании схемы изониазид и рифапентин: переносимость терапии была удовлетворительная, гепатотоксические реакции зарегистрированы у 1,7% детей.

При проведении полного курса превентивного лечения через 24 мес. наблюдения зарегистрировано статистически значимое снижение доли гиперергических тестов при кожной пробе с АТР с 44 (41,9%) до 0 (0%) χ^2 МакНемар 43,00; $p < 0,01$, конверсия положительной пробы с АТР в отрицательную у 18,1% детей.

Ключевые слова: дети, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, превентивное лечение

Для цитирования: Баронова О. Д., Аксенова В. А., Лугинова Е. Ф., Долженко Е. Н. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 31-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-31-36>

The Use of Rifapentine for Preventive Chemotherapy in Children from Risk Groups of Developing Tuberculosis

O. D. BARONOVA^{1,2}, V. A. AKSENOVA^{3,4}, E. F. LUGINOVA^{5,6}, E. N. DOLZHENKO⁷

¹Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵E. N. Andreev Scientific Practical Phthisiology Center of Sakha Republic, Yakutsk, Russia

⁶M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

⁷Ryazan Regional Clinical TB Dispensary, Ryazan, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare efficacy of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection using various regimens of anti-tuberculosis drugs and assess the risk of adverse events to these drugs.

Subjects and Methods. 117 children of 2-17 years old with latent tuberculosis infection [a positive result of the test with tuberculous recombinant allergen (TRA)] were enrolled in the prospective study. They received preventive treatment with the regimen containing isoniazid and rifapentine. The comparison group included 84 children who received isoniazid and rifampicin.

Results. In terms of safety and efficacy of chemotherapy regimens in the study, the best results were obtained when using the regimen containing isoniazid and rifapentine: the therapy was well tolerated, hepatotoxic reactions were registered in 1.7% of children.

After a full course of preventive treatment in 24 months of follow-up, there was a statistically significant decrease in the proportion of hyperergic results of the skit test with TRA from 44 (41.9%) to 0 (0%) χ^2 McNemar 43.00; $p < 0.01$; and conversion of the TRA test result from positive to negative was observed in 18.1% of children.

Key words: children, tuberculosis, latent tuberculosis infection, preventive treatment

For citations: Baronova O. D., Aksenova V. A., Luginova E. F., Dolzhenko E. N. The use of rifapentine for preventive chemotherapy in children from risk groups of developing tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 31-36 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-31-36>

Для корреспонденции:
Баронова Ольга Дмитриевна
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Correspondence:
Olga D. Baronova
Email: baronova_stav@mail.ru

В Российской Федерации в последние годы отмечено улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу среди всех возрастных групп, в том числе среди детского населения. За 10 лет наблюдения показатель заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет снизился на 61,5% (с 16,1 в 2011 г. до 6,2 на 100 000 населения в 2020 г.). Заболеваемость подростков снизилась на 59,7% (с 31,5 в 2011 г. до 12,7 на 100 000 населения в 2020 г.). В ряде исследований приводятся данные, свидетельствующие об уменьшении числа очагов туберкулеза с бактериовыделением и снижении численности групп риска развития туберкулеза среди детского населения [2, 8].

Для дальнейшего улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу необходимо организовать не только выявление новых случаев заболевания и их излечение, но и своевременное выявление лиц с латентной туберкулезной инфекцией и проведение эффективного превентивного лечения (ПЛ) в соответствии с нормативными документами [1, 7, 10, 14].

В Российской Федерации превентивная химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП) используется в клинической практике с 1962 г. До настоящего времени сохраняются противоречивые взгляды на вопросы организации ПЛ, обязательности его проведения, а также продолжается поиск эффективных и безопасных схем химиотерапии с использованием ПТП, обладающих высокой бактерицидной активностью [5]. Новым подходом в организации ПЛ является использование рифапентина, пролонгированного препарата бактерицидного действия. Рифапентин является полусинтетическим антибиотиком, циклопентиловым производным рифамицина. В инструкции к препарату рифапентин имеются ограничения: использование препарата рекомендовано у детей старше 12 лет. Суточная доза назначается из расчета 10-15 мг/кг массы тела. Вместе с рифапентином изониазид назначается в дозировке 10-15 мг/кг массы тела. Схема с включением изониазида и рифапентина предполагает прием ПТП один раз в неделю. Общий курс лечения составляет 3 мес., всего предусмотрено 12 приемов ПТП [5].

Число публикаций об использовании рифапентина в детской практике малочисленно. В них отражен опыт применения рифапентина как среди детей, получающих основной курс лечения активного туберкулеза, так и среди детей, которым проводится превентивная химиотерапия латентной туберкулезной инфекции. Практически всеми авторами отмечена удовлетворительная переносимость рифапентина, что позволяет рекомендовать его в клинической практике для пациентов детского возраста. При этом использование схемы изониазид и рифапентин возможно только при отсутствии лекарственной

устойчивости возбудителя туберкулеза к изониазиду и рифампицину у предполагаемого источника инфекции, а также при наличии достаточных финансовых ресурсов [9, 11, 12, 15].

В ряде литературных источников обращается внимание на то, что прием ПТП 1 раз в неделю позволяет осуществлять контроль со стороны медицинских работников за приемом каждой дозы ПТП и чаще добиваться завершения полного курса лечения. В проведенных исследованиях также было зарегистрировано преимущество схемы с включением изониазида и рифапентина по клинической эффективности химиотерапии [5, 15].

Опубликованные результаты по фармакокинетике рифапентина у детей различных возрастных групп позволяют сделать вывод, что у детей 2-12 лет отмечается более высокая скорость трансформации рифапентина в метаболиты по сравнению с более старшими детьми [11, 12, 16]. В руководстве Всемирной организации здравоохранения по латентной туберкулезной инфекции в связи с активностью метаболических процессов у детей до 12 лет рекомендовано назначение более высоких доз рифапентина в расчете на массу тела (25 мг/кг) [9].

В 2020 г. исследователями были оценены результаты использования рифапентина в группе детей 0-2 года с латентной туберкулезной инфекцией и активным туберкулезом [12, 13]. Рифапентин у них применялся в виде диспергируемой таблетированной формы препарата со вкусом манго, растворимой в воде (150 мг), при этом отмечена хорошая переносимость препарата.

Как и в случае с другими ПТП, обсуждается необходимость разработки новой формы рифапентина с детскими дозировками (20 и 100 мг в таблетке), что упростит применение лекарственного средства [12, 13].

Основным критерием эффективности проведенного курса ПЛ является отсутствие случаев развития туберкулеза у пациентов в течение 2 лет наблюдения. Накоплены клинические данные, свидетельствующие, что в процессе лечения активного или латентного туберкулеза изменяется реакция на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) с положительной на отрицательную [3, 4, 6].

Цель исследования: сравнить эффективность ПЛ детей с латентной туберкулезной инфекцией при использовании различных схем ПТП и оценить риск развития нежелательных явлений при них.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективные и ретроспективные мультицентровые наблюдения, про-

веденные в 2016-2021 гг. на базе ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» Ставропольского края, ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева» Республики Саха (Якутия), ГБУ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» Рязанской области.

Проведен анализ 201 амбулаторной карты детей в возрасте от 2 до 17 лет. Критерии включения в исследование: наличие у детей и подростков положительной реакции на пробу с АТР, отсутствие клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Критерии исключения: наличие у детей и подростков ВИЧ-инфекции и иммуносупрессивных состояний, лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза к препаратам 1-го ряда у взрослого, предполагаемого источника инфекции.

Все родители или законные представители подписали информированное согласие на проведение ПЛ детям с указанием схемы химиотерапии.

Пациенты были распределены в 2 группы. В основной группе (ОГ) было 117 детей, получавших ПЛ с использованием схемы изониазид и рифапентин (HRpt). Рифапентин назначался один раз в неделю из расчета 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г/сут). Изониазид также назначается один раз в неделю в дозировке 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г/сут). Общее число приемов препаратов – 12. Длительность курса лечения составила 3 мес. В группе сравнения (ГС) было 84 ребенка, у которых в химиотерапии использовалась схема изониазид и рифампицин (HR). Дозы изониазида и рифампицина назначались из расчета 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г/сут). Препараты принимались ежедневно в течение 3-6 мес.

Группы были сопоставимы по полу. По возрасту пациентов группы были неоднородны (табл. 1).

Схему HRpt дети принимали в амбулаторных условиях в присутствии медицинских работников после еды, запивая водой, так как прием пищи не ухудшает адсорбцию и биодоступность рифапентина. Схема HR назначалась в условиях детского стационара или санатория и сопровождалась контролем за приемом ПТП.

Перед началом лечения, а затем ежемесячно выполняли обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включая общий

билирубин и его фракции, ферменты печени. При необходимости выполнялись другие клинико-инструментальные исследования.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013. Данные количественных признаков представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проводили вычисления 95%-ного доверительного интервала. Для оценки достоверности различий качественных показателей между группами использовались таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 по критерию Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведена оценка физического развития, особенностей питания и клинических проявлений в виде интоксикационного и респираторного синдрома в группах. Отставания в физическом развитии детей не определялось. Только у 3 детей из 201 зафиксирована недостаточность питания (1,5%; 95%-ный ДИ 0,5-3,5%). Интоксикационные и респираторные проявления отмечены у 2 из 117 детей ОГ (1,7%; 95%-ный ДИ 0,5-4,7%) и у 4 из 84 детей ГС (4,8%; 95%-ный ДИ 2,0-10,1%), $p > 0,05$. Все дети с интоксикационными и респираторными проявлениями – 6 из 201 пациента (3,0%; 95%-ный ДИ 1,4-5,7%) – имели сопутствующие заболевания органов дыхания.

Изучена частота нежелательных реакций (НР) среди детей обеих групп. Учитывались клинические проявления, а также изменения биохимических и гематологических показателей. Всего НР были зарегистрированы у 15/201 детей (7,5%; 95%-ный ДИ 4,6-11,4%) (табл. 2).

Как следует из табл. 2, статистически значимо чаще НР в виде клинических проявлений и изменений биохимических показателей регистрировали у детей ГС – у 13/84 детей (15,5%; 95%-ный ДИ 9,4-23,6%). Среди клинических проявлений преобладали диспептические нарушения (тошнота, рвота, снижение аппетита). Повышение уровня билирубина и его фракций, в также ферментов печени более чем в 3 раза от нормального уровня было отмечено у 10 детей, у 3 детей повышение уровня ферментов печени не сопровождалось изменениями уровня билирубина и его фракций.

Таблица 1. Возрастной состав детей в группах
Table 1. The age of children divided into the groups

Группы	Число детей		
	2-6 лет, абс. (%)	7-14 лет, абс. (%)	15-17 лет, абс. (%)
ОГ, n = 117	0	60 (51,3)	57 (48,7)
p	< 0,001	< 0,05	> 0,05
ГС, n = 84	20 (23,8)	31 (36,9)	33 (39,3)

Таблица 2. Частота НР на схемы лечения у детей в группах при проведении превентивной химиотерапии
Table 2. The frequency of adverse reactions to treatment regimens in children in the groups during preventive chemotherapy

Группы	Изменения биохимических показателей (АСТ, АЛТ, билирубин и его фракции)		Гематологические изменения в ОАК	
	абс	%	абс	%
ОГ, n = 117	2	1,7	5	4,3
p	< 0,01		< 0,05	
ГС, n = 84	13	15,5	11	13,1
Всего, n = 201	15	7,5	16	8,0

Примечание: p – по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; ОАК – общий анализ крови

Среди детей из ОГ гепатотоксические проявления отмечены в 2/117 случаях (1,7%; 95%-ный ДИ 0,5-4,7%). У 1 ребенка через 1 мес. лечения появились боли в животе при отсутствии изменений в лабораторных анализах. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечалось увеличение размеров печени, которое было расценено гастроэнтерологом как реактивная гепатопатия. От продолжения ПЛ родители ребенка отказались. Еще у 1 ребенка при лабораторном скрининге через 1 мес. лечения определено повышение уровня общего билирубина и непрямой фракции более чем в 2 раза без повышения уровня ферментов печени при отсутствии токсических проявлений и изменений по УЗИ печени. На фоне патогенетических средств показатели билирубинового обмена нормализовались, отмена химиотерапии не потребовалась. Таким образом, в ОГ только у 1 ребенка превентивный курс лечения был прекращен из-за развития гепатотоксических явлений (0,9%; 95%-ный ДИ 0,2-3,1%).

Эозинофилия ($9,5 \pm 1,9\%$) при ежемесячном мониторинге в общем анализе крови была в ОГ у 5/117 детей (4,3%; 95%-ный ДИ 1,9-8,5%) без клинических проявлений, а в ГС – у 11/84 детей (13,1%; 95% ДИ 7,6-20,8%), также без клинических проявлений. В ГС у 2/84 пациентов (2,4%, 95%-ный ДИ 0,7-6,5%) развилась лейкопения ($3,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$) через 2 мес. от начала ПЛ, в ОГ таких случаев не было.

В целом завершили курс ПЛ в ОГ 114/117 детей (97,4%; 95%-ный ДИ 94,0-99,1%) и в ГС – 76/84 детей (90,5%; 95%-ный ДИ 83,6-95,0%), $p < 0,05$. После купирования НР у 5/76 детей ГС (6,6%; 95%-ный ДИ 3,0-12,9%) схема химиотерапии была изменена на комбинацию изониазид с пипразинамидом, что позволило завершить полный курс ПЛ.

Основным критерием медицинской эффективности профилактического лечения является от-

сутствие случаев развития активного туберкулеза в течение 2 лет после химиотерапии. В ОГ проведена оценка эффективности ПЛ через 24 мес. у 102/114 пациентов (89,5%). Среди 102 детей локальных форм туберкулеза через 2 года наблюдения не зарегистрировано. У остальных 12 детей эффективность химиотерапии будет оценена позже.

В ГС (76 детей, получивших полный курс лечения) через 2 года наблюдения случаев развития активного туберкулеза также не было.

По окончании исследования (через 2 года после завершения лечения) были проанализированы особенности питания и наличие клинических и физикальных изменений у всех детей, завершивших исследование. Недостаточность питания у них не выявлена, клинические и физикальные изменения после ПЛ не определялись.

Для оценки эффективности проведенного лечения изучить в динамике результаты иммунодиагностической пробы с АТР через 24 мес. наблюдения удалось у 181 ребенка из 201 в связи с тем, что длительность наблюдения 12 детей ОГ не превышала 12 мес., а 8 детей ГС выбыли из наблюдения в связи с развитием неустраимых нежелательных явлений (табл. 3).

После проведения курса ПЛ наблюдалось уменьшение числа детей с гиперергическими реакциями по пробе с АТР через 24 мес.: в ОГ с 44 (41,9%) до 0 (0%) χ^2 МакНемар 43,00; $p < 0,01$ и в ГС с 33 (44,7%) до 6 (7,9%) χ^2 МакНемар 28,00; $p < 0,01$, что свидетельствует о статистически значимом снижении активности туберкулезной инфекции у детей в обеих группах детей.

Доля детей из ОГ с конверсией пробы с АТР из положительной в отрицательную составила 19 (18,1%), в ГС – 5 (6,6%). Статистически значимых различий между группами не установлено.

Таблица 3. Динамика пробы с АТР после ПЛ в группах
Table 3. Changes in the TRA test results after preventive treatment in the groups

Результаты иммунодиагностики	ОГ, n = 105		ГС, n = 76	
	до ПЛ, абс, %	через 24 мес. наблюдения после ПЛ, абс, %	до ПЛ, абс, %	через 24 мес. наблюдения после ПЛ, абс, %
Отрицательный	0 (0)	19 (18,1)	0 (0)	5 (6,6)
Гиперергический	44 (41,9)	0 (0)	34 (44,7)	6 (7,9)

У 6 детей ГС с сохранившейся гиперергической чувствительностью к пробе с АТР через 24 мес. наблюдения проведено повторное обследование, включавшее КТ ОГК, по результатам которой патологических изменений не выявлено.

Выводы

1. Использование для ПЛ детей из групп риска развития туберкулеза комбинации препаратов изониазид – рифапентин и изониазид – рифампи-

цин статистически значимо снижают частоту гиперергических реакций при кожной пробе с АТР с 44(41,9%) до 0 (0%) χ^2 МакНемар 43,00; $p < 0,01$ и с 33 (44,7%) до 6 (7,9%) χ^2 МакНемар 28,00; $p < 0,01$ соответственно.

2. Комбинация препаратов изониазид – рифапентин является более удобной по сравнению с комбинацией изониазид – рифампицин для применения при ПЛ детей с латентной туберкулезной инфекцией прежде всего из-за возможности приема один раз в неделю, то есть всего 12 доз за 3 мес. лечения.

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. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Методические рекомендации «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®». – М., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – 12 с.
2. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-48.
3. Баласанянц Г. С., Скотникова Н. С. Возможности диагностики активности туберкулезного процесса у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 37-44.
4. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Рейхард В. В. и др. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 69-74.
5. Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И. и др. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25-31.
6. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74.
7. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 93, № 3. – С. 121-129.
8. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20.
9. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией [Электронный ресурс] / ВОЗ. – 2015. – Режим доступа: https://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/ru/.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
11. Blake M. J., Abdel-Rahman S. M., Jacobs R. F., Lowery N. K. et al. Pharmacokinetics of rifapentine in children // Ped. Infect. Dis. J. – 2006. – Vol. 25, № 5. – P. 405-409.
12. Hibma J., Radtke K., Dorman S., Jindani A., Dooley K. et al. Population pharmacokinetics of rifapentine and dosage recommendations for latent TB infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202, № 6. – P. 866-877. doi: 10.1164/rccm.201912-2489OC.PMID: 32412342.
13. Radtke K., Hibma J., Hesselting A., Savic R. Pragmatic global dosing recommendations for a 3-month, once-weekly prophylactic rifapentine and isoniazid prophylaxis regimen in children // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 57, № 1. – 2001756; 10.1183/13993003.01756-2020.
14. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins

REFERENCES

1. Aksanova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. *Metodicheskiye rekomendatsii Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest®*. [Guidelines on detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen- Diaskintest®]. Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2011, 12 p.
2. Aksanova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M. et al. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-48. (In Russ.)
3. Balasanyants G.S., Skotnikova N.S. Opportunities to diagnose active tuberculosis in the patients with clinically cured respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 37-44. (In Russ.)
4. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Reykhart V.V. et al. Criteria of tuberculosis treatment efficiency in children under current conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 69-74. (In Russ.)
5. Baronova O.D., Aksanova V.A., Klevno N.I. et al. Safety and medical cost effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 25-31. (In Russ.)
6. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.)
7. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 93, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
8. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.)
9. *Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiey*. (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection). 2015. Available: https://www.who.int/tb/publications/lbti_document_page/ru/.
10. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
11. Blake M.J., Abdel-Rahman S.M., Jacobs R.F., Lowery N.K. et al. Pharmacokinetics of rifapentine in children. *Ped. Infect. Dis. J.*, 2006, vol. 25, no. 5, pp. 405-409.
12. Hibma J., Radtke K., Dorman S., Jindani A., Dooley K. et al. Population pharmacokinetics of rifapentine and dosage recommendations for latent TB infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 6, pp. 866-877. doi: 10.1164/rccm.201912-2489OC.PMID: 32412342.
13. Radtke K., Hibma J., Hesselting A., Savic R. Pragmatic global dosing recommendations for a 3-month, once-weekly prophylactic rifapentine and isoniazid prophylaxis regimen in children. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 57, no. 1, 2001756. 10.1183/13993003.01756-2020.
14. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins

CFR-10-ECAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2013. - Vol. 14, № 2. - P. S65.

15. Villarino M. E., Scott N. A., Weis S. E., Weiner M., Conde M. B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R. N., Shang N., Goldberg S. V., Sterling T. R. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid // *JAMA Pediatr.* - 2015. - Vol. 169, № 3. - P. 247-255.
16. Weiner M., Savic R. M., Kenzie W. R., Wing D., Peloquin C. A. et al. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection // *J. Pediatrics Infect. Dis. Soc.* - 2014. - Vol. 3, № 2. - P. 132-145. doi: 10.1093/pids/pit 077.

CFR-10-ECAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.

15. Villarino M.E., Scott N.A., Weis S.E., Weiner M., Conde M.B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R.N., Shang N., Goldberg S.V., Sterling T.R. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.*, 2015, vol. 169, no. 3, pp. 247-255.
16. Weiner M., Savic R.M., Kenzie W.R., Wing D., Peloquin C.A. et al. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection. *J. Pediatrics Infect. Dis. Soc.*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 132-145. doi: 10.1093/pids/pit 077.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Баронова Ольга Дмитриевна

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
доктор медицинских наук,
заместитель главного врача по поликлинической работе.
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.
Тел./факс: (8652) 28-76-68, (8652) 28-69-52.
E-mail: baronova_stav@mail.ru
ORCID 0000-0002-2350-4418

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID 0000-0001-8555-6291

Лугинова Евдокия Федоровна

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины Медицинского института.
677005, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93.
E-mail: luginovaef@mail.ru
ORCID 0000-0002-4695-2811

Долженко Елена Николаевна

ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заведующая амбулаторно-поликлинической помощью.
390046, г. Рязань, Голенчинское шоссе, д. 15.
ORCID 0000-0001-6655-3693
E-mail: Dolgenko.rokptd@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Olga D. Baronova

Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Polyclinic Activities.
56, Dostoevskiy St.,
Stavropol, 355019.
Phone/Fax: (8652) 28-76-68, (8652) 28-69-52.
Email: baronova_stav@mail.ru
ORCID 0000-0002-2350-4418

Valentina A. Aksenova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Tuberculosis Department.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID 0000-0001-8555-6291

Evdokiya F. Luginova

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Family Medicine Department of Medical University.
93, P. Alekseev St., Yakutsk, 677005.
Email: luginovaef@mail.ru
ORCID 0000-0002-4695-2811

Elena N. Dolzhenko

Ryazan Regional Clinical TB Dispensary,
Head of Out-Patient and Polyclinic Care.
15, Golenchinskoye Rd,
Razyan, 390046.
ORCID 0000-0001-6655-3693
Email: Dolgenko.rokptd@mail.ru

Поступила 27.01.2022

Submitted as of 27.01.2022



Распространенность врожденных пороков и аномалий развития органов и систем грудной клетки среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики

Н. А. САМОРОДОВ¹, Е. Г. СОКОЛОВИЧ², Ж. Х. САБАНЧИЕВА³, А. Л. ДЕШЕВ³

¹ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР, г. Нальчик, РФ

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

³Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить распространенность и структуру врожденных пороков и аномалий развития органов и систем грудной клетки среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики.

Материалы: 1 729 пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания, обследованных с 2016 по 2021 г. включительно в дифференциально-диагностическом отделении ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики.

Результаты. У 89 (5,1%) пациентов выявлены врожденные аномалии и пороки развития органов и систем грудной клетки, у 42/89 (47,2%) была еще иная патология органов дыхания, основную часть составляли онкологические заболевания (42,9%) и туберкулез органов дыхания (23,8%). У больных с пороками развития опорно-двигательной системы органов грудной клетки чаще выявлялся туберкулез, онкологические заболевания встречались одинаково часто у пациентов с пороками развития опорно-двигательной системы и средостения.

Ключевые слова: врожденная аномалия, порок развития, органы грудной клетки, бронхолегочная система, туберкулез

Для цитирования: Самородов Н. А., Соколович Е. Г., Сабанчиева Ж. Х., Дешев А. Л. Распространенность врожденных пороков и аномалий развития органов и систем грудной клетки среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 37-42. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-37-42>

The Prevalence of Congenital Malformations and Anomalies of the Chest Organs and Systems among Adult Population of the Kabardino-Balkarian Republic

N. A. SAMORODOV¹, E. G. SOKOLOVICH², ZH. KH. SABANCHIEVA³, A. L. DESHEV³

¹TB Dispensary, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

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

³Kabardino-Balkarian State University Named After H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the prevalence and structure of congenital malformations and anomalies of the chest organs and systems among adult population of the Kabardino-Balkarian Republic.

Subjects. 1,729 patients with suspected respiratory tuberculosis examined from 2016 to 2021 inclusive in Differential Diagnostic Department of TB Dispensary by the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic.

Results. In 89 (5.1%) patients, congenital anomalies and malformations of the chest organs and systems were detected, 42/89 (47.2%) had one more concurrent respiratory pathology; oncological diseases (42.9%) and respiratory tuberculosis (23.8%) prevailed. In patients with malformations of the musculoskeletal system of the chest organs, tuberculosis was more often detected, oncological diseases were equally frequent in patients with malformations of the musculoskeletal system and mediastinum.

Key words: congenital abnormality, malformation, chest organs, bronchopulmonary system, tuberculosis

For citations: Samorodov N. A., Sokolovich E. G., Sabanchieva Zh. Kh., Deshev A. L. The prevalence of congenital malformations and anomalies of the chest organs and systems among adult population of the Kabardino-Balkarian Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 37-42 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-37-42>

Для корреспонденции:

Сабанчиева Жанета Хусейновна
E-mail: Sabanchiyeva@mail.ru

Correspondence:

Zhaneta Kh. Sabanchieva
Email: Sabanchiyeva@mail.ru

Врожденные пороки развития являются всемирной проблемой, вызывая перинатальную и младенческую смертность [5, 10]. Среди новорожденных частота врожденных пороков, выявляемых в течение первого года жизни, значительно варьирует в разных странах и в среднем составляет 4-6%, а вклад

данной патологии в структуру младенческой смертности может достигать 35-40% [10].

Пороки развития органов дыхания представляют собой группу разнообразных патологий, которые могут включать пороки развития трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы и их сочетания,

являясь одной из наиболее сложных диагностических и лечебных проблем современной пульмонологии, фтизиатрии и торакальной хирургии [3, 9, 10]. Среди специалистов, занимающихся данной проблемой, нет единого взгляда на патогенез многих пороков развития органов дыхания, их классификацию, достоверность отдельных диагностических методов, показания к хирургическому лечению, его объемы и сроки проведения, вопросы реабилитации оперированных больных [1].

Врожденными пороками средостения являются многочисленные варианты расположения и аномалии развития крупных сосудов, из которых к числу частых относятся правоплежающая дуга аорты и леворасположенная верхняя полая вена, аномалии впадения легочных вен и гипоплазия легочной артерии. Среди дизонтогенетических образований особое место занимают кисты средостения, которые чаще диагностируются у подростков, и эктопия желез внутренней секреции [6, 12].

Врожденные деформации грудной клетки встречаются у 0,3% населения. Чаще это воронкообразная (90%) и килевидная (8%) деформации, аномалии реберно-грудинного комплекса определяются в 2% случаев [4]. Интерес к этой проблеме обусловлен прежде всего существованием многочисленных методов диагностики и лечения, при этом оптимальные подходы на сегодня не определены. Распространенность врожденных пороков развития позвоночника изучена недостаточно хорошо, а имеющиеся статистические формы отчетности в Российской Федерации включают данные о врожденных деформациях позвоночника совместно с грудной клеткой [2].

Врожденные пороки развития диафрагмы представлены грыжами и ее релаксацией, они могут быть изолированными, а также сочетаться с аномалиями развития других органов и систем. Встречаемость данной патологии среди живорожденных детей составляет 1 : 4 000, соотношение полов 1 : 1. Чаще встречается левостороннее расположение патологии (около 80% случаев), правостороннее – около 20% случаев, и примерно в 1% случаев определяется двусторонняя дисфункция диафрагмы [8].

Профилактика возникновения пороков любых органов и систем во многом зависит от того, насколько известны эмбриологические фазы развития тканей, причины и пути формирования той или иной аномалии. Однако статистические данные о частоте и причинах врожденных пороков развития до сих пор имеют разночтения в отечественной и зарубежной литературе [7, 13].

Диагностика и лечение врожденных пороков и аномалий развития органов грудной клетки (ВПАР ОГК) у взрослых пациентов является редкостью, приводим сведения, основанные на собственных клинических наблюдениях.

Цель исследования: уточнить распространенность и структуру врожденных пороков и аномалий

развития органов и систем грудной клетки среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики.

Материалы и методы

В период 2016-2021 гг. в дифференциально-диагностическом отделении ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения КБР было обследовано 1 729 пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания, среди которых у 89 (5,1%) выявлены врожденные аномалии и пороки развития различных органов и систем грудной клетки. Среди этих пациентов не было врожденных аномалий развития пищевода и не включались в исследование больные с пороками клапанного аппарата сердца.

Все больные при поступлении обследовались согласно актуальным рекомендациям по диагностике туберкулеза органов дыхания. Для выявления, уточнения характера и локализации порока или аномалии развития органов грудной клетки в ряде случаев были использованы дополнительные методы обследования, такие как рентгеноскопия, компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансная томография, перфузионная сцинтиграфия, селективная бронхография, исследование крови на альфа-1-антитрипсин, транстрахеальная игловая аспирационная биопсия, рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудочно-кишечного тракта.

Результаты

При обследовании 1 729 пациентов с подозрением на туберкулез органов дыхания у 89 (5,1%) пациентов установлены ВПАР ОГК, из них у 42/89 (47,2%) была иная патология органов дыхания (рис. 1). Как видно на рис. 1, более половины пациентов с ВПАР ОГК – 47/89 (52,8%) – не имели заболеваний, не связанных с врожденной патологией, и направление их в противотуберкулезный диспансер было необоснованным, поводом для направления явилось выявление у них при рентгенологическом обследовании изменений, обусловленных ВПАР. У 47,2% (42 пациента) пациентов с ВПАР ОГК выявлены различные заболевания органов грудной клетки, не связанные с врожденной патологией. Таким образом, распространенность легочных заболеваний среди пациентов с ВПАР ОГК составила: онкологические процессы – 18/89 (20,3%), туберкулез органов дыхания – 10/89 (11,2%), хронические неспецифические заболевания легких – 8/89 (9,0%), другие заболевания легких (аспергиллез, саркоидоз, микобактериоз, орфанные заболевания) – 6/89 (6,7%).

Пороки и аномалии бронхолегочной системы были у 50/89 (56,2%) пациентов, среди которых наиболее часто встречались добавочные доли лег-

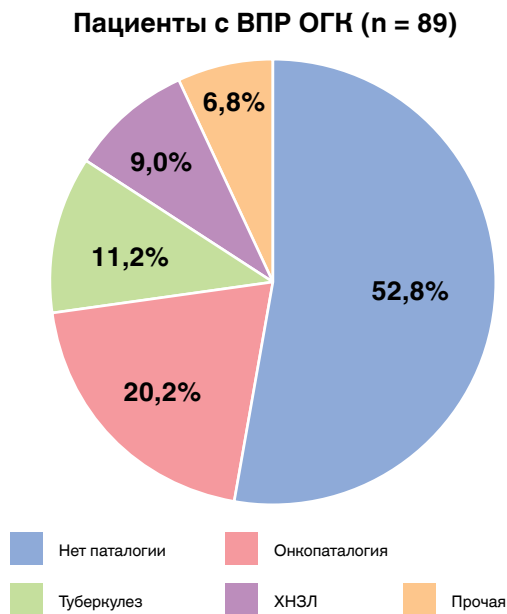


Рис. 1. Выявленная патология у обследованных больных с врожденными пороками и аномалиями развития ОГК (диаграмма)

Fig. 1. Detected pathology in the examined patients with congenital chest malformations and anomalies (the diagram)

ких (доля непарной вены – у 21 больного, язычковая доля – у 2 больных и задняя доля в правом легком – у 1 больного) и трахеальный бронх справа (9 больных). У 6 больных выявлены артериовенозные мальформации в легких, у 3 больных – внутридолевая секвестрация легкого, у 2 – первичная эмфизема легких вследствие врожденного дефицита альфа-1-антитрипсина, у 2 – солитарные бронхогенные кисты и у 2 – кистозная гипоплазия легкого, у 2 – дивертикул бронха и трахеобронхомегалия (рис. 2).

В средостении наиболее часто встречались аномалии положения и ветвления крупных сосудов (ветвей дуги аорты – у 8 пациентов, дуги аорты – у 5, легочных вен – у 3) и различные кисты (тератодермоидные – у 2 пациентов, энтерогенная и бронхогенная – у 2, целомилическая киста перикарда – у 1), по 1 случаю эктопированная щитовидная железа – у 1 пациента и врожденная кардиомегалия (рис. 3) – у 1 пациента.

Среди пороков развития опорно-двигательного аппарата преобладали деформации грудной клетки (воронкообразная и килевидная – у 7 больных, неполная форма синдрома Поланда – у 2 больных), 1 случай добавочных шейных ребер и 1 случай врожденного сколиоза позвоночника 3-4-й степени (рис. 4).

Реже всего встречались врожденные пороки и аномалии развития диафрагмы, среди которых изолированные диафрагмальные грыжи выявлены у 3 больных (грыжа Бохдалека – у 2 больных и грыжа Ларрея – Морганьи – у 1 больного) и релаксация купола диафрагмы – у 2 больных (рис. 5).

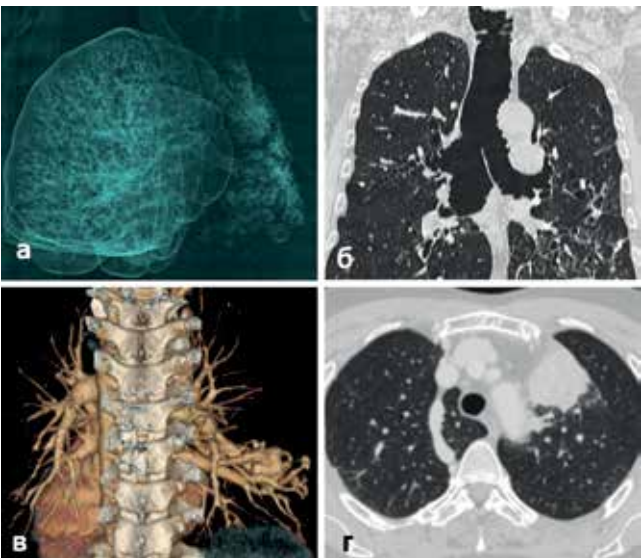


Рис. 2. Данные КТ ОГК некоторых больных с врожденными пороками и аномалиями развития бронхолегочной системы: а – кистозная гипоплазия левого легкого; б – трахеобронхомегалия (синдром Мунье – Куна); в – артериовенозная мальформация в н/доле правого легкого; г – добавочная доля непарной вены в правом легком

Fig. 2. Chest CT data of some patients with congenital malformations and anomalies of the bronchopulmonary system: а – cystic hypoplasia of the left lung; б – tracheobronchomegaly (Mounier – Kuhn's syndrome); в – arteriovenous malformation in the lower lobe of the right lung; г – accessory azygos vein in the right lung

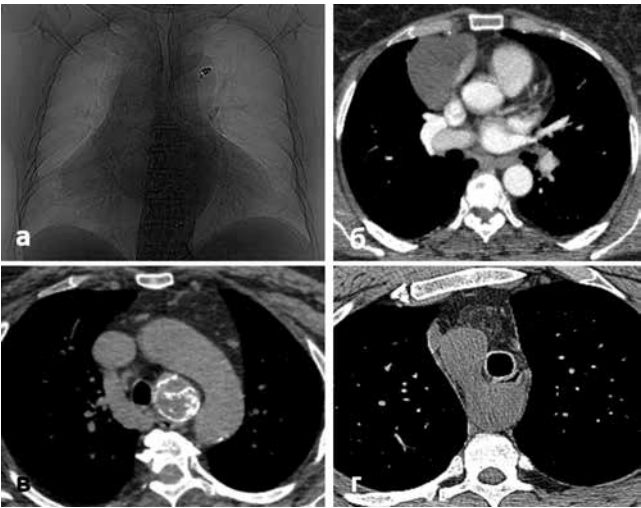


Рис. 3. Данные МСКТ ОГК некоторых больных с врожденными пороками и аномалиями развития в средостении: а – кардиомегалия; б – целомилическая киста перикарда; в – эктопия щитовидной железы в средостение; г – праволезащая дуга аорты

Fig. 3. Chest MSCT data of some patients with congenital malformations and anomalies in the mediastinum: а – cardiomegaly; б – coelomic cyst of the pericardium; в – ectopia of the thyroid gland into the mediastinum; г – right-side aortic arch

При этом онкологические заболевания чаще встречались в группе больных с врожденными по-

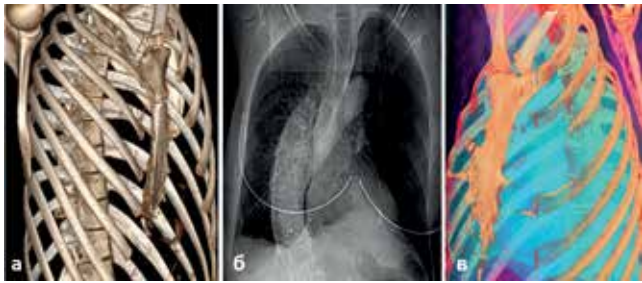


Рис. 4. Данные МСКТ ОГК некоторых больных с врожденными пороками и аномалиями развития опорно-двигательной системы: а – воронкообразная деформация грудной клетки; б – сколиоз позвоночника; в – синдром Поланда слева (неполная форма)

Fig. 4. Chest MSCT data of some patients with congenital malformations and anomalies of the musculoskeletal system: а – pectus excavatum; б – scoliosis of the spine; в – Poland's syndrome on the left (partial defect)

роками и аномалиями развития в средостении и опорно-двигательном аппарате органов грудной клетки. Туберкулез органов дыхания в 2,8 раза чаще был выявлен у пациентов с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата (рис. 6).

В таблице представлены основные локализации врожденных пороков развития органов грудной клетки в зависимости от этиологической причины их развития.

Из данных таблицы следует, что среди больных с врожденными пороками развития органов грудной клетки в 82% случаев выявляются пороки в бронхолегочной системе и средостении, еще в 18,0% случаев в системе опорно-двигательного аппарата и диафрагме. Наиболее частым причинным фактором (в 21,4% случаев) при известной этиологии порока является внешнее средовое тератогенное воздей-

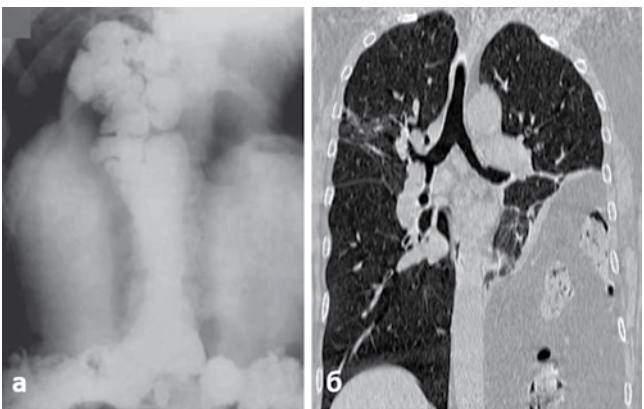


Рис. 5. Данные МСКТ ОГК и Rg-графии ОБП некоторых больных с врожденными пороками и аномалиями развития диафрагмы: а – правосторонняя грыжа Морганьи; б – релаксация купола диафрагмы слева

Fig. 5. Chest MSCT data and abdomen Rg-graphy of some patients with congenital malformations and anomalies of the diaphragm: а – right-sided Morgagni hernia; б – tenting of the diaphragm on the left

ствие во время эмбриогенеза, в 20,2% случаев к возникновению аномалии развития органа приводили генетические и комбинированные причины. В 58,4% случаев были выявлены пороки и аномалии развития с неизвестными или до конца не установленными причинами развития, среди них оказались все пороки развития опорно-двигательного аппарата органов грудной клетки и большинство аномалий развития легких и трахеобронхиального дерева.

Закключение

При обследовании когорты больных, направленных в дифференциально-диагностическое отделение ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер»

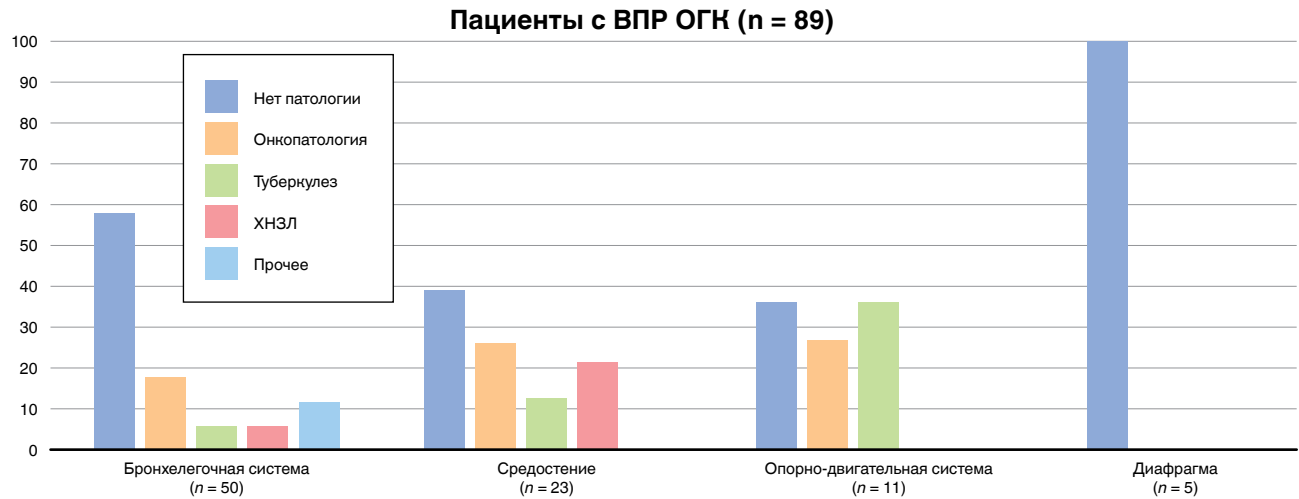


Рис. 6. Структура выявленной патологии у пациентов с врожденными пороками и аномалиями развития органов грудной клетки в зависимости от их локализации (диаграмма)

Fig. 6. The structure of detected pathologies in patients with congenital malformations and anomalies of the chest organs depending on their localization (the diagram)

Таблица. Причины врожденных аномалий и пороков развития органов грудной клетки, выявленные у пациентов
Table. Causes of congenital chest abnormalities and malformations detected in the patients

Орган / система грудной клетки	Причины порока / аномалии развития				Итого, чел. (%)
	генетические	тератогенные	мультифакториальные	неизвестны	
Бронхолегочная	3	1	5	41	50 (56,2)
Средостение	7	16	-	-	23 (25,8)
Опорно-двигательная	-	-	-	11	11 (12,4)
Диафрагма	-	2	3	-	5 (5,6)
Всего, чел. (%)	10 (11,2)	19 (21,4)	8 (9,0)	52 (58,4)	89 (100)

Министерства здравоохранения КБР для исключения активного туберкулеза органов дыхания, в 5,1% случаев выявлены различные врожденные пороки и аномалии развития органов грудной клетки, среди которых наиболее часто встречались пороки развития неизвестной этиологии с локализацией в бронхолегочной системе.

Почти половина больных (47,2%) с врожденными пороками и аномалиями развития имели различную патологию органов грудной клетки, основную часть которой (66,7%) составляют онкологические заболевания и туберкулез органов дыхания. Причем у больных с врожденными пороками развития опорно-двигательной системы органов грудной клетки значительно чаще выявляется фтизиатрическая патология, онкологические заболевания встречаются одинаково часто у пациентов с врожденными пороками развития опорно-двигательной системы и средостения. Неспецифическая патология и орфанные заболевания встречались только у пациентов

с врожденными пороками развития средостения и бронхолегочной системы.

Выводы

1. Среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики в 5,1% случаев встречаются различные врожденные пороки развития органов грудной клетки, более половины из которых (56,2%) локализованы в бронхолегочной системе.
2. Наиболее частыми заболеваниями, выявляемыми у взрослых пациентов с врожденными пороками развития органов грудной клетки, являются туберкулез органов дыхания (11,2%) и онкопатология (20,3%).
3. Более половины (58,4%) врожденных пороков развития органов грудной клетки, выявляемых у взрослых пациентов, имеют неизвестную этиологию или не до конца установленные причины развития.

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. Бушмелев В. А., Стерхова Е. В. Врожденные пороки развития легких в структуре хронических заболеваний легких у детей (диагностика и лечение) // Практическая медицина. - 2008. - № 31. - С. 74-80.

2. Залетина А. В., Виссарионов С. В., Баиндурашвили А. Г., Садовой М. А., Соловьева К. С., Овечкина А. В., Кокушин Д. Н. Распространенность врожденных пороков развития позвоночника у детей в регионах Российской Федерации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2018. - № 4. - С. 63-66.

3. Ильина Н. А. Компьютерно-томографическая ангиография как ведущий метод в дифференциальной диагностике редких пороков развития легких у новорожденных // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. - Т. 14, № 2. - С. 34-40.

4. Комолкин И. А., Мушкин А. Ю., Ульрих Э. В. Врожденные пороки развития грудной клетки: трехплоскостная модель, классификация и количественная оценка (новый подход к тактической систематизации патологии) // Медицинский альянс. - 2019. - Т. 7, № 3. - С. 57-65.

5. Нагорнева С. В., Прохорова В. С., Шелаева Е. В., Худовекова А. М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013-2017) // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Т. 67, № 3. - С. 44-48.

6. Неймарк И. И., Наймарк Д. А. Бронхогенные кисты средостения // Казанский медицинский журнал. - 1971. - Т. 52, № 5. - С. 25-26.

REFERENCES

1. Bushmelev V.A., Sterkhova E.V. Congenital malformations of the lungs in the structure of chronic pulmonary diseases in children (diagnosis and treatment). *Prakticheskaya Meditsina*, 2008, no. 31, pp. 74-80. (In Russ.)

2. Zaletina A.V., Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Sadovoy M.A., Solovieva K.S., Ovechkina A.V., Kokushin D.N. The prevalence of congenital malformations of the spine in children in the regions of the Russian Federation. *Mezhdunarodny Journal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2018, no. 4, pp. 63-66. (In Russ.)

3. Ilyina N.A. CT angiography as a main method of diagnostics of rear forms of congenital pulmonary malformations in newborns. *Regionarnoe Krovoobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 34-40. (In Russ.)

4. Komolkin I.A., Mushkin A.Yu., Ulrich E.V. Congenital malformations of the chest: 3D model, classification and quantification (new approach to tactical systematization of pathology). *Meditsinsky Alyans*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 57-65. (In Russ.)

5. Nagorneva S.V., Prokhorova V.S., Shelaeva E.V., Khudovekova A.M. The prevalence of congenital fetal anomalies for the past 5 years (2013-2017). *Journal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney*, 2018, vol. 67, no. 3, pp. 44-48. (In Russ.)

6. Neymark I.I., Naymark D.A. Bronchogenic cysts of the mediastinum. *Kazanskiy Meditsinskiy Journal*, 1971, vol. 52, no. 5, pp. 25-26. (In Russ.)

7. Патрикеева Т. В. Врожденные пороки развития легких и средостения – диагностика, лечение: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19 / [Место защиты: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет], 2016. – 189 с.
8. Сыркашев Е. М., Быченко В. Г., Буров А. А., Гус А. И. Прогнозирование исходов при врожденной диафрагмальной грыже плода: XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2020». Сборник тезисов, 2020. – 111 с.
9. Филиппов В. П., Лебедев К. М., Ловачева О. В. Гипердиагностика туберкулеза у больных пороками развития легких // Пробл. туб. – 1987. – № 6. – С. 21-24.
10. Черняев А. Л., Матвеев В. Ф., Синопальников А. И. Пороки развития легких у лиц молодого возраста под маской пневмонии // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 40-45.
11. Francine R., Pascale S., Aline H. Congenital anomalies: Prevalence and risk factors // Univ. J. Public Health. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 58-63.
12. Ibrahim N. A., Fadeyibi I. O. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management // Hormones. – 2011. – Vol. 10, № 4. – P. 261-269.
13. Lee E. Y., Boisselle Ph. M., Cleveland R. H. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies // Radiology. – 2008. – № 3 (247). – P. 632-648.
7. Patrikeeva T.V. Vrozhdennyye poroki razvitiya legkikh i sredosteniya – diagnostika, lecheniye. Diss. kand. med. nauk. [Congenital malformations of the lungs and mediastinum - diagnosis, treatment. Cand. Diss.]. 14.01.19. Defended at St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2016, 189 p.
8. Syrkashev E.M., Bychenko V.G., Burov A.A., Gus A.I. Prognozirovaniye iskhodov pri vrozhdennoy diafragmalnoy gryzhe ploda: KHKHI Vserossiyskiy nauchno-obrazovatelnyy forum Mat i Ditya – 2020. Sbornik tezisev. [Prediction of outcomes in congenital fetal diaphragmatic hernia: the XXII All-Russian Scientific and Educational Forum Mother and Child - 2020. Abstract Book]. 2020, 111 p.
9. Filippov V.P., Lebedev K.M., Lovacheva O.V. Overdiagnosis of tuberculosis in those with malignant pulmonary tumors. *Probl. Tub.*, 1987, no. 6, pp. 21-24. (In Russ.)
10. Chernyaev A.L., Matveev V.F., Sinopalnikov A.I. Malformations of the lungs in young people disguised as pneumonia. *Pulmonologiya*, 2003, no. 1, pp. 40-45. (In Russ.)
11. Francine R., Pascale S., Aline H. Congenital anomalies: Prevalence and risk factors. *Univ. J. Public Health*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 58-63.
12. Ibrahim N.A., Fadeyibi I.O. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 261-269.
13. Lee E.Y., Boisselle Ph.M., Cleveland R.H. Multidetector CT evaluation of congenital lung anomalies. *Radiology*, 2008, no. 3 (247), pp. 632-648.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Самородов Николай Александрович

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР,
заведующий диагностическим отделением.
360032, Кабардино-Балкарская Республика,
г. Нальчик, ул. Налоева, д. 13.
E-mail: dr.samorodov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0013-5752>

Соколов Евгений Георгиевич

ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе.
191036, Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.
E-mail: sokole@mail.ru

Кабардино-Балкарский государственный университет
им. Х. М. Бербекова,
360004, Кабардино-Балкарская Республика,
г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173.

Сабанчиева Жанета Хусейновна

доктор медицинских наук, профессор кафедры общей
врачебной практики, геронтологии, общественного
здоровья и здравоохранения медицинского факультета.
E-mail: Sabanchiyeva@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9103-0648>

Дешев Астемир Леонидович

студент 6-го курса медицинского факультета.
E-mail: deshev3655@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Nikolay A. Samorodov

TB Dispensary,
Head of Diagnostic Department.
13, Naloeva St., Nalchik,
the Kabardino-Balkarian Republic, 360032.
Email: dr.samorodov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0013-5752>

Evgeniy G. Sokolovich

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Director for Research.
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036.
Email: sokole@mail.ru

Kabardino-Balkarian State University Named
after H.M. Berbekov,
173, Chernyshevskogo St., Nalchik, the Kabardino-Balkarian
Republic, 360004.

Zhaneta Kh. Sabanchieva

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of
General Medical Practice, Gerontology, Public Health and
Health Care of Medicine Faculty.
Email: Sabanchiyeva@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9103-0648>

Astemir L. Deshev

The 6th Year Student of Medical Medicine Faculty.
Email: deshev3655@mail.ru

Поступила 1.03.2022

Submitted as of 1.03.2022



Оценка микробиологического пейзажа и уровня антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре

Д. А. КУДЛАЙ^{1,2}, Б. А. БАКИРОВ³, Г. Р. ЗАРИПОВА³, Н. Д. АЛЛАЯРОВ³

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить встречаемость и чувствительность к антибактериальным препаратам основных возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций у пациентов многопрофильного стационара.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование микробиологического пейзажа у пациентов многопрофильного стационара за 3 года. Исследованы 3 954 образца биоматериала из различных локусов.

Результаты: в общей структуре микробного пейзажа пациентов преобладали представители грамположительной микрофлоры – *Staphylococcus aureus* (28%), *Enterococcus faecalis* (10%), а также грамотрицательной – *Escherichia coli* (26%), *Klebsiella pneumoniae* (13%). Большинство неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, являлись полирезистентными и количественно преобладали над таковыми в хирургических отделениях. Спектр антибиотикочувствительности микроорганизмов одинаковых видов, выделенных от пациентов терапевтических и хирургических отделений, различался.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции, множественная лекарственная устойчивость, антибактериальные препараты

Для цитирования: Кудлай Д. А., Бакиров Б. А., Зарипова Г. Р., Аллаяров Н. Д. Оценка микробиологического пейзажа и уровня антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 43-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-43-53>

Assessment of Microbiological Environment and the Level of Antibiotic Resistance in a Multidisciplinary Hospital

D. A. KUDLAY^{1,2}, B. A. BAKIROV³, G. R. ZARIPOVA³, N. D. ALLAYAROV³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³Bashkiriya State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the incidence and drug sensitivity of the main pathogens causing community-acquired and nosocomial infections in patients staying in a multidisciplinary hospital.

Subjects and Methods: a retrospective study of the microbiological population in patients of a multidisciplinary hospital was carried out. The period over 3 years was assessed. 3,954 samples of biological materials from various sites were studied.

Results: gram-positive bacteria prevailed in the general structure of microbial environment of patients – *Staphylococcus aureus* (28%), and *Enterococcus faecalis* (10%), as well as gram-negative – *Escherichia coli* (26%), and *Klebsiella pneumoniae* (13%). The majority of non-fermenting gram-negative microorganisms isolated from patients in the intensive care unit demonstrated multiple resistance and quantitatively prevailed over those in surgery units. The spectrum of antibiotic susceptibility of microorganisms of the same species isolated from patients of therapy and surgery departments differed.

Key words: antibiotic resistance, nosocomial infections, multidrug resistance, antibacterial drugs

For citations: Kudlay D. A., Bakirov B. A., Zaripova G. R., Allayarov N. D. Assessment of microbiological environment and the level of antibiotic resistance in a multidisciplinary hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 43-53 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-43-53>

Для корреспонденции:
Зарипова Гузель Радмиловна
E-mail: vgr1983@mail.ru

Correspondence:
Guzel R. Zaripova
Email: vgr1983@mail.ru

Глобальный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов представляет собой одну из проблем мирового масштаба. Постоянный рост количества резистентных микроорганизмов отмечается среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций [2, 4, 7].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в среднем ежегодно регистрируется 0,7-0,8 случая внутрибольничной инфекции (ВБИ) на 1 000 госпитализированных. В 2018 г. отмечено возрастание числа зарегистрированных случаев в сравнении с 2017 г. на 17,9%, что, по-ви-

димому, свидетельствует о повышении внимания к данной проблеме и улучшении регистрации случаев ВБИ в медицинских учреждениях [5, 9].

Об этом свидетельствует и тот факт, что за последнее двадцатилетие отмечается пятикратный рост публикаций, посвященных проблеме антибиотикорезистентности [8]. В частности, в глобальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2017 г.) резистентность к антибактериальным препаратам была названа главной угрозой эффективному проведению антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии. ВОЗ опубликовала список 12 наиболее устойчивых патогенов, которые были классифицированы по степени приоритетности [12]. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), ежегодно около 2 млн человек инфицируются устойчивыми штаммами бактерий [3].

Цель исследования: определить встречаемость и чувствительность к антибактериальным препаратам основных возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций у пациентов многопрофильного стационара.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование микробиологического пейзажа у пациентов многопрофильного стационара за 3 года с тестированием резистентности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам.

Объектом исследования послужили 3 954 образца биоматериала (кровь, мокрота, раневое отделяемое, моча, плевральная жидкость, мазок из зева, ликвор) пациентов хирургического и терапевтического профиля, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБОУ ВО «БГМУ» (Клиника) с 2017 по 2019 г. Проведена оценка частоты встречаемости возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций, а также частоты встречаемости резистентных микроорганизмов. Идентификацию микроорганизмов проводили, используя MALDI-TOF-масс-спектрометрию. Чувствительность к антибиотикам определяли дискодиффузионным методом на среде Мюллера – Хинтона с применением дисков Научно-исследовательского центра фармакотерапии (НИЦФ) и коммерческих тест-систем к бактериологическому анализатору VITEK® 2 Compact bioMérieux с интегрированной системой Advanced Expert System, результаты которой автоматически передаются в лабораторную информационную систему Myla. Анализ культур крови осуществляли с помощью автоматического анализатора культур крови BACT/ALERT bioMérieux. В качестве контроля тестов чувствительности использовали штаммы *E. coli* ATCC® 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 27853*, *Staphylococcus aureus* ATCC® 6538, *Kl. pneumonia* NCTC 9633. Продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС)

определяли с помощью модифицированного теста Ходжа и СИМ-теста. Результаты значений минимальных подавляющих концентраций антимикробных препаратов для определения клинической чувствительности/устойчивости микроорганизма интерпретировали в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), версия 10.0.

Создание базы данных и аналитическая обработка проводились с использованием программы WHONET 5.6.

Результаты

Всего в результате исследования выделено 3 878 изолятов клинически значимых возбудителей из различных локусов (табл.). В качестве материала для исследования использовались мокрота, плевральная жидкость, раневое отделяемое, моча, трахеобронхиальный смыв, ликвор, мазок из зева.

За исследуемый период в общей структуре микробного пейзажа у пациентов Клиники преобладали представители грамположительной микрофлоры – *Staphylococcus aureus* (с частотой встречаемости 28%), *Enterococcus faecalis* (с частотой встречаемости 10%), а также грамотрицательной – *Escherichia coli* (с частотой встречаемости 26%), *Klebsiella pneumoniae* (с частотой встречаемости 13%) (рис. 1).

Преобладание в микробном пейзаже стафилококков обусловлено интенсивным использованием в стационарах антибактериальных препаратов и недостаточно эффективными мерами инфекционного контроля. В среднем по России этот показатель составляет около 75%. Из них около 34% составляют метициллин-чувствительные стафилококки (MSSA)

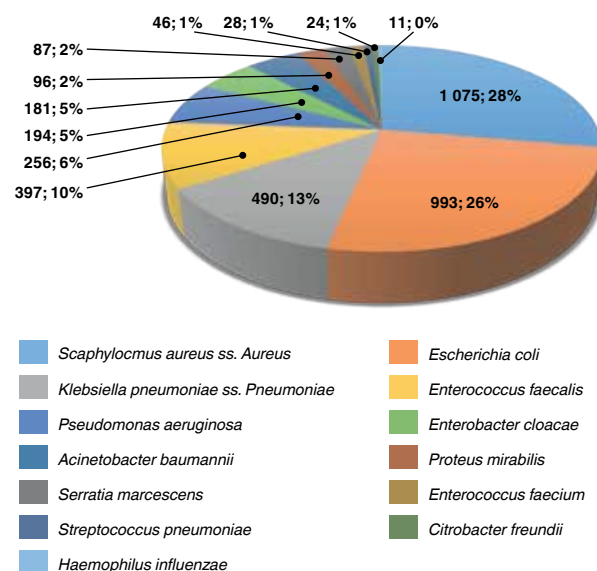


Рис. 1. Микробный пейзаж по всем отделениям Клиники за 2017-2019 гг.

Fig. 1. Microbial environment in all departments of the Clinic in 2017-2019

Таблица. Частота встречаемости различных бактерий среди всех положительных клинических изолятов в Клинике БГМУ (2017-2019 гг.)

Table. Incidence of various bacteria among all positive clinical isolates in the BSMU Clinic (2017-2019)

№	Вид возбудителя	Количество изолятов (все отделения)	Из них количество изолятов в некоторых отделениях		
			ТО	ХО	ОРИТ
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	181	-	51	130
2	<i>Citrobacter freundii</i>	24	-	-	-
3	<i>Enterobacter cloacae</i>	194	-	56	-
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	397	-	116	-
5	<i>Enterococcus faecium</i>	46	-	-	-
6	<i>Haemophilus influenzae</i>	11	-	-	-
7	<i>Escherichia coli</i>	993	99	482	22
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	490	98	241	103
9	<i>Proteus mirabilis</i>	96	-	51	-
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	256	-	159	46
11	<i>Serratia marcescens</i>	87	-	-	-
12	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 075	61	202	43
13	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	-	-	-

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ТО – терапевтические отделения; ХО – хирургические отделения

[6]. Большинство остальных представителей микрофлоры в стационаре встречались примерно с одинаковой частотой и включали в себя представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*), а также семейства *Pasteurellaceae* (*Haemophilus influenzae*). Неферментирующие грамотрицательные бактерии – *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* составили 2 и 6% соответственно от всех положительных клинических изолятов.

Микробный пейзаж пациентов терапевтических отделений (ТО) и хирургических отделений (ХО) характеризовался присутствием как внебольничной, так и нозокомиальной микрофлоры с преобладанием внутрибольничных грамотрицательных микроорганизмов в хирургическом корпусе: *Klebsiella pneumoniae* – 10% против 4% в терапевтическом корпусе (рис. 2, 3). Среди представителей грамположительной флоры в ХО превалировал *Staphylococcus aureus* – 8 против 3% в ТО. Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) также вошли только в группу возбудителей, обнаруженных только у пациентов ХО, с частотой 7 и 3% соответственно (рис. 3).

Спектр микробных возбудителей у пациентов хирургического корпуса соответствовал общей картине по стационару (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), что свидетельствует об определяющей роли хирургического отделения в формировании микробного пейзажа стационара. Также отмечается большой вклад в микробный

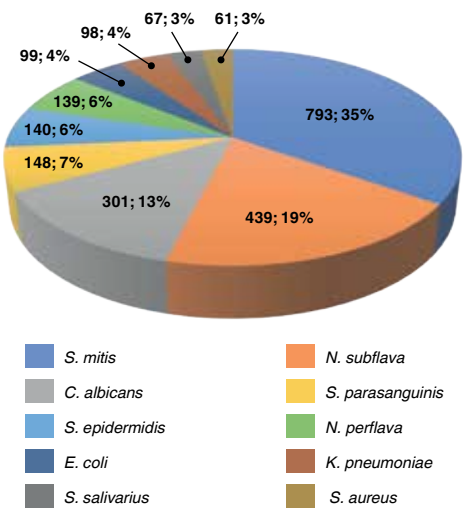


Рис. 2. Спектр возбудителей инфекций в Клинике БГМУ (терапевтический корпус)
Fig. 2. The spectrum of infectious agents in the Clinic of BSMU (Therapy Building)

пейзаж всей Клиники отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где наибольшую долю составляют именно пациенты хирургического профиля (рис. 4).

Как представлено на рис. 4, лидирующие позиции в ОРИТ принадлежали грамотрицательным бактериям, а также классическим представителям госпитальной микрофлоры – *A. baumannii* (36,15%) и *K. pneumoniae* (20,85%). Доля изолятов *P. aeruginosa* составила 9%. В результате исследования чувствительности преобладающих в стационаре клинически значимых микроорганизмов к антибактери-

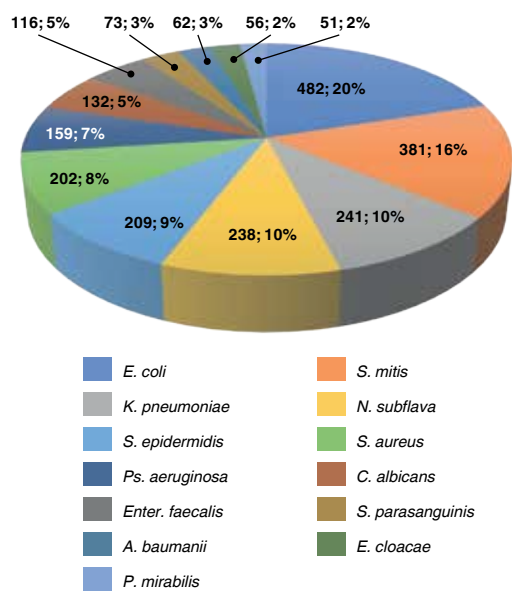


Рис. 3. Спектр возбудителей инфекций в Клинике БГМУ (хирургический корпус)

Fig. 3. The spectrum of infectious agents in the Clinic of BSMU (Surgery Building)

альным препаратам были получены результаты, представленные на рис. 5.

Как представлено на рис. 5, 6 основная доля изолятов внебольничных *St. aureus* обладала чувствительностью к большинству групп антимикробных препаратов, применяемых как в хирургическом, так и в терапевтическом стационаре. Наибольший процент восприимчивых изолятов выявлен к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином последних поколений (цефтобипрол, цефтазолин), а также новым антибактериальным препаратам,

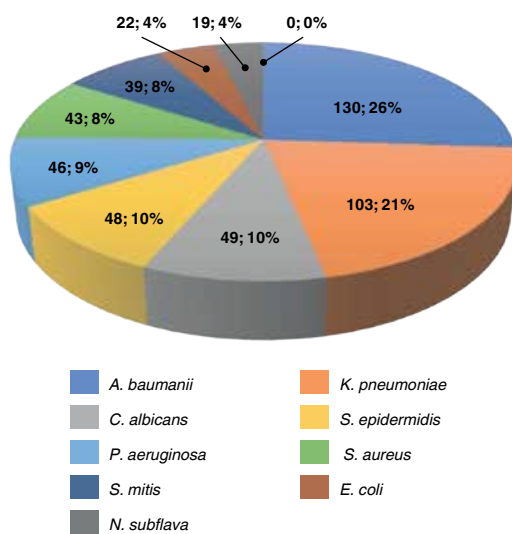


Рис. 4. Спектр возбудителей инфекций в Клинике БГМУ (ОРИТ)

Fig. 4. The spectrum of infectious agents in the Clinic of BSMU (ICU)

применяемым для лечения инфекций различных локализаций (даптомицин, линезолид, тигециклин). Эффективность данных групп препаратов подтверждена клинически в рамках действующего протокола антибактериальной терапии, разработанного для отделений Клиники БГМУ. Полученные результаты согласуются с данными многоцентрового исследования МАРАФОН, согласно которым в общем пуле изолятов *St. aureus* из 19 субъектов РФ наиболее часто бактерии обладали чувствительностью к препаратам расширенного спектра (даптомицин, телаванцин, тигециклин, линезолид, ванкомицин и цефтазолин) [11].

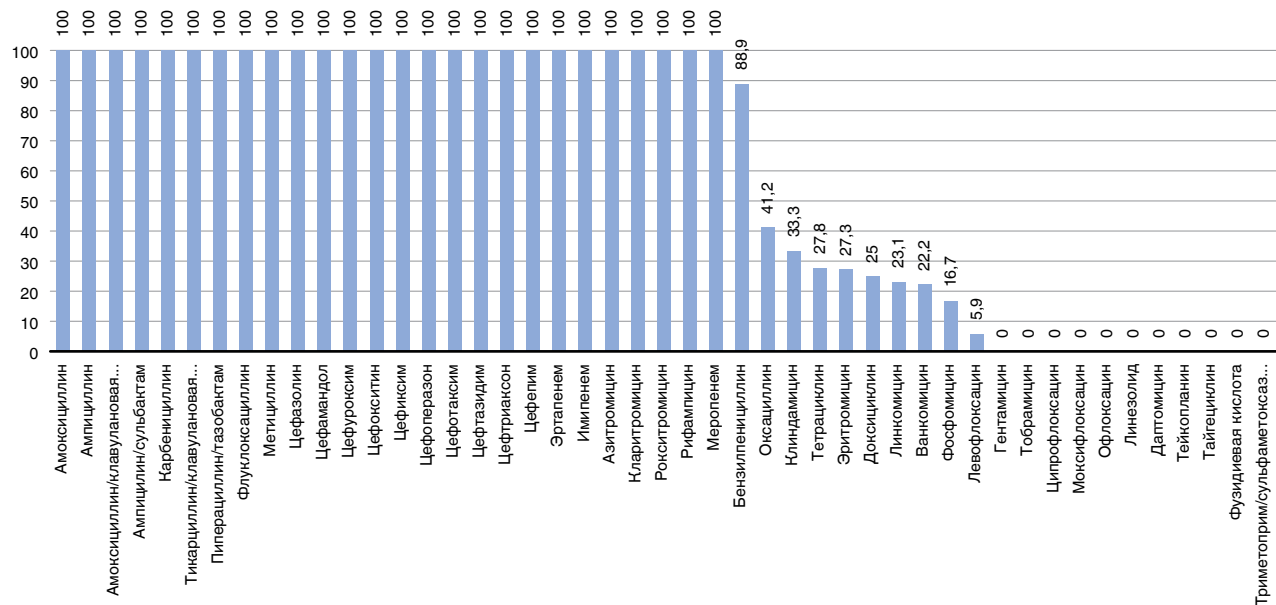


Рис. 5. Доля изолятов *St. aureus*, резистентных к антибактериальным препаратам (%). Терапевтические отделения. Количество изолятов – 35

Fig. 5. The proportion of *St. aureus* isolates resistant to antibacterial agents (%). Therapy departments. Number of isolates – 35

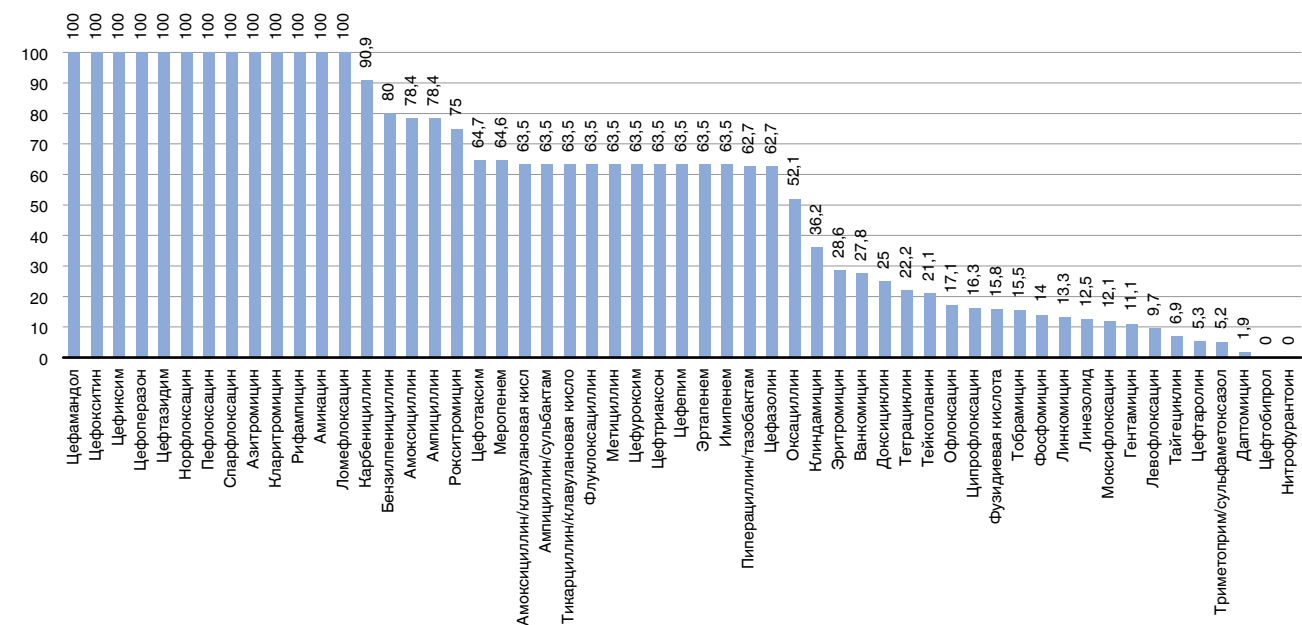


Рис. 6. Доля изолятов *St. aureus*, резистентных к антибактериальным препаратам (%). Хирургические отделения. Количество изолятов – 122

Fig. 6. The proportion of *St. aureus* isolates resistant to antibacterial agents (%). Surgery departments. Number of isolates – 122

Преобладающие в группе грамотрицательных микроорганизмов *E. coli* обладали сходной частотой антибиотикочувствительности к представителям фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин), ингибиторзащищенных пенициллинов (пиперацillin/сульбактам), аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин). Наименьший уровень резистентности (менее 10% устойчивых изолятов) отмечался для полимиксинов (колистин), фосфомицина, тикар-

циллина/клавуланата, цефоперазона/сульбактама, карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) (рис. 7).
Значительная часть изолятов проявляла устойчивость (62,2-69,8%) к пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, около 35% – к цефалоспорином.
Изоляты *E. coli*, выделенные от пациентов ТО и ХО, характеризовались одинаково высоким уровнем

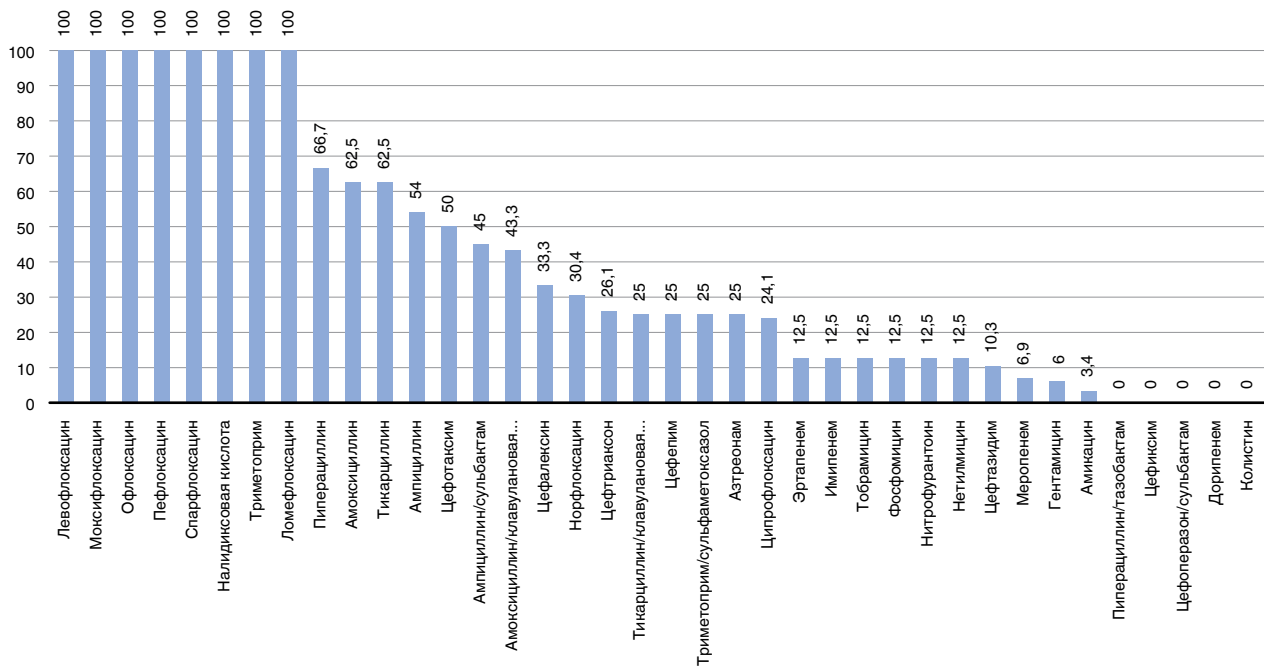


Рис. 7. Доля изолятов *E. coli*, резистентных к антибактериальным препаратам (%). Терапевтические отделения. Количество изолятов – 56

Fig. 7. The proportion of *E. coli* isolates resistant to antibacterial agents (%). Therapy departments. Number of isolates – 56

резистентности к представителям фторхинолонов (100% изолятов). При этом изоляты, выделенные от пациентов ТО, по сравнению с ХО, проявляли более высокий уровень резистентности к представителям карбапенемов: эртапенему (12,5% против 2,9%), меропенему (6,9% против 0,6%), имипенему (12,5% против 0%). В то время как изоляты *E. coli*, выделенные от пациентов ХО, по сравнению с ТО, напротив, чаще отличались резистентностью к гентамицину (16,5% против 6%) и колистину (9,2% против 0%) (рис. 8).

Классический представитель госпитальной микрофлоры *K. pneumoniae* отличался более широким

спектром резистентности к антибактериальным препаратам в ХО по сравнению с ТО. В частности, у изолятов, полученных от пациентов ТО, сохранялась стопроцентная чувствительность к карбапенемам (имипенем, дорипенем) (рис. 9).

В свою очередь изоляты, выделенные от пациентов ХО, чаще обладали резистентностью к ингибитор-защищенным пенициллинам, ципрофлоксацину, аминогликозидам (за исключением амикацина). Менее 50% выделенных изолятов *K. pneumoniae* сохраняли чувствительность к ряду антибактериальных препаратов расширенного спектра: пиперациллину/тазобактаму, эртапенему,

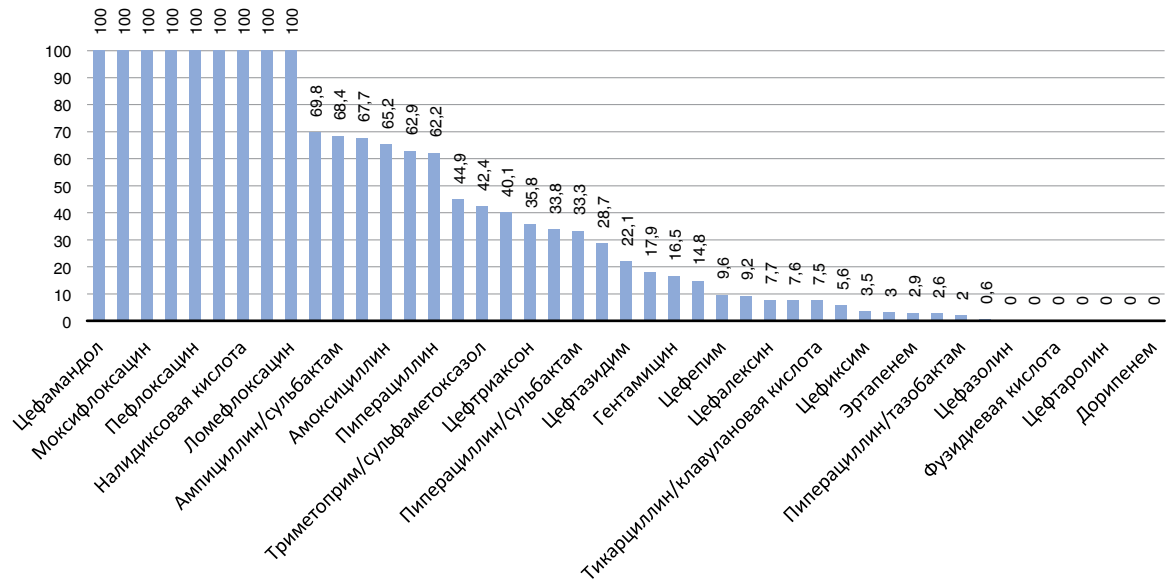


Рис. 8. Доля изолятов *E. coli*, резистентных к антибактериальным препаратам. Хирургические отделения (%). Количество изолятов – 334

Fig. 8. The proportion of *E. coli* isolates resistant to antibacterial agents (%). Surgery departments. Number of isolates – 334

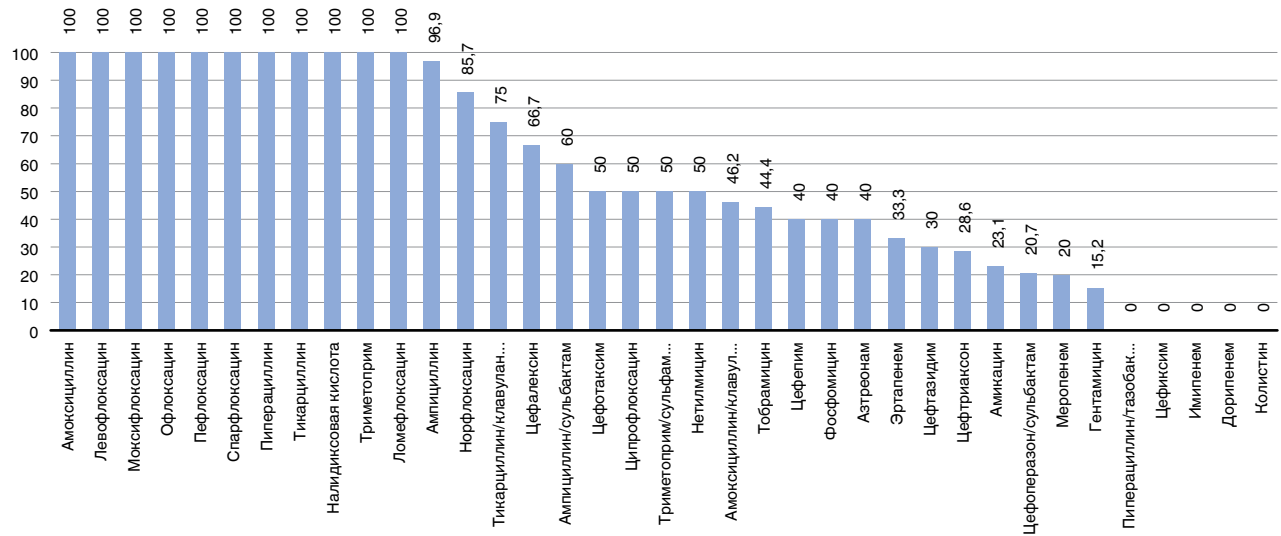


Рис. 9. Доля резистентных изолятов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (%). Терапевтические отделения. Количество изолятов – 43

Fig. 9. The proportion of *K. pneumoniae* isolates resistant to antibacterial agents (%). Therapy departments. Number of isolates – 43

цефоперазону/сульбактаму, фосфомицину, а также карбапенемам и колистину. Эта разница определяет наличие резерва антибактериальной терапии в отношении данного возбудителя для лечения инфекций в условиях ХО (рис. 10).

Klebsiella pneumoniae, по данным исследования антибиотикорезистентности энтеробактерий МАРАФОН, составляет 48,7% изолятов энтеробактерий и, как правило, проявляет устойчивость не менее чем к трем антибактериальным препаратам [11]. В нашем исследовании данный возбудитель как в ТО, так и в ХО проявлял тотальную устойчивость к шести антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда.

Наиболее проблемные с точки зрения резистентности возбудители – неферментирующие грамотрицательные бактерии были представлены полирезистентными *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Профиль резистентности *Pseudomonas aeruginosa* отличался для ХО и ТО (рис. 11, 12). Так, в ХО количество резистентных изолятов к меропенему было больше, чем в ТО, на 11,2%, к амикацину – на 4,4%, цефоперазону/сульбактаму – на 6,7%. Резистентность к имипенему составила 14,1%, дорипенему – 2%, гентамицину – 29,8%, тобрамицину – 5,5%, колистину – 24,5%, тогда как в ТО устойчивых к данным препаратам изолятов не наблюдалось (рис. 11, 12).

Как обсуждалось ранее, при относительно равных долях условно-патогенных микроорганизмов в картине микробного пейзажа пациентов в ОРИТ доля *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* превышает таковые в ХО на 14; 11; 23% соответственно (рис. 3, 4).

Между тем данные микроорганизмы занимают первые позиции по частоте встречаемости среди возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ. Так, согласно данным Б. Р. Гельфанда и др. [1], лидирующую позицию среди возбудителей нозокомиальных инфекций у больных ОРИТ смешанного профиля стабильно занимают клебсиеллы-продуценты БЛРС (25,8%). На втором месте по частоте выделения стоит синегнойная палочка (16,0%), на третьем – *Acinetobacter* spp. (12,8%). Данные микроорганизмы входят в группу патогенов ESKAPE с высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам, а также в группу 12 наиболее приоритетных антибиотикоустойчивых патогенов согласно списку ВОЗ (2017) [8]. С учетом полученных нами данных антибиотикочувствительности это позволяет говорить о возрастающей проблеме ацинетобактер-индуцированной внутригоспитальной инфекции в ОРИТ (рис. 15).

Согласно терминологии, определяющей резистентность грамотрицательных патогенов к антибиотикам, полирезистентными возбудителями или возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) считаются микроорганизмы, резистентные к трем классам антибиотиков и более; микроорганизмы, резистентные ко всем, кроме одного или двух классов антибиотиков, относятся к патогенам со значительной (extensively) лекарственной устойчивостью (XDR). Панрезистентные возбудители (PDR) – устойчивы ко всем известным классам препаратов. Соответственно, выделенные от пациентов ОРИТ изоляты *A. baumannii* и *P. aeruginosa* можно отнести к кате-

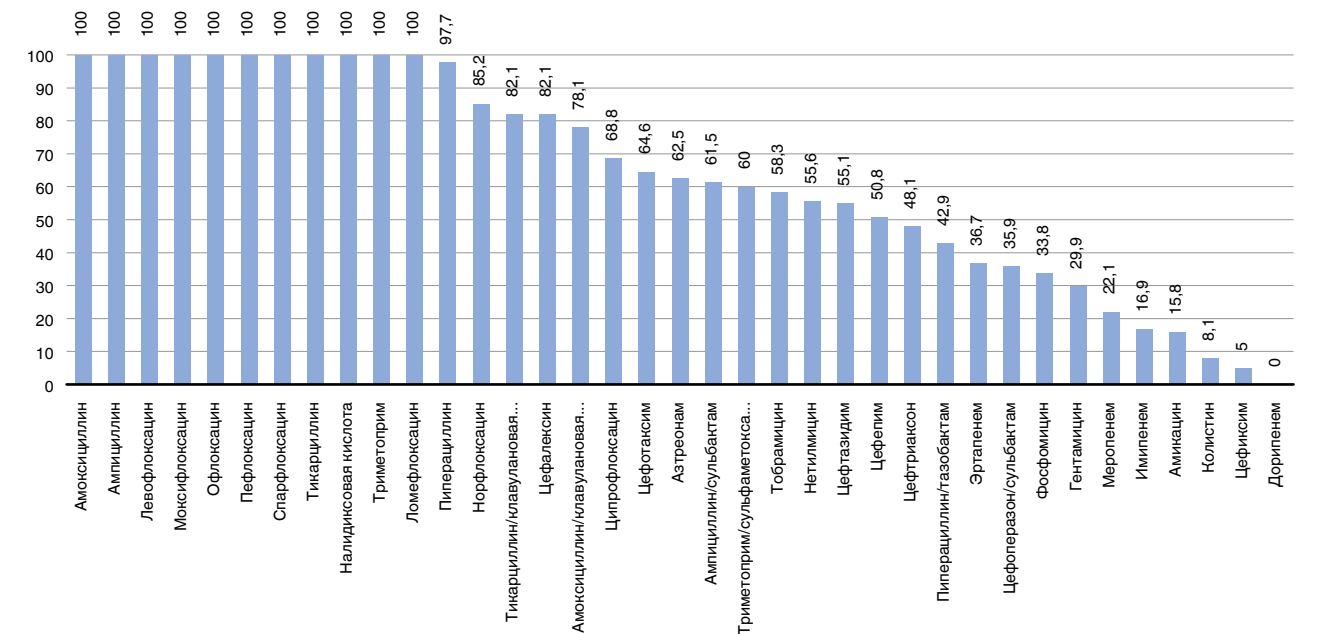


Рис. 10. Доля резистентных изолятов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (%). Хирургические отделения. Количество изолятов – 161

Fig. 10. The proportion of *K. pneumoniae* isolates resistant to antibacterial agents (%). Surgery departments. Number of isolates – 161

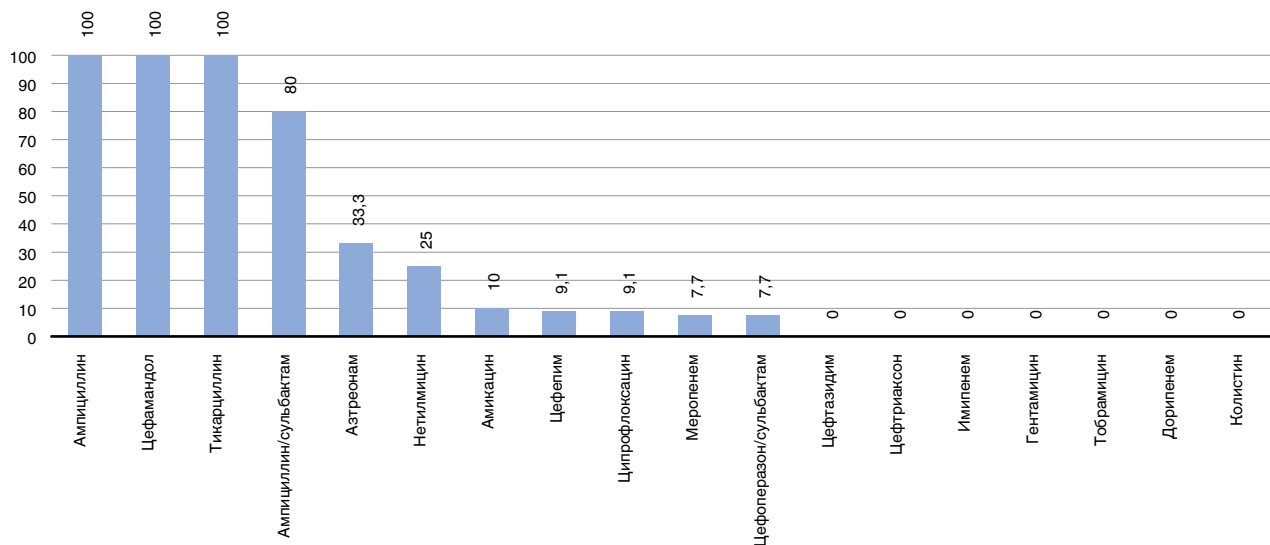


Рис. 11. Доля резистентных изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам (%). Терапевтические отделения. Количество изолятов – 16

Fig. 11. The proportion of *P. aeruginosa* isolates resistant to antibacterial agents (%). Therapy departments. Number of isolates – 16

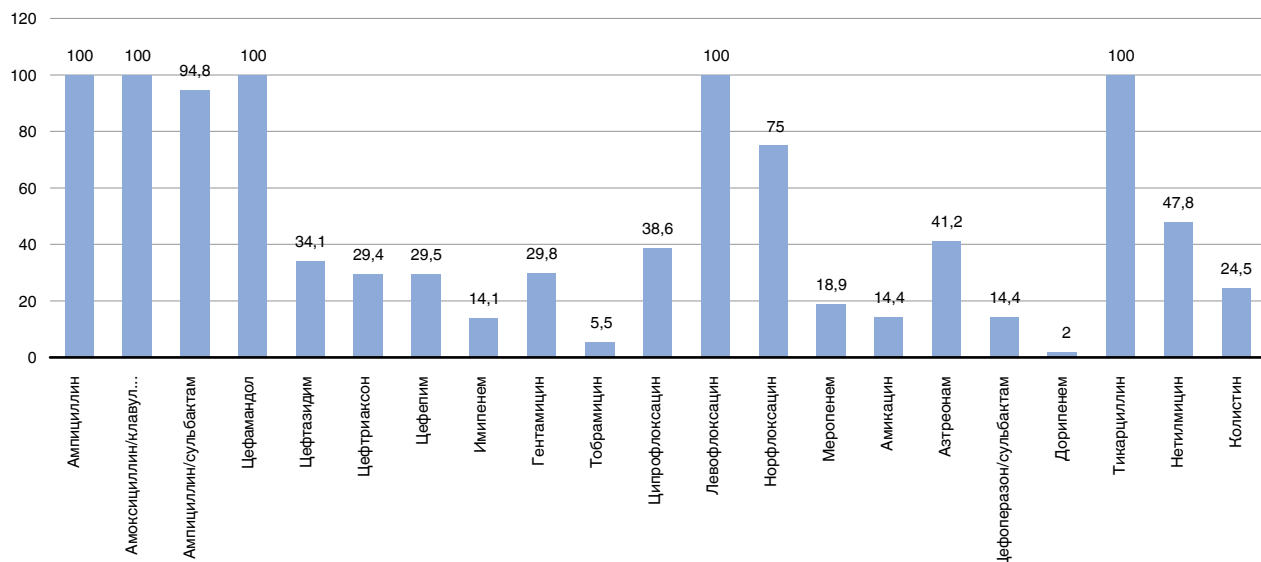


Рис. 12. Доля резистентных изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам (%). Хирургические отделения. Количество изолятов – 136

Fig. 12. The proportion of *P. aeruginosa* isolates resistant to antibacterial agents (%) . Surgery departments. Number of isolates – 136

гории микроорганизмов с MDR (рис. 13, 15). Так, подавляющее большинство изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов ОРИТ (70-100%), оказалось резистентным к фторхинолонам, карбапенемам (меропенем, имипенем), аминогликозидам (амикацин, гентамицин), сохраняя при этом чувствительность к цефоперазону/сульбактаму (40,9%) и колистину (всего 7,3% резистентных изолятов).

Аналогичная картина наблюдается с резистентностью другого грамотрицательного возбудителя внебольничной и госпитальной инфекции – *Klebsiella pneumoniae* (рис. 14). Менее 50% штаммов демон-

стрировали резистентность к гентамицину, имипенему и колистину. *Klebsiella pneumoniae*, по данным [10], является своего рода «коллектором» генов устойчивости к антибактериальным препаратам. Изоляты *K. pneumoniae* от пациентов ОРИТ характеризовались абсолютной резистентностью к набору из 17 препаратов (против 11 в ТО и ХО).

Данная картина антибиотикочувствительности определяет ограниченный выбор препаратов для этиотропной терапии ИВЛ-ассоциированной и других видов нозокомиальной инфекции (полимиксины, ингибитор-защищенные цефалоспорины, некоторые представители аминогликозидов).

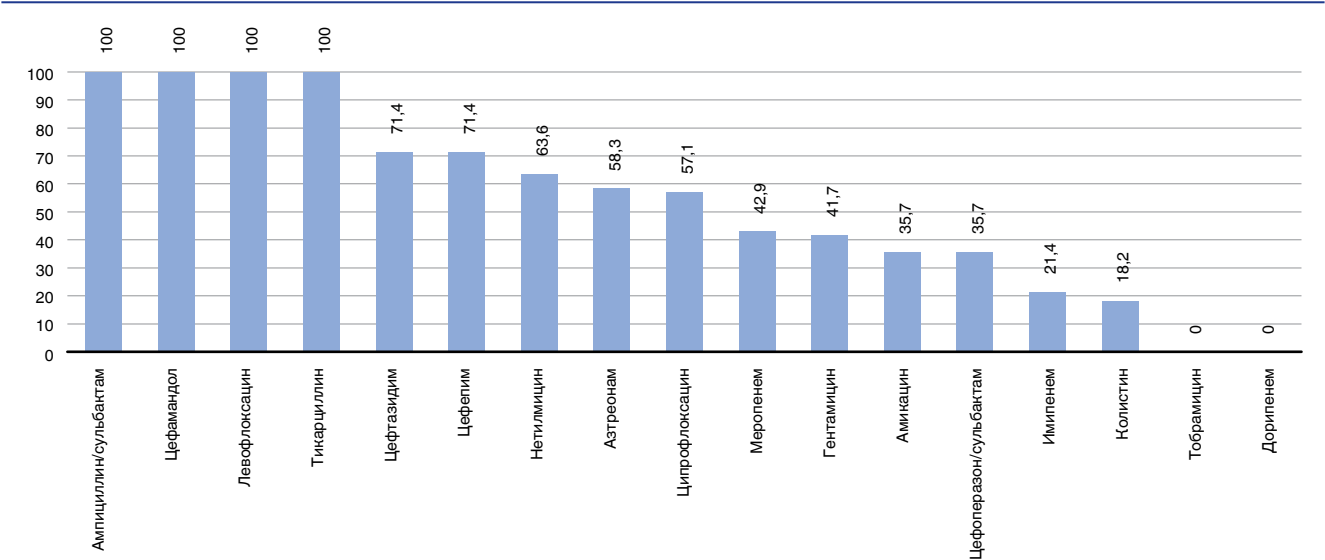


Рис. 13. Доля резистентных изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам. ОРИТ. Количество изолятов – 29

Fig. 13. The proportion of *P. aeruginosa* isolates resistant to antibacterial agents (%). ICU. Number of isolates – 29

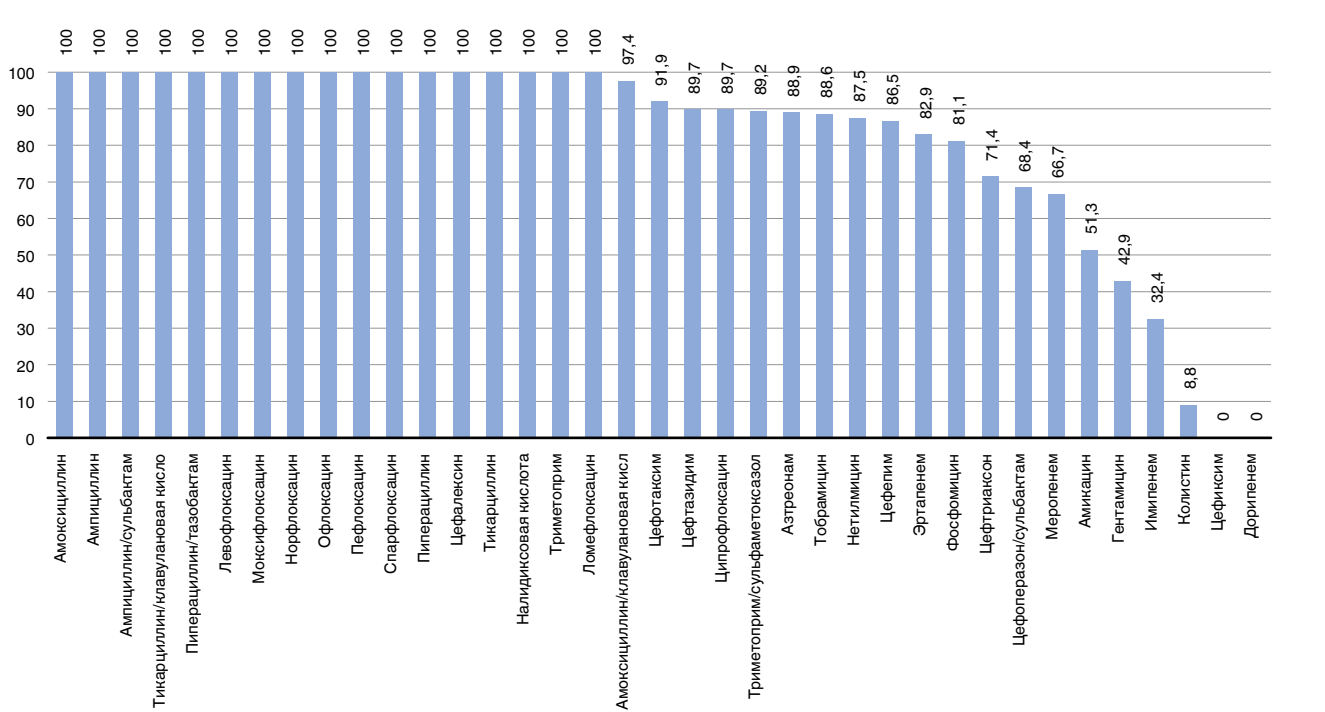


Рис. 14. Доля резистентных изолятов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам. ОРИТ. Количество изолятов – 70

Fig. 14. The proportion of *K. pneumoniae* isolates resistant to antibacterial agents (%). ICU. Number of isolates – 70

Таким образом, при сохранении резервов для антибиотикотерапии хирургической инфекции, вызванной проблемными микроорганизмами (полимиксины, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны, ингибиторозащищенные цефалоспорины III поколения), уровень их резистентности все же имеет тенденцию к превышению этого показателя в сравнении с показателями терапевтического стационара, что необходимо учитывать при подборе антибиотикотерапии в отделениях различного профиля.

Закключение

1. Тенденция к распространению в ХО многопрофильного стационара энтеробактерий с фенотипом множественной лекарственной устойчивости является неблагоприятным прогностическим признаком для многопрофильного стационара в связи с угрозой распространения данных возбудителей на ТО через ОРИТ и представляет собой проблему в плане выбора антибиотикотерапии.

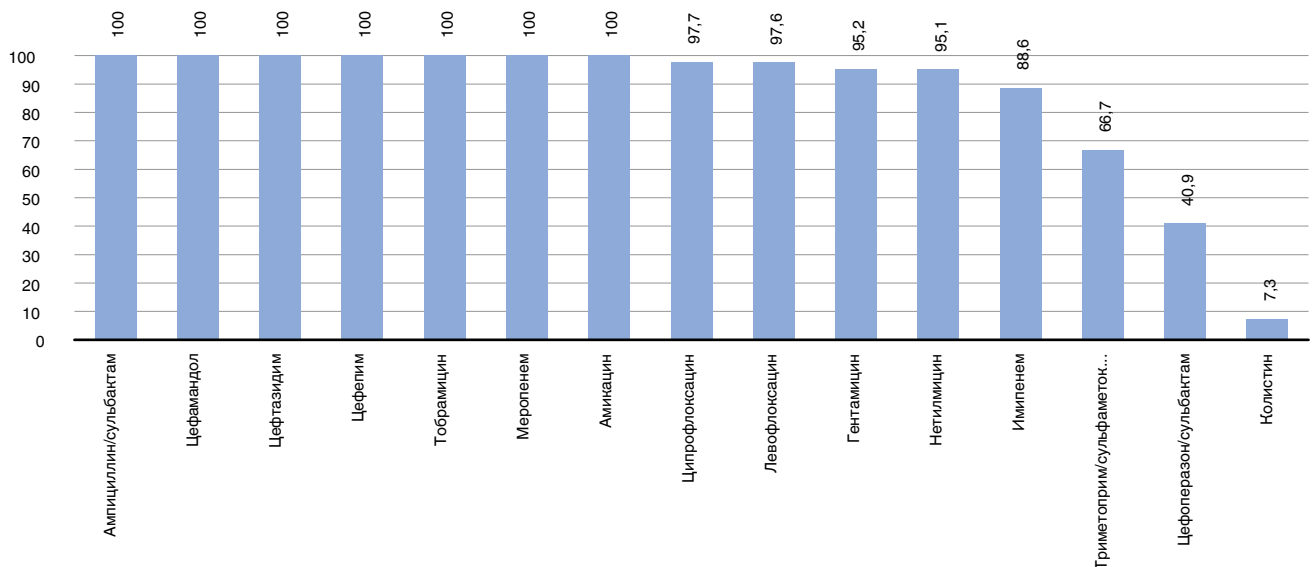


Рис. 15. Доля резистентных изолятов *A. baumannii* к антибактериальным препаратам. ОРИТ. Количество изолятов – 73

Fig. 15. The proportion of *A. baumannii* resistant to antibacterial agents (%). ICU. Number of isolates – 73

2. Высокая распространенность в ОРИТ карбапенемоустойчивых штаммов энтеробактерий (в частности, клебсиелл) ограничивает выбор препаратов для антибиотикотерапии, что диктует необходимость проведения ограничительных мероприятий по распространению карбапенеморезистентных возбудителей и усилению мер инфекционного контроля.

Сохранение некоторого резерва препаратов для антибиотикотерапии хирургической инфекции (полимиксины, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны, ингибиторозащищенные цефалоспорины) пока обусловлено тем, что спектр резистентности этой инфекции меньше в ТО.

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. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Милукова И. А., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б., Попов Т. В. Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях // Современные возможности антимикробной терапии. – Анналы хирургии. – 2015. – № 4. – С. 12-26.
2. Данилов А. И., Жаркова Л. П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 5. – С. 6-9.
3. Данилов А. И., Козлов Р. С., Козлов С. Н., Дехнич А. В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – № 1-2. – С. 30-34.
4. Ильина С. В. Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 508-514.
5. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андропова Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Здитовский Д. Э., Калинин Ю. С., Каспаров Э. В., Козлов И. Г., Корсунский И. А., Кудлай Д. А., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Н. С., Продеус А. П., Старикова Э. А., Черданцев Д. В., Чесноков А. Б., Шестерня П. А., Борисов А. Г. Клиническая иммунология: Практическое пособие для инфекционистов. – Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с.
6. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Иванова Л. В., Гоик В. Г., Шварц А. П., Мокрова Е. В., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 58-62.

REFERENCES

1. Gelfand B.R., Belotserkovskiy B.Z., Milyukova I.A., Protsenko D.N., Gelfand E.B., Popov T.V. The relevance of enterobacteriaceae in the etiology of nosocomial infections in critical condition patients. *Modern antimicrobial therapy solutions. Annaly Khirurgii*, 2015, no. 4, pp. 12-26. (In Russ.)
2. Danilov A.I., Zharkova L.P. Antibiotic resistance: arguments and facts. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2017, vol. 26, no. 5, pp. 6-9. (In Russ.)
3. Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Dekhnich A.V. The practice of managing the patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2017, no. 1-2, pp. 30-34. (In Russ.)
4. Ilyina S.V. Use of antibiotics in medicine: crisis of antibiotic resistance and what we can do. *Pediatricheskaya Pharmacologiya*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 508-514. (In Russ.)
5. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetsky D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunsky I.A., Kudlai D.A., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya: Prakticheskoye posobiye dlya infektzionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p.
6. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Ivanova L.V., Goik V.G., Schwartz A.P., Mokrova E.V., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in nosocomial staphylococci from multidisciplinary hospital. *Problemy Meditsinskoj Mikologii*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 58-62. (In Russ.)

7. Кулмагамбетов И. Р., Сарсенбаева С. С., Рамазанова Ш. Х., Есимова Н. К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9. – С. 54-59.
8. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 341-354.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 158-168 с.
10. Смирнова М. В., Артемук С. Д., Белькова Е. И., Мельцер А. А., Козлова Н. С., Тимирбаева О. Ю., Куготова Д. А. Антибиотикорезистентность штаммов энтеробактерий, выделенных из крови // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 92-98.
11. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Скленова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2013-2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 49-56.
12. who.int [интернет]. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. [WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/ru/>
7. Kulmagambetov I.R., Sarsenbaeva S.S., Ramazanova Sh.Kh., Esimova N.K. Contemporary approaches to the control and containment of antibiotic resistance in the world. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2015, no. 9, pp. 54-59. (In Russ.)
8. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in modern world. *Pediatricskaya Farmacologiya*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 341-354. (In Russ.)
9. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g. Gosudarstvenny doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2018]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2019. pp. 158-168.
10. Smirnova M.V., Artemuk S.D., Belkova E.I., Meltser A.A., Kozlova N.S., Timirbaeva O.Yu., Kugotova D.A. Antibiotic resistance of enterobacteria strains isolated from blood. *Medsina: Teoriya i Praktika*, 2019, vol. 4, no. 3, pp. 92-98. (In Russ.)
11. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Sklenova E.Yu. et al. Antibiotic resistance in nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2013-2014. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 49-56. (In Russ.)
12. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. (In Russ). Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фармакологии Института фармации.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID 0000-0003-1878-4467

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» МЗ РФ, 450075, г. Уфа, ул. Блюхера, д. 3.

Бакиров Булат Ахатович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2.
Тел.: +7 (347) 235-32-23.
E-mail: bakirovb@gmail.com

Зарипова Гузель Радмиловна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
госпитальной терапии № 2, врач – клинический
фармаколог Клиники.
450083 г. Уфа, ул. Шафиева, д. 2.
E-mail: vgr1983@mail.ru

Аллаяров Наиль Динисламович

заведующий приемным отделением, врач-хирург
хирургического отделения Клиники.
450083 г. Уфа, ул. Шафиева, д. 2.
E-mail: allayarovnd@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Email: D624254@gmail.com
ORCID 0000-0003-1878-4467

Bashkiriya State Medical University,
3, Blyukhera St., Ufa, 450075.

Bulat A. Bakirov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Hospital Therapy Department no. 2.
Phone: +7 (347) 235-32-23.
Email: bakirovb@gmail.com

Guzel R. Zaripova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Hospital Therapy Department no. 2,
Clinical Pharmacologist of the Clinic.
2, Shafieva St., Ufa, 450083.
Email: vgr1983@mail.ru

Nail D. Allayarov

Head of Admission Department,
Surgeon of Surgery Department of the Clinic.
2, Shafieva St., Ufa, 450083.
Email: allayarovnd@gmail.com

Поступила 16.03.2022

Submitted as of 16.03.2022



Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА, А. Е. РУССКИХ

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены актуальные данные из 88 источников литературы, касающиеся краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с характеристикой наиболее эффективных препаратов – бедаквилина, линезолида, деламанида, клофазимина. Также приведены сведения о дополнительных свойствах препаратов – модулировать ключевые иммунные реакции и иммунометаболические процессы, которые лежат в основе нового подхода к совершенствованию лечения туберкулеза – терапии хозяина.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, краткосрочные схемы лечения, противотуберкулезные препараты, терапия хозяина

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>

Medications for Short-Course Chemotherapy of Drug Resistant Tuberculosis and Their Effect on the Host

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA, A. E. RUSSKIKH

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

ABSTRACT

The review presents up-to-date data from 88 publications devoted to the short-course regimens of multiple drug resistant tuberculosis treatment and describes characteristics of the most effective drugs – bedaquiline, linezolid, delamanid, and clofazimine. Information is also provided on the additional properties of the drugs, i.e. modulation of the key immune response and immunometabolic processes that underlie a new approach to improvement of tuberculosis treatment, the so-called host therapy.

Key words: drug resistant tuberculosis, multiple drug resistance, short-course treatment regimens, anti-tuberculosis drugs, host therapy

For citations: Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A., Russkikh A. E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 54-64 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Одной из основных причин недостаточной эффективности существующих режимов этиотропного лечения туберкулеза является распространение штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в мире составляет 57%, а при наличии дополнительной резистентности возбудителя к препаратам группы фторхинолонов, аминогликозидам и/или полипептиду – 41% [48].

Длительность лечения больных МЛУ-ТБ и необходимость применения многокомпонентных схем химиотерапии увеличивают экономические затраты на организацию лечения [1] и повышают среди пациентов риск отказа от химиотерапии, особенно при возникновении нежелательных явлений (НЯ) на

применяемые лекарственные препараты [2]. В последние годы предпочтительным вариантом лечения МЛУ-ТБ являются полностью пероральные схемы химиотерапии, имеющие большой потенциал для сокращения продолжительности лечения, повышения безопасности и в конечном счете повышения эффективности лечения [74, 82].

Краткосрочные схемы лечения. Применение новых эффективных препаратов для лечения туберкулеза позволило разработать краткосрочные схемы лечения (КСЛ), которые могут рассматриваться как возможность повышения приверженности лечению, ускоренного возвращения к работе, учебе и обычной жизни, преодоления социальной стигматизации, связанной с туберкулезом [51]. Согласно результатам 1-го этапа исследования STREAM с включением 424 пациентов, применение КСЛ продолжительностью 9-11 мес. не ухудшало показатели

эффективности лечения и соответствовало показателям безопасности длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, сформированных в соответствии с рекомендациями ВОЗ [69]. Возможность эффективного использования КСЛ при полностью пероральных схемах химиотерапии туберкулеза продемонстрирована в клинических исследованиях, проведенных в Грузии [13], Юго-Восточной Азии [49], Южной Африке [77]. Оценки их экономической эффективности выявили существенное снижение затрат на лечение по сравнению с длительными схемами химиотерапии, а также и с КСЛ с включением инъекционных препаратов [23, 30, 65, 67].

Препараты для КСЛ

Бедаквилин относится к классу диарилхинолинов, оказывает бактерицидное действие на МБТ и не имеет перекрестной резистентности с другими препаратами для лечения туберкулеза, применяемыми в Российской Федерации. Бедаквилин обладает уникальным механизмом действия: воздействует на АТФ-синтазу микобактерий. На сегодняшний день этот препарат является основой полностью пероральных режимов лечения пациентов с МЛУ-ТБ [82] и доказанной эффективностью результатами множественных исследований [7, 32].

Эффективность применения бедаквилина связана с ускорением негативации мокроты. Высокая скорость абациллирования была продемонстрирована на мышинной модели туберкулеза и в клинических исследованиях [64, 81]. В крупном многоцентровом наблюдательном исследовании, где были проанализированы 428 случаев МЛУ-ТБ, негативация посева мокроты через 90 дней лечения была достигнута у 80,5% с медианой времени до конверсии 60 (33-90) дней [18]. В клиническом исследовании фазы 2b медиана времени до негативации посева мокроты уменьшилась с 125 до 83 дней при добавлении бедаквилина к базовой схеме лечения МЛУ-ТБ [31]. Путем математического моделирования установлено, что применение бедаквилина может сократить продолжительность лечения МЛУ-ТБ до 18 нед. [33].

Деламанид – новый противотуберкулезный препарат (ПТП) класса бициклических нитроимидазолов, рекомендованный ВОЗ для включения в полностью пероральные длительные режимы лечения МЛУ-ТБ [82]. Это пролекарство, которое активируется коферментом F420 – деазафлавин-зависимой нитроредуктазой микобактерий, образуя нестабильные промежуточные соединения, которые в свою очередь приводят к образованию активных форм азота. Активированный деламанид оказывает двойное бактерицидное действие: предотвращает синтез миколовой кислоты, а активные формы азота вызывают респираторный взрыв [41, 63]. Проникая внутрь макрофагов, деламанид оказывает бактерицидное действие не только в отношении активных, но внутриклеточно локализованных «дремлющих» МБТ [17]. Деламанид проявляет раннюю бактери-

цидную активность [31], которая способствует ускоренной негативации мокроты [47], что делает перспективным включение деламанида в КСЛ [6, 56].

Другим перспективным препаратом для включения в КСЛ является **клофазимин** [4]. Это противолепрозный препарат, проявляющий бактериостатическое и некоторое бактерицидное действие на *M. leprae*. Клофазимин ингибирует рост МБТ, связываясь с их ДНК, однако точные механизмы его действия полностью не раскрыты. Предполагаемый механизм антимикобактериальной активности клофазимина может быть связан с его воздействием на мембрану, включающую бактериальную дыхательную цепь переноса электронов. Внутриклеточное окисление восстановленного клофазимина сопровождается синтезом активных форм кислорода (АФК) и супероксида водорода (H_2O_2). Взаимодействие клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию антимикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, препятствуя поглощению ионов калия. Оба механизма ведут к нарушению клеточного энергетического метаболизма и образования АТФ.

Эффективность клофазимина была продемонстрирована в доклинических и рандомизированных контролируемых исследованиях [27, 78, 85]. В результате рандомизированного многоцентрового исследования в Китае выявлено, что добавление клофазимина в дозе 100 мг в день повышает эффективность стандартизированного режима лечения МЛУ-ТБ. Основным достижением была доля пациентов с успешным исходом лечения (65,1% против 47,3% в контрольной группе) [34]. Результаты ряда исследований продемонстрировали наличие синергизма между клофазимином и другими препаратами для лечения туберкулеза [64, 66]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Южной Африке, отмечено 2-кратное увеличение показателя негативации мокроты через 6 мес. лечения пациентов схемой, содержащей клофазимин, по сравнению с контрольной группой [70]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ клофазимин включен в КСЛ МЛУ-ТБ, а также может использоваться в более длительных режимах лечения.

Линезолид – синтетический антибактериальный препарат, относится к классу оксазолидинонов, проявляющих активность *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий, анаэробных микроорганизмов и МБТ. За счет связывания с бактериальными рибосомами линезолид предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

При назначении линезолида эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ значительно повышается [7]. Сох Н., Ford N. проанализировали данные 148 пациентов из 11 исследований, получавших линезолид [26]. Общая доля эффективного лече-

ния составила 67,99%. Существенных различий при сравнении суточной дозы линезолида (≤ 600 против > 600 мг) и средней продолжительности приема линезолида (≤ 7 против > 7 месяцев) не выявлено. Объединенная оценка частоты любых нежелательных реакций составила 61,48%, при этом у 36,23% участников они были вызваны линезолидом, его прием был прекращен. По результатам 23 исследований, проведенных в 14 странах с участием 507 пациентов, общая доля эффективного лечения составила 77,36%, а доля достижения негативации посева была определена как 88,45% [9]. Среди НЯ, приводящих к прекращению приема линезолида, чаще регистрировалась миелосупрессия при использовании более высоких доз препарата. Дозозависимый эффект линезолида по частоте миелосупрессии (48,4% против 24,8% при низкой дозе) отразили в результатах метаанализа [62].

Связь эффективности лечения и частоты летальности при использовании отдельных препаратов была оценена в метаанализе с использованием предоставленных исследователями анонимизированных индивидуальных данных 12 030 больных МЛУ-ТБ из 50 исследований, проведенных в 25 странах [24]. Эффективность лечения положительно коррелировала с использованием линезолида, бедаквилина и клофазимина. Также была выявлена значимая связь между снижением летальности и применением линезолида, бедаквилина и фторхинолонов.

Однако ценность этих препаратов обусловлена не только их противотуберкулезной активностью в отношении МБТ МЛУ, но и особым влиянием на организм больного человека – хозяина.

Стратегия терапии хозяина. В последнее время в вопросах лечения туберкулеза большое внимание уделяется использованию терапии, направленной на хозяина – *host-directed therapy* (HDT), целью которой является усиление иммунных механизмов, уменьшающих избыточное воспаление, повреждение легочной ткани и ограничивающих рост МБТ [57, 58, 67, 72].

Cahill C. et al. [20] приводят данные, подтверждающие стратегическое направление использования противомикробных средств в дополнение к их бактерицидным эффектам, как препаратам, ориентированным на усиление иммунных ответов в инфицированных иммунокомпетентных клетках хозяина. Такие стратегии работают за счет усиления про- или противовоспалительных и иммунометаболических процессов [55]. Эти методы лечения не нацелены напрямую на патогены, что позволяет избежать возникновения лекарственной устойчивости патогенов, что делает эту стратегию многообещающей [57]. По определению авторов [8], HDT – это новая и развивающаяся концепция, направленная на усиление иммунного ответа хозяина против микобактериальной инфекции с использованием лекарств или соединений с дополнительными антибиотиче-

скими свойствами или без них. Разработаны новые иммуноопосредованные терапевтические стратегии, которые повышают эффективность лечения существующими ПТП за счет влияния на факторы врожденного иммунитета препаратов из различных фармакологических групп [57, 59]. Направления HDT многообразны и особенно востребованы как дополнение к лечению больных МЛУ-ТБ.

Влияние противотуберкулезных препаратов на организм хозяина. Все антимикробные препараты, и ПТП в том числе, могут оказывать влияние на иммунную систему: косвенно, через нарушение микробиоты организма [80] или напрямую за счет модуляции функций иммунных клеток, запуска врожденного арсенала антимикробных факторов, включающих производство АФК и азота, фагосомный путь или аутофагию [54, 86]. Лекарства могут вызывать изменения иммунометаболических процессов [20], в основе которых лежит нарушение функции митохондрий [35].

Нарушение функций и морфологии митохондрий характерно для развития туберкулезной инфекции. В инфицированных МБТ клетках происходит изменение размера, формы митохондрий, их количества и распределения [38]. Микобактерии для облегчения выживания в макрофагах перестраивают энергетический метаболизм, нарушая синтез АТФ. Chen M. et al. [22] на культуре человеческих макрофагов моноцитарного происхождения показали, что в процессе их инфицирования вирулентными МБТ происходят высвобождение цитохрома из митохондрий и истощение митохондриального мембранного потенциала. Cumming B. M. et al. [28] доказали, что на глубину и особенности метаболических изменений существенно влияют жизнеспособность, вирулентность и иммуномодулирующий потенциал МБТ. Измеряя скорость гликолиза и дыхания в режиме реального времени, авторы показали, что только вирулентные МБТ индуцировали фенотип покоящейся энергии в макрофагах за счет замедления гликолиза и цикла трикарбоновых кислот. При этом наблюдалось увеличение зависимости от окисления жирных кислот, причем экзогенных, т. е. жирных кислот и холестерина хозяина. Huang L. et al. [52] подтверждают, что выживаемость МБТ в клетке-хозяине обеспечивается преимущественно жирными кислотами и холестерином, а способность расщеплять стеролы является необычной метаболической характеристикой, унаследованной от сапрофитного предка. При блокировании β -окисления жирных кислот хозяина нарушался рост МБТ в культуре макрофагов и в организме инфицированных мышей за счет быстрой генерации АФК в митохондриях и усиления активности аутофагии [21, 71]. В исследованиях Gleeson L. E. et al. [46], выполненных на культурах макрофагов альвеолярного, моноцитарного и костномозгового происхождения, инфицированных МБТ, показано, что переход энергообмена с окислительного фосфорилирования и

цикла трикарбоновых кислот на гликолиз сопровождается выработкой провоспалительного цитокина IL-1b, который ограничивает выживаемость внутриклеточных бактерий. Переключение метаболизма на гликолиз и выработка провоспалительных цитокинов являются ключевыми эффекторными функциями, регулируемые эпигенетическими изменениями, и служат неотъемлемой частью способности макрофага вызывать эффективный иммунный ответ против МБТ [25]. Переход на аэробный гликолиз изменяет также метаболизм хозяина, что приводит к появлению в образцах мокроты таких метаболитов, как d-глюконовая кислота, d-лактон, глутаровая кислота, бутанол и этан [37].

ПТП могут модулировать ключевые воспалительные реакции и иммунометаболические процессы, причем как в отрицательную сторону, вызывая нежелательные побочные эффекты, так и в положительную, обосновывая новый подход НДТ. Так, **линезолид** вызывает ряд токсических побочных реакций при длительном использовании: гиперлактатемию, молочный и метаболический ацидоз [12], миелосупрессию, приводящую к тромбоцитопении и анемии [15], зрительную и периферическую невропатию [5, 19, 40, 68]. Основной причиной большинства этих НЯ считаются нарушения митохондриальной функции [75, 76]. De Vriese A. S. et al. [29] изучали ультраструктуру и активность ферментов дыхательной цепи митохондрий и митохондриальную ДНК (мтДНК) в образцах мышц, печени и почек, полученных от пациента, у которого развились оптическая нейропатия, энцефалопатия, скелетная миопатия, лактоацидоз и почечная недостаточность после длительного приема линезолида. Установлено снижение активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи в пораженных тканях, но без ультраструктурных аномалий митохондрий и без мутаций в мтДНК.

В исследованиях [36] обнаружено, что линезолид увеличивает продукцию лактата в первичных остеобластах человека, это указывает на повышенную гликолитическую активность. Глубокое снижение потребления кислорода, приводящее к увеличению уровня лактата в крови, также было описано в клиническом наблюдении у пациента во время линезолид-индуцированного лактоацидоза, приведшего к его гибели [73]. Авторы выявили дисбаланс между митохондриальными и ядерными субъединицами дыхательной цепи и снижение реактивного биогенеза митохондрий. Анализ моноклеарных клеток периферической крови пациентов, получавших линезолид для лечения различных, нетуберкулезных, инфекций, показал снижение ряда митохондриальных маркеров, коррелирующих с увеличением апоптоза, увеличение массы митохондрий в нервных волокнах кожи и отек аксонов [43]. Результат исследований позволил авторам сделать заключение, что линезолид проявляет тканезависимую митотоксичность, которая отвечает за гибель

клеток крови и набухание нервных волокон, что приводит к неблагоприятным гематологическим и побочным эффектам со стороны периферической нервной системы.

Winchell C. G. et al. [83] считают, что подавление костного мозга при длительном использовании линезолида может быть опосредовано цитокином IL-1. На модели туберкулеза мышей авторы показали, что, модулируя активность IL-1, удалось повысить терапевтический эффект линезолида, проявившийся в уменьшении количества нейтрофилов в легких, и снизить его токсическое действие на популяцию эритроидных предшественников. Результаты исследований подтверждают, что сочетание линезолида с ингибитором IL-1, в качестве которого использовали антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA), известного как Анакинра (применяется для лечения ревматоидного артрита), может быть эффективным подходом к НДТ при туберкулезе: во-первых, для снижения токсичности линезолида и, во-вторых, для уменьшения патологии, связанной с неконтролируемой передачей сигналов IL-1.

По данным исследований Genestet C. et al. [44], линезолид способствует активации и эффективности аутофагии.

Бедаквилин специфически нарушает внутриклеточную продукцию АТФ у МБТ, ингибируя активность бактериальной АТФ-синтазы, связываясь с субъединицей комплекса V в цепи переноса электронов, что приводит к истощению выработки энергии [11, 60, 61]. На митохондриальную АТФ-синтазу различных эукариотических клеток хозяина бедаквилин оказывает неоднозначное действие. Fiorillo M. et al. [39] показали, что в культуре нормальных фибробластов человека бедаквилин значительно увеличивал потребление кислорода, а в клетках рака молочной железы MCF7 ингибировал потребление кислорода митохондриями и гликолиз, что приводило к дисфункции митохондрий и истощению АТФ. В исследованиях [84] установлено, что за счет снижения АТФ и окислительного стресса бедаквилин дозозависимо подавлял пролиферацию клеток рака легкого, независимо от подтипов и молекулярной гетерогенности, и образование капиллярной сети эндотелиальных клеток, ассоциированных с опухолью легких человека, даже в присутствии фактора роста эндотелия сосудов. Результаты, полученные в культуре клеток *in vitro*, подтверждены на мышинной модели рака легких с ксенотрансплантатом.

Бедаквилин дозозависимым образом влиял на активность комплексов митохондриальной транспортной цепи гепатоцитов здоровых крыс. В высоких концентрациях (50 мкМ) подавлял активность ферментов дыхательной цепи комплексов I, II и III в митохондриях печени. При более низких концентрациях (до 10 мкМ) бедаквилин незначительно активировал комплекс I и ингибировал продукцию H₂O₂ в митохондриях [14]. Авторы считают, что бе-

даквиллин может защищать нормальные клетки от развития окислительного стресса и гибели.

Полногеномный транскрипционный анализ позволил выявить доказательства иммуномодулирующего действия бедаквилина на функции клеток хозяина [45]. Препарат способствует образованию лизосом, мембраны фагоцитарных везикул, вакуолярного просвета, влияя на активность гидролазы и гомеостаза липидов в наивных и инфицированных МБТ макрофагах. Бедаквилин подавляет базальный гликолиз, снижает гликолитическую способность в макрофагах, стимулированных МБТ, убитых нагреванием, и запускает антимикобактериальные механизмы, такие как слияние фagosома-лизосома и аутофагия. Даже при заражении человеческого макрофагов моноцитарного происхождения бедаквилин-устойчивым штаммом МБТ наблюдали внутриклеточное уничтожение микобактерий, несмотря на отсутствие прямого бактерицидного эффекта, что свидетельствует о модуляции антимикробной функции хозяина.

Бедаквилин за счет способности создавать кислотные компартменты может усиливать эффективность других лекарств, активность которых зависит от рН. Исследования *in vivo* показали синергетическое взаимодействие между бедаквилином и пиразинамидом [53]. В исследованиях на культуре макрофагов, зараженных устойчивыми к бедаквилину МБТ и обработанных бедаквилином в сочетании с пиразинамидом, продемонстрировали выраженное бактерицидное действие по сравнению с моно пиразинамидом [45]. Результат не был аддитивным эффектом между двумя препаратами, поскольку бедаквилин в использованной дозе не обладал антибактериальной активностью. Авторы считают, что усиление активности пиразинамида за счет бедаквилина, скорее всего, связано с влиянием бедаквилина на клетки хозяина, в частности, за счет увеличения закисления лизосом.

Интересное объяснение антимикобактериального эффекта комбинаций бедаквилина с другими препаратами с точки зрения влияния на клеточную биоэнергетику дали Lamprecht D. A. et al. [61]. Авторы отметили, что комбинации бедаквилина с клофазимином или с клофазимином и имидазопиридином (Q203) вызывали быстрое и устойчивое уничтожение МБТ без начальной бактериостатической фазы, что предполагало иной механизм действия, отличный от истощения АТФ, характерный для бедаквилина и Q203 (является ингибитором цитохрома bc1). В митохондриальной цепи электронов клофазимин перемещает электроны от фермента NADH-дегидрогеназы 2-го типа к кислороду, генерируя бактерицидные АФК. С помощью проточной цитометрии доказали, что быстрое синергетическое уничтожение МБТ опосредуется значительным увеличением продукции АФК именно за счет сочетания клофазимиона с бедаквилином и Q203.

Клофазимин во время длительного перорального приема накапливается в макрофагах, образуя нерастворимые внутриклеточные кристаллические включения. По мнению Yoon G. S. et al. [87], за счет кристаллизации детоксифицируется цитотоксичный растворимый клофазимин, что защищает митохондрии от апоптоза. Ранее Fukutomi Y. et al. [42] наблюдали в макрофагах моноцитарного происхождения, обработанных клофазимином, снижение метаболической активности, уменьшение размера клеток, ядерную конденсацию и фрагментацию, характерные для апоптоза. Авторы исследования [88] установили, что кристаллы клофазимиона меняют пути иммунного сигнального ответа, приводя к усилению продукции антагониста рецептора IL-1RA и подавлению продукции TNF- α , что лежит в основе противовоспалительной активности клофазимиона. Позже в эксперименте на мышах, получавших клофазимин в течение 8 нед., когда в тканевых макрофагах уже образовались биокристаллы лекарства, определили 3-кратное увеличение продукции IL-1RA в печени и 21-кратное увеличение его уровня в сыворотке по сравнению с аналогичными данными у мышей, получавших клофазимин только 2 нед. По заключению авторов, накопление биокристаллов клофазимиона в резидентных тканевых макрофагах вызвало IL-1RA-зависимый системный противовоспалительный ответ. Наблюдаемые в организме мышей под действием клофазимиона метаболические сдвиги – повышение гликолитической активности, снижение выведения с мочой сукцината и α -кетоглутарата (промежуточных продуктов цикла Кребса) – свидетельствуют об иммуномодулирующей активности клофазимиона [79].

Интересные данные, характеризующие иммуномодулирующую активность клофазимиона, привели Ahmad S. et al. [10]. При ревакцинации мышей вакциной БЦЖ, подвергшейся воздействию клофазимиона, наблюдали дифференцировку стволовых клеток памяти, что позволило восстановить Т-клетки центральной памяти и эффекторные Т-клетки памяти с длительным сроком существования и обеспечить повышенную эффективность вакцины у мышей.

Противовоспалительная активность клофазимиона проявляется ингибированием активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Клофазимин может косвенно влиять на пролиферацию Т-клеток, способствуя высвобождению АФК и простагландинов, особенно GE2 из нейтрофилов и моноцитов [50]. Благодаря противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам, клофазимин успешно используется для лечения многобациллярной леプロзной узловой эритемы [3] и различных немикробных хронических воспалительных заболеваний, преимущественно кожи, включая кожные поражения при системной красной волчанке [16].

Иммуномодулирующий потенциал **деламанида** изучили Lyu X.-L. et al. [63]. На культуру макрофа-

гов, инфицированных МБТ лабораторного штамма H37Rv или клинического изолята с МЛУ, воздействовали в течение 4 ч деламанидом в концентрациях от 1 до 20 МИК. Через 4, 24 и 48 ч после инкубации определяли количество внутриклеточных КОЕ МБТ в макрофагах. Параллельно определяли уровни 4 цитокинов: интерлейкина IL-12, 23/40 и TNF- α , способствующих активации макрофагов для участия в фагоцитозе и уничтожению МБТ, и IL-6, 10, которые могут ингибировать слияние фагоцитарных лизосом и аутофагию и способствовать выживаемости МБТ *in vivo*. Результаты исследований показали выраженный время- и дозозависимый бактерицидный эффект деламанида, особенно в отношении лабораторного штамма МБТ. Уровень IL-12, 23/40 в культуральном супернатанте от макрофагов, зараженных МЛУ МБТ, был выше по сравнению с контрольными инфицированными макрофагами только через 4 ч. Краткосрочный иммуностимулирующий эффект деламанида, по мнению авторов, связан с падением концентрации препарата в условиях эксперимента. Аналогичные значения уровней IL-12, 23/40 и TNF- α для макрофагов, инфицированных МЛУ МБТ и H37Rv, в других временных точках позволили сделать предположение, что иммуномодулирующий эффект деламанида нацелен

только на макрофаги и имеет мало общего с лекарственной устойчивостью МБТ. Снижение уровней IL-6, 10 под действием деламанида, особенно при инфицировании макрофагов МЛУ МБТ, по сравнению с контрольными инфицированными макрофагами, предполагает иммуносупрессивное действие препарата на секрецию и экспрессию IL-6, 10, что может способствовать формированию иммунного ответа и элиминации МБТ.

Заключение

Обсуждая влияние ПТП на иммунные ответы хозяина на примере линезолида, бедаквилина, клофазимина, деламанида, мы показали, что понимание взаимодействия между ПТП и иммунной системой поможет создать научную базу для составления наиболее эффективных комбинаций из существующих препаратов с учетом их противотуберкулезного потенциала и иммуномодулирующей активности. Изменяя функции иммунных клеток, такие ПТП могут опосредованно влиять на клинические исходы и продолжительность лечения. Разработка иммуноопосредованных терапевтических стратегий наиболее важна для более эффективного устранения МЛУ МБТ.

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., Ловачева О. В., Глебов К. А., Черноусова Л. Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-14. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
3. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Воронцова А. А., Калинина П. А. Фармакотерапия лепры // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 12-19.
4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
5. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
6. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1 (accessed: 27.09.2021).
8. Adikesavalu H., Gopalaswamy R., Kumar A., Ranganathan U. D., Shanmugam S. Autophagy induction as a host-directed therapeutic strategy against

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., Lovacheva O.V., Glebov K.A., Chernousova L.N. 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. 7-14. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14.
2. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
3. Kubanov A.A., Karamova A.E., Vorontsova A.A., Kalinina P.A. Drug therapy of leprosy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2016, no. 4, pp. 12-19. (In Russ.)
4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
5. G. N. Mozhokina, A. G. Samoylova, and I. A. Vasilyeva. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>.
6. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. 2020, Epub, Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1 (Accessed: 27.09.2021).
8. Adikesavalu H., Gopalaswamy R., Kumar A., Ranganathan U.D., Shanmugam S. Autophagy induction as a host-directed therapeutic strategy against

- Mycobacterium tuberculosis* infection // *Medicina* (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, № 6. – P. 522.
9. Agyeman A. A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 1-17.
 10. Ahmad S., Bhattacharya D., Gupta N., Rawat V., Tousif S., Van Kaer L., Das G. Clofazimine enhances the efficacy of BCG revaccination via stem cell-like memory T cells // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. e1008356.
 11. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H. W., Neefs J. M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Science*. – 2005. – Vol. 307 (5707). – P. 223-227.
 12. Apodaca A. A., Rakita R. M. Linezolid-induced lactic acidosis // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 86-87.
 13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020 // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1.
 14. Belosludtsev K. N., Belosludtseva N. V., Talanov E. Y., Tenkov K. S., Starinets V. S., Agafonov A. V., Pavlik L. L., Dubinin M. V. Effect of bedaquiline on the functions of rat liver mitochondria // *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* – 2019. – Vol. 1861, № 1. – P. 288-297.
 15. Bernstein W. B., Trotta R. F., Rector J. T., Tjaden J. A., Barile A. J. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 517-520.
 16. Bezerra E. L., Vilar M. J., da Trindade Neto P. B., Sato E. I. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 10. – P. 3073-3078.
 17. Blair H. A., Scott L. J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 91-100.
 18. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., Migliori G. B. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // *Eur. Respir J.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700387.
 19. Bressler A. M., Zimmer S. M., Gilmore J. L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 8. – P. 528-531.
 20. Cahill C., Phelan J. J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 493.
 21. Chandra P., He L., Zimmerman M., Yang G., Köster S., Ouimet M., Wang H., Moore K. J., Dartois V., Schilling J. D., Philips J. A. Inhibition of fatty acid oxidation promotes macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis* // *mBio*. 2020. – Vol. 11, № 4. – P. e01139-20.
 22. Chen M., Gan, H., Remold, H. G. A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 3707-3716.
 23. Chiang C. Y., Lin C. J. Principles of chemotherapy for tuberculosis in national tuberculosis programmes of low- and middle-income countries // *Indian J. Tuberc.* – 2020. – Vol. 67 (4S). – P. S16-S22.
 24. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S. D., Menzies D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392 (10150). – P. 821-834.
 25. Cox D. J., Coleman A. M., Gogan K. M., Phelan J. J., Ó Maoldomhnaigh C., Dunne P. J., Basdeo S. A., Keane J. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1 β , and T helper cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1609.
 26. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 447-454.
 27. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 1211-1213.
 - Mycobacterium tuberculosis* infection. *Medicina* (Kaunas), 2021, vol. 57, no. 6, pp. 522.
 9. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 1-17.
 10. Ahmad S., Bhattacharya D., Gupta N., Rawat V., Tousif S., Van Kaer L., Das G. Clofazimine enhances the efficacy of BCG revaccination via stem cell-like memory T cells. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. e1008356.
 11. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H.W., Neefs J.M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 2005, vol. 307 (5707), pp. 223-227.
 12. Apodaca A.A., Rakita R.M. Linezolid-induced lactic acidosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 86-87.
 13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1.
 14. Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V., Talanov E.Y., Tenkov K.S., Starinets V.S., Agafonov A.V., Pavlik L.L., Dubinin M.V. Effect of bedaquiline on the functions of rat liver mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 2019, vol. 1861, no. 1, pp. 288-297.
 15. Bernstein W.B., Trotta R.F., Rector J.T., Tjaden J.A., Barile A.J. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann. Pharmacother.*, 2003, vol. 37, no. 4, pp. 517-520.
 16. Bezerra E.L., Vilar M.J., da Trindade Neto P.B., Sato E.I. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2005, vol. 52, no. 10, pp. 3073-3078.
 17. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*, 2015, vol. 75, no. 1, pp. 91-100.
 18. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., Migliori G.B. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir J.*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 1700387.
 19. Bressler A.M., Zimmer S.M., Gilmore J.L., Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, vol. 4, no. 8, pp. 528-531.
 20. Cahill C., Phelan J.J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10, pp. 493.
 21. Chandra P., He L., Zimmerman M., Yang G., Köster S., Ouimet M., Wang H., Moore K.J., Dartois V., Schilling J.D., Philips J.A. Inhibition of fatty acid oxidation promotes macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. e01139-20.
 22. Chen M., Gan, H., Remold, H.G. A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, pp. 3707-3716.
 23. Chiang C.Y., Lin C.J. Principles of chemotherapy for tuberculosis in national tuberculosis programmes of low- and middle-income countries. *Indian J. Tuberc.*, 2020, vol. 67 (4S), pp. S16-S22.
 24. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N., Ahuja S.D., Menzies D. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, vol. 392 (10150), pp. 821-834.
 25. Cox D.J., Coleman A.M., Gogan K.M., Phelan J.J., Ó Maoldomhnaigh C., Dunne P.J., Basdeo S.A., Keane J. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1 β , and T helper cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 1609.
 26. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 447-454.
 27. Cox V., Furin J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1211-1213.

28. Cumming B. M., Addicott K. W., Adamson J. H., Steyn A. J. *Mycobacterium tuberculosis* induces decelerated bioenergetic metabolism in human macrophages // *Elife*. – 2018. – Vol. 7. – P. e39169.
29. De Vriese A. S., Van Coster R., Smet J., Seneca S., Lovering A., Van Haute L., Boelaert J. R. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1111-1117.
30. Dheda K., Cox H., Esmail A., Wasserman S., Chang K. C., Lange C. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 36-45.
31. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L. J., Wells C. D., Paccaly A. J., Donald P. R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 949-954.
32. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., de los Rios J. M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De Paepe E., van Heeswijk R. P., Dannemann B. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
33. Doan T. N., Cao P., Emeto T. I., McCaw J. M., McBryde E. S. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol. 62, № 12. – P. e01487-18.
34. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Chu N., Xu S. et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial // *Clin. Microbiol. Infect.* – Vol. 25, № 2. – P. 190-195.
35. Dubey R. K. Assuming the role of mitochondria in mycobacterial infection // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5. – P. 379-383.
36. Duewelhenke N., Krut O., Eysel P. Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 1. – P. 54-63.
37. du Preez I., Loots D. T. New sputum metabolite markers implicating adaptations of the host to *Mycobacterium tuberculosis*, and vice versa // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – Vol. 93, № 3. – P. 330-337.
38. Fine-Coulson K., Giguère S., Quinn F. D., Reaves B. J. Infection of A5A49 human type II epithelial cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces changes in mitochondrial morphology, distribution and mass that are dependent on the early secreted antigen, ESAT-6 // *Microb. Infect.* – 2015. – Vol. 17. – P. 689-697.
39. Fiorillo M., Lamb R., Tanowitz H. B., Cappello A. R., Martinez-Outschoorn U. E., Sotgia F., Lisanti M. P. Bedaquiline, an FDA-approved antibiotic, inhibits mitochondrial function and potentially blocks the proliferative expansion of stem-like cancer cells (CSCs) // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 1593-1607.
40. Frippiat F., Bergiers C., Michel C., Dujardin J. P., Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53, № 6. – P. 1114-1115.
41. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 108. – P. 186-194.
42. Fukutomi Y., Maeda Y., Makino M. Apoptosis-inducing activity of clofazimine in macrophages // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2011. – Vol. 55, № 9. – P. 4000-4005.
43. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., Cardellach F. et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 9. – P. e00542-17.
44. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O. Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 111. – P. 67-70.
45. Giraud-Gatineau A., Coya J. M., Maure A., Biton A., Thomson M., Bernard E. M., Marrec J., Gutierrez M. G., Larrouy-Maumus G., Brosch R., Gicquel B., Tailleux L. The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – P. e55692.
46. Gleeson L. E., Sheedy F. J., Pálsson-McDermott E. M., Triglia D., O'Leary S. M., O'Sullivan M. P., O'Neill L. A., Keane J. Cutting edge: *Mycobacterium tuberculosis* induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, № 6. – P. 2444-2449.
28. Cumming B.M., Addicott K.W., Adamson J.H., Steyn A.J. *Mycobacterium tuberculosis* induces decelerated bioenergetic metabolism in human macrophages. *Elife*, 2018, vol. 7, pp. e39169.
29. De Vriese A.S., Van Coster R., Smet J., Seneca S., Lovering A., Van Haute L., Boelaert J.R. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 42, pp. 1111-1117.
30. Dheda K., Cox H., Esmail A., Wasserman S., Chang K.C., Lange C. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 36-45.
31. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L.J., Wells C.D., Paccaly A.J., Donald P.R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 7, pp. 949-954.
32. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P., de los Rios J.M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De Paepe E., van Heeswijk R.P., Dannemann B. TMC207-C208 Study Group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
33. Doan T.N., Cao P., Emeto T.I., McCaw J.M., McBryde E.S. Predicting the outcomes of new short-course regimens for multidrug-resistant tuberculosis using intrahost and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 12, pp. e01487-18.
34. Duan H., Chen X., Li Z., Pang Y., Jing W., Liu P., Wu T., Cai C., Chu N., Xu S. et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 25, no. 2, pp. 190-195.
35. Dubey R.K. Assuming the role of mitochondria in mycobacterial infection. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, pp. 379-383.
36. Duewelhenke N., Krut O., Eysel P. Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, no. 1, pp. 54-63.
37. du Preez I., Loots D.T. New sputum metabolite markers implicating adaptations of the host to *Mycobacterium tuberculosis*, and vice versa. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, no. 3, pp. 330-337.
38. Fine-Coulson K., Giguère S., Quinn F.D., Reaves B.J. Infection of A5A49 human type II epithelial cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces changes in mitochondrial morphology, distribution and mass that are dependent on the early secreted antigen, ESAT-6. *Microb. Infect.*, 2015, vol. 17, pp. 689-697.
39. Fiorillo M., Lamb R., Tanowitz H.B., Cappello A.R., Martinez-Outschoorn U.E., Sotgia F., Lisanti M.P. Bedaquiline, an FDA-approved antibiotic, inhibits mitochondrial function and potentially blocks the proliferative expansion of stem-like cancer cells (CSCs). *Aging (Albany NY)*, 2016, vol. 8, no. 8, pp. 1593-1607.
40. Frippiat F., Bergiers C., Michel C., Dujardin J.P., Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, vol. 53, no. 6, pp. 1114-1115.
41. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 186-194.
42. Fukutomi Y., Maeda Y., Makino M. Apoptosis-inducing activity of clofazimine in macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, no. 9, pp. 4000-4005.
43. Garrabou G., Soriano À., Pinós T., Casanova-Mollà J., Pacheu-Grau D., Morén C., Cardellach F. et al. Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 9, pp. e00542-17.
44. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O. Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 111, pp. 67-70.
45. Giraud-Gatineau A., Coya J.M., Maure A., Biton A., Thomson M., Bernard E.M., Marrec J., Gutierrez M.G., Larrouy-Maumus G., Brosch R., Gicquel B., Tailleux L. The antibiotic bedaquiline activates host macrophage innate immune resistance to bacterial infection. *Elife*, 2020, vol. 9, pp. e55692.
46. Gleeson L.E., Sheedy F.J., Pálsson-McDermott E.M., Triglia D., O'Leary S.M., O'Sullivan M.P., O'Neill L.A., Keane J. Cutting edge: *Mycobacterium tuberculosis* induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *J. Immunol.*, 2016, vol. 196, no. 6, pp. 2444-2449.

47. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Wells C. D. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - Vol. 366, № 23. - P. 2151-2160. doi: 10.1056/NEJMoa1112433.
48. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
49. Han W. M., Mahikul W., Pouplin T., Lawpoolsri S., White L. J., Pan-Ngum W. Assessing the impacts of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in the Southeast Asia Region using a mathematical modeling approach // *PLoS One*. - 2021. - Vol. 16, № 3. - P. e0248846.
50. Highlights of prescribing information [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf (accessed: 02.09.2021).
51. Horter S., Stringer B., Gray N., Parpieva N., Safaev K., Tigay Z., Singh J., Achar J. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan // *BMC Infect. Dis.* - 2020. - Vol. 20. - P. 675.
52. Huang L., Nazarova E. V., Russell D. G. *Mycobacterium tuberculosis*: bacterial fitness within the host macrophage // *Microbiol. Spectr.* - 2019. - Vol. 7, № 2. - P. 10. 1128.
53. Ibrahim M., Andries K., Lounis N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Jarlier V., Veziris N. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2007. - Vol. 51. - P. 1011-1015.
54. Kalghatgi S., Spina C. S., Costello J. C., Liesa M., Morones-Ramirez J. R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O. S., Collins J. J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells // *Sci. Transl. Med.* - 2013. - Vol. 5, № 192. - P. 192ra85.
55. Kaufmann S. H. E., Dorhoi A., Hotchkiss R. S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections // *Nat. Rev. Drug. Discov.* - 2018. - Vol. 17, № 1. - P. 35-56.
56. Khoshnood S., Taki E., Sadeghifard N., Kaviar V. H., Haddadi M. H., Farshadzadeh Z., Kouhsari E., Goudarzi M., Heidary M. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Front. Microbiol.* - 2021. - Vol. 12. - P. 717045.
57. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T. H. M., Haks M. C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections // *Immunol. Rev.* - 2021. - Vol. 301, № 1. - P. 62-83.
58. Kim Y.-R., Yang C.-S. Host-Directed therapeutics as a novel approach for tuberculosis treatment // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2017. - Vol. 27, № 9. - P. 1549-1558.
59. Kiran D., Podell B. K., Chambers M., Basaraba R. J. Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review // *Semin. Immunopathol.* - 2016. - Vol. 38, № 2. - P. 167-183.
60. Koul A., Dendouga N., Vergauwen K., Molenberghs B., Vranckx L., Willebrords R., Ristic Z., Lill H., Dorange I., Guillemont J., Bald D., Andries K. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase // *Nat. Chem. Biol.* - 2007. - Vol. 3, № 6. - P. 323-324.
61. Lamprecht D. A., Finin P. M., Rahman M. A., Cumming B. M., Russell S. L., Jonnala S. R., Adamson J. H., Steyn A. J. Turning the respiratory flexibility of *Mycobacterium tuberculosis* against itself // *Nat. Commun.* - 2016. - Vol. 7. - P. 12393.
62. Lifan Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 12. - P. 1293-1307.
63. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) // *Tuberculosis (Edinb.)*. - 2018. - Vol. 111. - P. 20-30.
64. Lounis N., Veziris N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Andries K., Jarlier V. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50, № 11. - P. 3543-3547.
65. Masuku S. D., Berhanu R., Van Rensburg C., Ndjeka N., Rosen S., Long L., Evans D., Nichols B. E. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2020. - Vol. 24, № 4. - P. 376-382.
66. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic for
47. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E., Wells C.D. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-2160. doi: 10.1056/NEJMoa1112433.
48. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
49. Han W.M., Mahikul W., Pouplin T., Lawpoolsri S., White L.J., Pan-Ngum W. Assessing the impacts of short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in the Southeast Asia Region using a mathematical modeling approach. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. e0248846.
50. Highlights of prescribing information. Epub. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf (Accessed: 02.09.2021).
51. Horter S., Stringer B., Gray N., Parpieva N., Safaev K., Tigay Z., Singh J., Achar J. Person-centred care in practice: Perspectives from a short course regimen for multi-drug resistant tuberculosis in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, pp. 675.
52. Huang L., Nazarova E.V., Russell D.G. *Mycobacterium tuberculosis*: bacterial fitness within the host macrophage. *Microbiol. Spectr.*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 10. 1128.
53. Ibrahim M., Andries K., Lounis N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Jarlier V., Veziris N. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, pp. 1011-1015.
54. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C., Liesa M., Morones-Ramirez J.R., Slomovic S., Molina A., Shirihai O.S., Collins J.J. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, no. 192, pp. 192ra85.
55. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartschlag R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 35-56.
56. Khoshnood S., Taki E., Sadeghifard N., Kaviar V.H., Haddadi M.H., Farshadzadeh Z., Kouhsari E., Goudarzi M., Heidary M. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12, pp. 717045.
57. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T.H.M., Haks M.C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections. *Immunol. Rev.*, 2021, vol. 301, no. 1, pp. 62-83.
58. Kim Y.R., Yang C.S. Host-Directed therapeutics as a novel approach for tuberculosis treatment. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2017, vol. 27, no. 9, pp. 1549-1558.
59. Kiran D., Podell B.K., Chambers M., Basaraba R.J. Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review. *Semin. Immunopathol.*, 2016, vol. 38, no. 2, pp. 167-183.
60. Koul A., Dendouga N., Vergauwen K., Molenberghs B., Vranckx L., Willebrords R., Ristic Z., Lill H., Dorange I., Guillemont J., Bald D., Andries K. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nat. Chem. Biol.*, 2007, vol. 3, no. 6, pp. 323-324.
61. Lamprecht D.A., Finin P.M., Rahman M.A., Cumming B.M., Russell S.L., Jonnala S.R., Adamson J.H., Steyn A.J. Turning the respiratory flexibility of *Mycobacterium tuberculosis* against itself. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 12393.
62. Lifan Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 12, pp. 1293-1307.
63. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 111, pp. 20-30.
64. Lounis N., Veziris N., Chauffour A., Truffot-Pernot C., Andries K., Jarlier V. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 11, pp. 3543-3547.
65. Masuku S.D., Berhanu R., Van Rensburg C., Ndjeka N., Rosen S., Long L., Evans D., Nichols B.E. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 376-382.
66. Mirnejad R., Asadi A., Khoshnood S., Mirzaei H., Heidary M., Fattorini L., Ghodousi A., Darban-Sarokhalil D. Clofazimine: A useful antibiotic

- drug-resistant tuberculosis // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 105. – P. 1353-1359.
67. Mpbela Agnarson A., Williams A., Kambili C., Mattson G., Metz L. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa // *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2020. – Vol. 18, № 5. – P. 475-483.
68. Narita M., Tsuji B. T., Yu V. L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome // *Pharmacotherapy.* – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 1189-1197.
69. Nunn A. J., Phillips P. P. J., Meredith S. K., Chiang C. Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Rusen I. D. STREAM Study Collaborators. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 13. – P. 1201-1213.
70. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M. R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69, № 11. – P. 3103-3107.
71. Paik S., Kim J. K., Chung C., Jo E. K. Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis // *Virulence.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 448-459.
72. Park H. E., Lee W., Shin M. K., Shin S. J. Understanding the reciprocal interplay between antibiotics and host immune system: how can we improve the anti-mycobacterial activity of current drugs to better control tuberculosis? // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 703060.
73. Protti A., Ronchi D., Bassi G., Fortunato F., Bordoni A., Rizzuti T., Fumagalli R. Changes in whole-body oxygen consumption and skeletal muscle mitochondria during linezolid-induced lactic acidosis // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – P. e5e79–e5e82.
74. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018.; WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
75. Santini A., Ronchi D., Garbellini M., Piga D., Protti A. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes // *Expert. Opin. Drug Saf.* – 2017. – Vol. 16. – P. 833-843.
76. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2305-2306.
77. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A. B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. e3563-e3571.
78. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G., Li M., Li F., Wu M., Zhu Y., Sun H., Gu J., Wang X., Zhang Z. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60, № 9. – P. 1361-1367.
79. Trexel J., Yoon G. S., Keswani R. K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V., Banerjee R., Sud S., Sun Y., Rosania G. R., Stringer K. A. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 106, № 4. – P. 1162-1174.
80. Ubeda C., Pamer E. G. Antibiotics, microbiota, and immune defense // *Trends Immunol.* – 2012. – Vol. 33. – P. 459-466.
81. Veziris N., Ibrahim M., Lounis N., Andries K., Jarlier V. Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. e17556.
82. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. Winchell C. G., Mishra B. B., Phuah J. Y., Saqib M., Nelson S. J., Maiello P., Causgrove C. M., Ameel C. L., Stein B., Borish H. J., White A. G., Klein E. C., Zimmerman M. D., Dartois V., Lin P. L., Sasseti C. M., Flynn J. L. Evaluation of IL-1 blockade as an adjunct to linezolid therapy for tuberculosis in mice and macaques // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 891.
84. Wu X., Li F., Wang X., Li C., Meng Q., Wang C., Huang J., Chen S., Zhu Z. Antibiotic bedaquiline effectively targets growth, survival and tumor angiogenesis of lung cancer through suppressing energy metabolism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2018. – Vol. 495, № 1. – P. 267-272.
85. Xu H. B., Jiang R. H., Xiao H. P. Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1104-1110.
- for drug-resistant tuberculosis. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, vol. 105, pp. 1353-1359.
67. Mpbela Agnarson A., Williams A., Kambili C., Mattson G., Metz L. The cost-effectiveness of a bedaquiline-containing short-course regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 475-483.
68. Narita M., Tsuji B.T., Yu V.L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*, 2007, vol. 27, no. 8, pp. 1189-1197.
69. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Rusen I.D. STREAM Study Collaborators. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 380, no. 13, pp. 1201-1213.
70. Padayatchi N., Gopal M., Naidoo R., Werner L., Naidoo K., Master I., O'Donnell M.R. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. 11, pp. 3103-3107.
71. Paik S., Kim J.K., Chung C., Jo E.K. Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis. *Virulence*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 448-459.
72. Park H.E., Lee W., Shin M.K., Shin S.J. Understanding the reciprocal interplay between antibiotics and host immune system: how can we improve the anti-mycobacterial activity of current drugs to better control tuberculosis? *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 703060.
73. Protti A., Ronchi D., Bassi G., Fortunato F., Bordoni A., Rizzuti T., Fumagalli R. Changes in whole-body oxygen consumption and skeletal muscle mitochondria during linezolid-induced lactic acidosis. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, pp. e5e79–e5e82.
74. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018.; WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
75. Santini A., Ronchi D., Garbellini M., Piga D., Protti A. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2017, vol. 16, pp. 833-843.
76. Soriano A., Miró O., Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 353, pp. 2305-2306.
77. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A.B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3563-e3571.
78. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G., Li M., Li F., Wu M., Zhu Y., Sun H., Gu J., Wang X., Zhang Z. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 60, no. 9, pp. 1361-1367.
79. Trexel J., Yoon G.S., Keswani R.K., McHugh C., Yeomans L., Vitvitsky V., Banerjee R., Sud S., Sun Y., Rosania G.R., Stringer K.A. Macrophage-mediated clofazimine sequestration is accompanied by a shift in host energy metabolism. *J. Pharm. Sci.*, 2017, vol. 106, no. 4, pp. 1162-1174.
80. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, pp. 459-466.
81. Veziris N., Ibrahim M., Lounis N., Andries K., Jarlier V. Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 3, pp. e17556.
82. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
83. Winchell C.G., Mishra B.B., Phuah J.Y., Saqib M., Nelson S.J., Maiello P., Causgrove C.M., Ameel C.L., Stein B., Borish H.J., White A.G., Klein E.C., Zimmerman M.D., Dartois V., Lin P.L., Sasseti C.M., Flynn J.L. Evaluation of IL-1 blockade as an adjunct to linezolid therapy for tuberculosis in mice and macaques. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 891.
84. Wu X., Li F., Wang X., Li C., Meng Q., Wang C., Huang J., Chen S., Zhu Z. Antibiotic bedaquiline effectively targets growth, survival and tumor angiogenesis of lung cancer through suppressing energy metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018, vol. 495, no. 1, pp. 267-272.
85. Xu H.B., Jiang R.H., Xiao H.P. Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 1104-1110.

86. Yang J. H., Bhargava P., McCloskey D., Mao N., Palsson B. O., Collins J. J. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function // *Cell. Host. Microbe*. – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 757–765.e3.
87. Yoon G. S., Sud S., Keswani R. K., Baik J., Standiford T. J., Stringer K. A., Rosania G. R. Phagocytosed clofazimine biocrystals can modulate innate immune signaling by inhibiting TNF α and boosting IL-1RA secretion // *Mol. Pharm.* – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 2517–2527.
88. Yoon G. S., Keswani R. K., Sud S., Rzczycki P. M., Murashov M. D., Koehn T. A., Standiford T. J., Stringer K. A., Rosania G. R. Clofazimine biocrystal accumulation in macrophages upregulates interleukin 1 receptor antagonist production to induce a systemic anti-inflammatory state // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 6. – P. 3470–3479.
86. Yang J.H., Bhargava P., McCloskey D., Mao N., Palsson B.O., Collins J.J. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function. *Cell. Host. Microbe*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 757–765.e3.
87. Yoon G.S., Sud S., Keswani R.K., Baik J., Standiford T.J., Stringer K.A., Rosania G.R. Phagocytosed clofazimine biocrystals can modulate innate immune signaling by inhibiting TNF α and boosting IL-1RA secretion. *Mol. Pharm.*, 2015, vol. 12, no. 7, pp. 2517–2527.
88. Yoon G.S., Keswani R.K., Sud S., Rzczycki P.M., Murashov M.D., Koehn T.A., Standiford T.J., Stringer K.A., Rosania G.R. Clofazimine biocrystal accumulation in macrophages upregulates interleukin 1 receptor antagonist production to induce a systemic anti-inflammatory state. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 6, pp. 3470–3479.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: mozhokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, первый заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID 0000-0001-6596-9777

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: + 7 (495) 6311515, доб. 1001.
E-mail: nmrc@nmrc.ru
ORCID 0000-0002-0637-7955

Русских Анастасия Евгеньевна

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection.
Email: mozhokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
First Deputy Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID 0000-0001-6596-9777

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: + 7 (495) 6311515, ext. 1001.
Email: nmrc@nmrc.ru
ORCID 0000-0002-0637-7955

Anastasia E. Russkikh

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

Поступила 27.01.2022

Submitted as of 27.01.2022



Изокомб® , Фтизоэтам® В6 и Фтизопирам® В6
содержат в своем составе **Витамин В6**
для профилактики и лечения периферической
полиневропатии у пациентов, принимающих
антибиотики

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

Витамин В6 – устраняет гиповитаминозное состояние, развивающееся на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний

Дозы витамина В6 в комбинированных противотуберкулезных препаратах* АО «АКРИХИН» соответствуют рекомендациям ВОЗ и Американского торакального общества^{1, 2}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Комбинированные противотуберкулезные препараты АО «АКРИХИН» Изокомб®, Фтизопирам® В6, Фтизоэтам® В6

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011

2. Payam Nahid, Susan E. Dorman et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016

3. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №3. С 58-65.

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

ЛП-002281-221013



Реклама

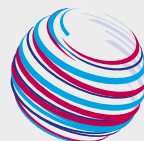
The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедыквилина 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.

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



Sirturo™



Generium

