

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

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

SCOPUS  
WEB of Science platform – RSCI

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

---

ТОМ  
100

---

9  
2022

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

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

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

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

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 100

9

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

### ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

### МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

### ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

### ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

### РАВИЛЬОНЕ Марио

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

### СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

### СМЕРДИН Сергей Викторович

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

### ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

### ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

### ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

### ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

### ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

### САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

### УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

### ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 100

9

2022

EDITOR-IN-CHIEF

**IRINA A. VASILYEVA**

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

EDITORIAL BOARD:

**Valentina A. AKSENOVA**

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

**Farit A. BATYROV**

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

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

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

**Sergey E. BORISOV**

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

**Nikolay I. BRIKO**

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

**Vasily V. VLASOV**

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

**Leonid I. DVORETSKY**

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

**Vladimir A. KRASNOV**

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

**Dmitry A. KUDLAY**

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

**Olga V. LOVACHEVA**

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

**Batarbek M. MALIEV**

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

**Elena S. OVSYANKINA**

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

**Vladimir D. PARSHIN**

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

**Mario RAVIGLIONE**

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

**Elena M. SKRYAGINA**

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

**Sergey V. SMERDIN**

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

**Evgeny I. SHMELEV**

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

**Atadzhan E. ERGESHOV**

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

**Petr K. YABLONSKY**

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

EDITORIAL COUNCIL:

**Ravil Sh. VALIEV**

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

**Gennady L. GUREVICH**

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

**Marina D. SAFARYAN**

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

**Abdulla M. UBAYDULLAEV**

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

**Yury P. CHUGAEV**

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

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

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

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

**Том 100, № 9, 2022**

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

**Периодичность** – 12 раз в год

**Тираж** – 1 000 экз.

**Подписка через ГК «Урал-Пресс»:**

индекс – **71460**;

**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

**Главный редактор**

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

**Ответственный секретарь**

проф. О. В. Ловачева

**Научный редактор**

к.б.н. Д. В. Вахрушева

**Зав. редакцией**

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Издатель:** ООО «НЬЮ ТЕРРА»

**Тел.:** +7 (499) 665 28 01

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

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Корректор**

Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

**Типография:** «Город»

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

**Подписано в печать:** 30 сентября 2022 г.

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

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

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

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

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

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

**Volume 100, no. 9, 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:** september 30, 2022

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

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

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiary (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.

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

- Факторы риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей  
*Брюхачева Е. О., Холодов А. А., Иванов В. И., Назуль Г. А., Пьянзова Т. В.* ..... 6
- Причины неопределенных исходов курса химиотерапии у больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации  
*Лисовский С. Н., Востроннутов М. Е., Михайлова Ю. В., Стерликов С. А., Пономарев С. Б.* ..... 11
- Анализ ассоциации полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Карелии)  
*Малышева И. Е., Топчиева Л. В., Тихонович Э. Л.* ..... 16
- Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия  
*Марнелов Ю. М., Беляева Е. Н., Сунчалина Т. В.* ..... 21
- Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов  
*Перецманас Е. О., Зубиков В. С., Панова А. Е., Грачева А. Н., Назюлина А. А., Герасимов И. А.* ..... 27
- Ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с особенностями каскада иммунорегуляторных цитокинов и продукцией IgE у больных бронхиальной астмой  
*Турдибеков Х. И., Ташкенбаева Э. Н., Зиядуллаев Ш. Х., Ибрагимов С. Х.* ..... 34
- Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина  
*Филинюк О. В., Щегерцов Д. Ю., Кабанец Н. Н., Амичба Д. Э.* ..... 40
- Туберкулез у взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки  
*Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Кудлай Д. А., Бельтюков М. В., Яблонский П. К.* ..... 46
- COVID-19**
- Поражение легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии. Сходство и различие  
*Бородулина Е. А., Вдоушкина Е. С., Яковлева Е. В.* ..... 59

## ORIGINAL ARTICLES

- Risk factors of dyspepsia development during anti-tuberculosis chemotherapy in children  
*Bryukhacheva E. O., Kholodov A. A., Ivanov V. I., Kazul G. A., Pyanzova T. V.*..... 6
- Causes of uncertain chemotherapy outcomes in patients with pulmonary tuberculosis treated in penitentiary institutions of the Russian Federation  
*Lisovskiy S. N., Vostroknutov M. E., Mikhaylova Yu. V., Sterlikov S. A., Ponomarev S. B.*.....11
- Analysis of association of Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene with risk of developing lung sarcoidosis (using the example of residents of Karelia)  
*Malysheva I. E., Topchieva L. V., Tikhonovich E. L.*..... 16
- Specific profiles and amplification of resistance to anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia  
*Markelov Yu. M., Belyaeva E. N., Sunchalina T. V.*.....21
- Prospects for adding drugs with known anti-tuberculosis activity to the composition of bone cement for treatment of tuberculous arthritis  
*Peretsmanas E. O., Zubikov V. S., Panova A. E., Gracheva A. N., Kazyulina A. A., Gerasimov I. A.*..... 27
- Association of Gln27Glu polymorphism of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor gene with specific parameters of the immunoregulatory cytokine cascade and IgE production in patients with bronchial asthma  
*Turdibekov Kh. I., Tashkenbaeva E. N., Ziyadullaev Sh. Kh., Ibragimov S. Kh.* ..... 34
- Tolerability and efficacy of chemotherapy containing bedaquiline in patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis  
*Filinyuk O. V., Schegertsov D. Yu., Kabanets N. N., Amichba D. E.* ..... 40
- Tuberculosis in adults and children in the Northwestern Federal district: changes in epidemiological rates and criteria for their assessment  
*Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F., Kudlay D. A., Beltyukov M. V., Yablonskiy P. K.* ..... 46
- ## COVID-19
- Lung injury in COVID-19 and pneumocystis pneumonia. Similarities and differences  
*Borodulina E. A., Vdoushkina E. S., Yakovleva E. V.*..... 59



## Факторы риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей

Е. О. БРЮХАЧЕВА<sup>1</sup>, А. А. ХОЛОДОВ<sup>1</sup>, В. И. ИВАНОВ<sup>1</sup>, Г. А. КАЗУЛЬ<sup>2</sup>, Т. В. ПЬЯНЗОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ТБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово», РФ

<sup>2</sup>ТБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И. Ф. Копыловой», г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявление факторов, влияющих на развитие диспепсического синдрома у детей при лечении противотуберкулезными препаратами.

**Результаты:** из 243 детей в процессе химиотерапии у 22,6% были зафиксированы нежелательные реакции в виде диспепсии. Факторами риска, значимо связанными с развитием диспепсии, были: искусственное вскармливание ребенка при рождении, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, снижение уровня общего белка и повышение содержания лейкоцитов в крови на момент госпитализации, лечение туберкулеза по IV или V режиму химиотерапии, присутствие в схеме лечения протионамида или парааминосалициловой кислоты. На основе метода логистической регрессии разработаны: способ прогнозирования риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей с чувствительностью 93%; программа для персонального компьютера для расчета такого риска.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, нежелательные реакции, противотуберкулезная терапия у детей, синдром диспепсии

**Для цитирования:** Брюхачева Е. О., Холодов А. А., Иванов В. И., Казуль Г. А., Пьянзова Т. В. Факторы риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 6-10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-6-10>

## Risk Factors of Dyspepsia Development during Anti-tuberculosis Chemotherapy in Children

Е. О. BRYUKHACHEVA<sup>1</sup>, А. А. KHOLODOV<sup>1</sup>, V. I. IVANOV<sup>1</sup>, G. A. KAZUL<sup>2</sup>, T. V. PYANZOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>I. F. Kopylova Kuzbass Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to identify factors influencing the development of dyspepsia in children during treatment with anti-tuberculosis drugs.

**Results:** out of 243 children during chemotherapy, 22.6% developed dyspepsia as an adverse reaction. Risk factors significantly associated with the development of dyspepsia were as follows: formula feeding at birth, comorbidities of the gastrointestinal tract, decreased total protein and elevated leukocyte counts by the admission to hospital, tuberculosis treatment as per regimens IV or V, and inclusion of protionamide or para-aminosalicylic acid to the regimen. Based on the method of logistic regression, the following has been developed: the method to predict the risk of developing dyspepsia during anti-tuberculosis chemotherapy in children with a sensitivity of 93%; the PC software to calculate such a risk.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, adverse reactions, anti-tuberculosis therapy in children, dyspepsia

**For citations:** Bryukhacheva E. O., Kholodov A. A., Ivanov V. I., Kazul G. A., Pyanzova T. V. Risk factors of dyspepsia development during anti-tuberculosis chemotherapy in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 6-10 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-6-10>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна  
E-mail: [tatyana\\_vezhnina@mail.ru](mailto:tatyana_vezhnina@mail.ru)

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova  
Email: [tatyana\\_vezhnina@mail.ru](mailto:tatyana_vezhnina@mail.ru)

Нежелательные реакции (НР) в процессе лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) у детей, по данным исследований, встречаются с частотой от 13,2 до 44,7% [1, 6, 7]. Возникновение НР требует их коррекции и мониторинга, поскольку их развитие может привести к прерыванию лечения и снижению его эффективности [2, 3]. В литературе имеются данные о негативном действии ПТП на микрофлору кишечника, что может являться одной из причин развития НР [4]. В ряде исследований имеются указания на факторы, влияющие на риск развития НР при противотуберкулезной химиоте-

рапии (ХТ) у детей. К ним отнесены женский пол и прием препаратов для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза [5], повторные курсы ХТ и отсутствие рубчика от вакцинации BCG [7]. При этом исследований по прогнозированию возникновения диспепсии у детей, получающих лечение по поводу туберкулеза, в доступной литературе мы не обнаружили.

Цель исследования: выявление факторов, влияющих на развитие диспепсического синдрома у детей при лечении ПТП, и создание методики прогнозирования риска возникновения такого синдрома.

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включены все больные туберкулезом в возрасте от 0 до 17 лет, выписанные из двух крупных учреждений Кемеровской области – Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И. Ф. Копыловой и Новокузнецкого клинического противотуберкулезного диспансера в 2018-2021 гг. Всего 243 ребенка и подростка. Дети разделены на две группы: в группу ДС+ включены дети, у которых в процессе лечения фиксировался диспепсический синдром ( $n = 55$ ), в группу ДС- вошли дети, у которых за весь период госпитализации не было клинических проявлений нарушения в работе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ( $n = 188$ ). Все пациенты получали противотуберкулезную терапию согласно актуальным на тот период Федеральным клиническим рекомендациям. Во всех случаях осуществлялось исследование биологического материала пациента на микобактерии туберкулеза (люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические и культуральные (Bactec и плотные питательные среды) методы). Режим лечения назначался на основании теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и сведений о риске туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (данные о контакте).

Статистическая обработка данных выполнена в программе IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, 95%-ный доверительный интервал рассчитывался по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). Определялся показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным ДИ. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро – Уилка (W). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений.

Для прогноза риска развития диспепсического синдрома на основе интегральных показателей факторов риска использовались модуль Binary logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). С применением ROC-анализа выносилось суждение об уровне качества созданной модели, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve). Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера – Лемешова. Граница критического уровня значимости  $p$  соответствовала 0,05.

Диспепсический синдром был наиболее частым в структуре всех НР, возникающих при проведении противотуберкулезной терапии, и наблюдался у 55/243 (22,6%) пациентов. Желудочная диспепсия проявлялась жалобами на тошноту и рвоту у 43/55 (78%) пациентов, жалобы на боль в животе возникли у 15/55 (27%), диарея – у 9/55 (16%) и изжога – у 6/55 (10%).

В группе ДС+ лиц женского пола было 30/55 (55%), в группе ДС- – 91/188 (48%). Средний возраст в группе ДС+ составил 13 [8,5; 15,5] лет, в группе ДС- – 8 [5,25; 15] лет ( $\chi^2 = 0,642$ ;  $p = 0,424$ ). Социальный статус семей в изучаемых группах также значимо не различался. В группе ДС+ 31/55 (56,4%) ребенок принадлежал к социально-неблагополучной семье, в группе ДС- таковых было 118/188 (62,8%) ( $\chi^2 = 0,735$ ;  $p = 0,392$ ). Семейный контакт с больным туберкулезом в группе ДС+ установлен у 36/55 (65,5%) детей, в группе ДС- – у 125/188 (66,5%) ( $\chi^2 = 0,20$ ;  $p = 0,887$ ). В городе проживал 41/55 (74,5%) ребенок из группы ДС+ и 145/188 (77,1%) из группы ДС- ( $\chi^2 = 0,158$ ;  $p = 0,691$ ). Невакцинированными ВСГ по разным причинам оказались 7/55 (12,7%) детей из группы ДС+ и 33/188 (17,6%) из группы ДС- ( $\chi^2 = 0,721$ ;  $p = 0,398$ ).

При анализе факторов, ассоциированных с диспепсическим синдромом, установлено, что у детей, которые после рождения получали искусственное вскармливание, чаще фиксировался этот синдром в процессе ХТ (табл.). В группе ДС+ искусственное вскармливание получали 60% детей, в группе ДС- – 22,3% ( $\chi^2 = 17,431$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 2,838 [1,531-5,264]). Положительный ВИЧ-статус имели в группе ДС+ 6/55 (11,0%) детей, в группе ДС- 9 детей (4,8%) ( $\chi^2 = 2,753$ ;  $p = 0,098$ ). По количеству CD4-лимфоцитов среди этих детей в группе ДС+ медиана составила 117 [39; 278] клеток, в группе ДС- – 537 [193; 673].

Сопутствующие заболевания диагностированы у 22/55 (40,0%) пациентов из группы ДС+ и у 63/188 (33,5%) из группы ДС- ( $\chi^2 = 0,788$ ;  $p = 0,375$ ). При этом сопутствующая патология ЖКТ выявлена у 9/55 (16,4%) детей в группе ДС+ и у 8/188 (4,3%) в группе ДС-. Среди 17 детей с патологией ЖКТ были следующие нозологии: хронический гастрит – у 8 (47,0%) детей, хронический гастродуоденит – у 5 (29,4%), хроническая язвенная болезнь 12-перстной кишки – у 2 (11,8%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 1 (5,9%), язвенно-некротический энтероколит с колостомой – у 1 пациента. У пациентов с патологией ЖКТ диспепсический синдром при ХТ туберкулеза возникал статистически значимо чаще, чем при отсутствии патологии ЖКТ (табл.) ( $\chi^2 = 9,588$ ;  $p = 0,002$ ; ОШ = 4,402 [1,600-12,032]).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлены

**Таблица. Факторы риска развития диспепсического синдрома у больных туберкулезом детей**

Table. Risk factors of dyspepsia development in children ill with tuberculosis

Группа	Фактор	Группа ДС+ (n = 55)		Группа ДС- (n = 188)		p
		абс.	%	абс.	%	
Анамнестические	Искусственное вскармливание при рождении	33	60,0	65	22,3	0,001
Клинические	Сопутствующие заболевания ЖКТ	9	16,4	8	4,3	0,002
	Патология, выявленная при УЗИ ОБП	23	41,8	51	27,1	0,038
	Вторичные формы туберкулеза	37	67,3	81	43,1	0,002
Лабораторные	Снижение уровня белка в сыворотке крови	13	23,6	19	10,1	0,010
	Лейкоцитоз	4	7,3	3	1,6	0,027
Связанные с лечением	IV, V режим ХТ	29	52,7	60	32,0	0,005
	Прием Pto	24	43,6	48	25,5	0,010
	Прием Pas	20	36,4	29	15,4	0,005

изменения у 23/55 (41,8%) пациентов группы ДС+ и у 51/188 (27,1%) пациента группы ДС- ( $\chi^2 = 3,336$ ;  $p = 0,038$ ; ОШ = 1,931 [1,034-3,607]). У 74 пациентов обеих групп была следующая нозология: гепатомегалия (26 чел., 35,1%), спленомегалия (17 чел., 23,0%), гепатоспленомегалия (20 чел., 27,0%), кальцинаты в селезенке (8 чел., 10,8%), загиб желчного пузыря (3 чел., 4,1%), кистозная дисплазия (1 чел., 1,4%) и удвоение правой почки (1 чел., 1,4%).

Клинические формы туберкулеза в группе ДС+ были следующими: инфильтративный туберкулез – у 15 (27,3%) детей, очаговый туберкулез – у 14 (25,5%). В группе ДС- чаще встречался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 90/188 (47,9%) пациентов.

При сравнении применяемых режимов ХТ в изучаемых группах установлено, что в группе ДС+ по I или III режиму ХТ получали лечение 25/55 детей (45,5%), по II режиму ХТ – 1 (1,8%), по IV или V режиму – 29/55 (52,7%) пациентов. В группе ДС- по I или III режиму ХТ получали лечение 122/188 (64,9%) ребенка, по II режиму ХТ – 6 (3,1%), по IV или V режиму – 60 (32,0%). Как следует из представленных данных, в группе ДС+ пациенты, лечившиеся по IV или V режиму ХТ, встречались статистически значимо чаще, чем в группе ДС- ( $\chi^2 = 7,941$ ;  $p = 0,005$ ; ОШ = 2,379 [1,291-4,387]).

При анализе воздействия отдельных ПТП установлено: дети, в схеме лечения которых присутствовал протионамид (Pto), имели в 2 раза выше риск развития диспепсии (табл.) ( $\chi^2 = 6,689$ ;  $p = 0,010$ ; ОШ = 2,256 [1,208-4,221]). При наличии в схеме ХТ парааминосалициловой кислоты (Pas) вероятность появления диспепсического синдрома была выше в 3 раза ( $\chi^2 = 11,588$ ;  $p = 0,001$ ; ОШ = 3,133 [1,592-6,166]) (табл.).

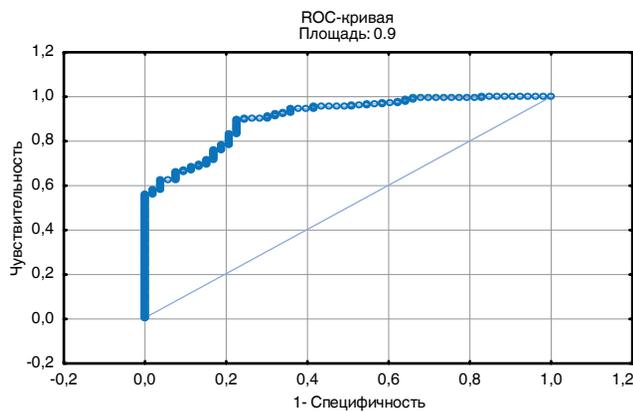
Два лабораторных показателя, полученных на момент начала ХТ, обладали предикторными свойствами в отношении диспепсии: снижение в анализе крови содержания общего белка и повышение уровня лейкоцитов. Содержание белка в сыворотке крови ниже 58 г/л почти в 3 раза увеличивало

риск развития диспепсии ( $\chi^2 = 6,812$ ;  $p = 0,010$ ; ОШ = 2,753 [1,259-6,019]). Повышение в общем анализе крови уровня лейкоцитов выше  $12 \times 10^9$  г/л увеличивало почти в 5 раз риск развития диспепсии ( $\chi^2 = 4,902$ ;  $p = 0,027$ ; ОШ = 4,837 [1,049-22,308]) (табл.). Другие отклонения лабораторных показателей (снижение уровня гемоглобина ( $\chi^2 = 0,086$ ;  $p = 0,769$ ), повышение скорости оседания эритроцитов ( $\chi^2 = 3,676$ ;  $p = 0,056$ ), уровня эозинофилов ( $\chi^2 = 2,294$ ;  $p = 0,588$ ), билирубина ( $\chi^2 = 0,287$ ;  $p = 0,593$ ), увеличение АСТ ( $\chi^2 = 1,725$ ;  $p = 0,189$ ) и АЛТ ( $\chi^2 = 0,675$ ;  $p = 0,412$ ) значимых различий между группами не имели.

Таким образом, факторами риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной ХТ явились искусственное вскармливание при рождении, сопутствующие заболевания ЖКТ, патология, выявленная при УЗИ ОБП, снижение уровня общего белка и повышение лейкоцитов в крови до начала приема ПТП, IV и V режим противотуберкулезной терапии, наличие в схеме лечения Pto и Pas.

На основе полученных данных разработана модель прогнозирования риска развития диспепсического синдрома у больных туберкулезом детей, основанная на данных анамнеза, клинико-лабораторных показателях и особенностях назначаемой ХТ. На рисунке представлена ROC-кривая с расчетом AUC.

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,894 (0,855-0,932), что свидетельствует о ее высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 93%, специфичность – 86,7%. Процент верной переклассификации (конкордантности) составил 84,4%. Коэффициент Somers'D равен 0,778 ( $p = 0,001$ ). Изучение общей согласованности прогностической модели с реальными данными выполнялось на основании критерия согласия Хосмера – Лемешова ( $\chi^2 = 0,61$ ,  $p = 0,644$ ). Приведенные показатели демонстрируют высокую валидность модели.



**Рис.** ROC-кривая для пациентов с развитием диспепсического синдрома

**Fig.** ROC-curve for patients who developed dyspepsia

На основе результатов многофакторного анализа разработана программа для персонального компьютера, позволяющая осуществлять автоматизированный расчет риска развития диспепсического синдрома у детей при лечении туберкулеза. Программа позволяет отобрать лиц с высоким риском развития диспепсического синдрома для применения у них комплекса профилактических мер и своевременного начала коррекции диспепсии. Программа может быть использована для работы в амбулаторных и стационарных условиях фтизиатрической службы. После формирования модели были рассчитаны диапазоны качественной оценки прогностической вероятности риска диспепсии. Р выше 0,35 свидетельствует о высоком риске диспепсического синдрома; прогностическая вероятность ниже 0,35 – о низком.

В данном исследовании не установлено влияния ВИЧ-инфекции на риск развития диспепсического синдрома, возможно, из-за небольшого числа наблюдений таких пациентов. Прогнозирование риска развития гастроинтестинальных расстройств у детей имеет огромное значение для лечебного процесса, обеспечивая возможность применения профилактических мер, снижение затрат на симптоматические лекарственные средства, уменьшая риск отмены ПТП.

## Выводы

1. При проведении противотуберкулезной терапии у детей диспепсический синдром встречался в 22,6% случаев и был представлен такими симптомами, как тошнота и рвота (78%), боль в животе (27%), диарея (16%), изжога (10%).
2. Факторами риска развития диспепсического синдрома на фоне приема противотуберкулезной терапии у детей явились: искусственное вскармливание при рождении (ОШ = 2,8), вторичный туберкулез (ОШ = 2,7), сопутствующая патология ЖКТ (ОШ = 4,4), патология ОБП, установленная при УЗИ (ОШ = 4,3), лечение по IV или V режиму ХТ (ОШ = 2,4), присутствие Pto (ОШ = 2,3) или Pas (ОШ = 3,1) в схеме ХТ, снижение в анализе крови содержания общего белка (ОШ = 2,7) и повышение уровня лейкоцитов (ОШ = 4,837) до начала приема ПТП.
3. На основе комплексной оценки факторов риска с использованием метода логистической регрессии создана модель прогнозирования риска развития диспепсического синдрома у детей, обладающая чувствительностью 93%.

**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., Казаков А. В., Кудлай Д. А., Пахлавонова А. Д., Сокольская Е. А., Наконечная С. Л. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением беквамина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Медицинский Совет. – 2021. – № 16. – С. 138-146.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29-33.
3. Климов Г. В., Ершова Н. Г., Богданова Е. В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42-47.
4. Родина О. В., Борисов С. Е., Иванова Д. А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
5. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva N., Sodikov A. Adverse drug reactions among children with tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019 // Int. J. Envir. Res. Publ. Health. – 2021. – № 14. – P. 7574.

## REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlayonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L. Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis *Meditsinsky Soviet*, 2021, no. 16, pp. 138-146. (In Russ.)
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 3, pp. 29-33. (In Russ.)
3. Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Adverse reactions during treatment of children ill with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)
4. Rodina O.V., Borisov S.E., Ivanova D.A. Adverse reactions to various regimens of chemotherapy in respiratory tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 2, pp. 44-54. (In Russ.)
5. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva N., Sodikov A. Adverse drug reactions among children with tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. *Int. J. Envir. Res. Publ. Health*, 2021, no. 14, pp. 7574.

6. Eribo O. A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // *Cell. Mol. Life Sci.* - 2020. - № 77. - P. 1497-1509.
7. Laghari M., Talpur B. A., Syed Sulaiman S. A., Khan A. H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2020. - № 9. - P. 281-288.
6. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell. Mol. Life Sci.*, 2020, no. 77, pp. 1497-1509.
7. Laghari M., Talpur B.A., Syed Sulaiman S.A., Khan A.H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2020, no. 9, pp. 281-288.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А.  
Тел.: 384-2-54-56-51.

**Брюхачева Екатерина Олеговна**  
очный аспирант кафедры фтизиатрии.  
E-mail: [catia.bek@yandex.ru](mailto:catia.bek@yandex.ru)

**Холодов Артем Андреевич**  
клинический ординатор кафедры фтизиатрии.  
E-mail: [artjomkass96@gmail.com](mailto:artjomkass96@gmail.com)

**Иванов Вадим Иванович**  
кандидат биологических наук,  
доцент кафедры нормальной физиологии.  
Тел.: 384-2-73-29-84.  
E-mail: [trampviy@yandex.ru](mailto:trampviy@yandex.ru)

**Пьянзова Татьяна Владимировна**  
доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой фтизиатрии.  
E-mail: [tatyana\\_vezhnina@mail.ru](mailto:tatyana_vezhnina@mail.ru)

**Казуль Галина Алексеевна**  
ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический  
медицинский центр им. И. Ф. Копыловой»,  
заведующая детским отделением.  
650036, г. Кемерово, ул. Химиков, д. 5.  
Тел.: 384-2-64-27-36.  
E-mail: [galchonok475@yandex.ru](mailto:galchonok475@yandex.ru)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,  
22A, Voroshilova St.,  
Kemerovo, 650029.  
Phone: 384-2-54-56-51.

**Ekaterina O. Bryukhacheva**  
Post Graduate Student of Phthiology Department.  
Email: [catia.bek@yandex.ru](mailto:catia.bek@yandex.ru)

**Artem A. Kholodov**  
Resident Physician of Phthiology Department.  
Email: [artjomkass96@gmail.com](mailto:artjomkass96@gmail.com)

**Vadim I. Ivanov**  
Candidate of Biological Sciences,  
Associate Professor of Human Physiology Department.  
Phone: 384-2-73-29-84.  
Email: [trampviy@yandex.ru](mailto:trampviy@yandex.ru)

**Tatiana V. Pyanzova**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Phthiology Department.  
Email: [tatyana\\_vezhnina@mail.ru](mailto:tatyana_vezhnina@mail.ru)

**Galina A. Kazul**  
I.F. Kopylova Kuzbass Clinical Phthiopulmonary Medical  
Center,  
Head of Pediatric Department.  
5, Khimikov St., Kemerovo, 650036.  
Phone: 384-2-64-27-36.  
Email: [galchonok475@yandex.ru](mailto:galchonok475@yandex.ru)

Поступила 12.03.2022

Submitted as of 12.03.2022



## Причины неопределенных исходов курса химиотерапии у больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации

С. Н. ЛISOVSKIY<sup>1</sup>, М. Е. ВОСТРОКНУТОВ<sup>2</sup>, Ю. В. МИХАЙЛОВА<sup>1</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>1</sup>, С. Б. ПОНОМАРЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний России», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Регистрация исхода «выбыл» приводит к существенному ухудшению результатов лечения больных туберкулезом в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России.

**Цель исследования:** изучить движение пациентов, которое привело к регистрации исхода «выбыл», и предложить мероприятия по снижению риска данного исхода.

**Материалы и методы.** Изучали в пенитенциарных учреждениях места регистрации и движение 1 496 зарегистрированных для лечения в 2019 г. больных туберкулезом легких (впервые выявленных и с рецидивом) с исходом «выбыл».

**Результаты.** В структуре выбывших пациентов у 631/1 496 (42,2%) пациента исход «выбыл» связан с переводом их между учреждениями пенитенциарной системы. Еще 462/1 496 (30,9%) – освободились в регионе по месту продолжения лечения, 85/1 496 (5,7%) – освободились в другом регионе, 301/1 496 (20,6%) – освободились из СИЗО, 10/1 496 (0,6%) – выбыли за рубеж России.

**Выводы:** требуется разработка регламента передачи информации при перемещении пациента внутри пенитенциарной системы и за ее пределы. Для мотивации пациента сразу после выявления заболевания туберкулезом необходимо проведение индивидуальных бесед с разъяснением характера заболевания, важности и необходимости проводимого лечения. Больным туберкулезом, находящимся в следственном изоляторе, целесообразно выдавать памятки с координатами медицинской организации, в которой пациент может продолжить лечение, информировать освобождающихся пациентов о системе социальной адаптации и мероприятиях, доступных для больных туберкулезом.

**Ключевые слова:** туберкулез в тюрьмах и следственных изоляторах

**Для цитирования:** Лисовский С. Н., Вострокнутов М. Е., Михайлова Ю. В., Стерликов С. А., Пономарев С. Б. Причины неопределенных исходов курса химиотерапии у больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 11-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-11-15>

## Causes of Uncertain Chemotherapy Outcomes in Patients with Pulmonary Tuberculosis Treated in Penitentiary Institutions of the Russian Federation

S. N. LISOVSKIY<sup>1</sup>, M. E. VOSTROKNUTOV<sup>2</sup>, YU. V. MIKHAYLOVA<sup>1</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>1</sup>, S. B. PONOMAREV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of the Federal Penitentiary System, Moscow, Russia

ABSTRACT

Reporting of the “transferred out” outcome leads to significantly worse treatment results of tuberculosis patients treated in the institutions of the Federal Penitentiary Service of Russia.

**The objective:** to investigate the patients’ routes that led to reporting of the “transferred out” outcome, and propose measures to reduce the risk of this outcome.

**Subjects and Methods.** We studied the places of registration and routes of 1,496 pulmonary tuberculosis patients registered for treatment in 2019 (new cases and relapses) with the outcome of “transferred out”.

**Results.** In the structure of transferred out patients, in 631/1,496 (42.2%) patients, the “transferred out” outcome was associated with their transfer between institutions within the penitentiary system. Additionally 462/1,496 (30.9%) patients were released in the region where they continued their treatment, 85/1,496 (5.7%) were released and moved to a different region, 301/1,496 (20.6%) were released from pre-trial detention, and 10/1,496 (0.6%) left Russia and moved abroad.

**Conclusion:** the procedure should be developed to transfer the information about patients moving within the penitentiary system and beyond it. To motivate the patient immediately after the detection of tuberculosis, it is necessary to conduct individual conversations explaining the nature of the disease, importance and necessity of treatment. Tuberculosis patients in pre-trial detention centers should be provided with leaflets containing information about medical organization where patients can continue treatment, patients released from penitentiary units should be informed about the system of social adaptation and services available for tuberculosis patients.

**Key words:** tuberculosis in prisons and pre-trial detention centers

**For citations:** Lisovskiy S. N., Vostroknutov M. E., Mikhaylova Yu. V., Sterlikov S. A., Ponomarev S. B. Causes of uncertain chemotherapy outcomes in patients with pulmonary tuberculosis treated in penitentiary institutions of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 11-15 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-11-15>

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

Correspondence:  
Sergey A. Sterlikov  
Email: sterlikov@list.ru

В число показателей стратегии «Ликвидировать туберкулез» [4] входит достижение целевого показателя «частота успешного лечения» в 90% [11]. Данный показатель в пенитенциарных учреждениях России еще не достигнут; в 2019 г. его значение составило только 44,7% [2]. Величина показателя «доля успешного лечения» для новых случаев и случаев рецидива туберкулеза в России одна из самых низких среди стран европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (для больных, зарегистрированных в 2018 г., 55,0% – Российская Федерация, 75,5% – Европейский союз, 59,9% – европейский регион ВОЗ, включая Россию, 59,5% – 18 высокоприоритетных стран, включая Россию) [12]. Россия оказывает существенное влияние на региональный показатель, поскольку на ее долю приходится 79% случаев пенитенциарного туберкулеза с доступными результатами лечения [12].

Среди неблагоприятных исходов лечения, отмеченных в пенитенциарной системе, ведущее место занимает исход, кодируемый как «выбыл», на долю которого приходится 28,6% всех исходов лечения по I, II, III режимам химиотерапии впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза, 32,5-39,2% среди других повторных случаев лечения, 32,9% исходов лечения пациентов по IV, V режимам химиотерапии и 34,5% исходов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза [6]. Таким образом, снижение влияния данного неблагоприятного исхода курса химиотерапии является достаточно важной задачей.

Согласно действующей инструкции по мониторингу туберкулеза «выбывшим считается больной, который выехал из административной территории или переведен из одного ведомства в другое (например, освобожден из тюрьмы, где начал лечение) и окончательный исход лечения которого неизвестен» [5]. Данный подход негативно сказывается на реализации противотуберкулезных мероприятий, поскольку пациенты, в отношении которых не проводится отслеживание, могут прерывать лечение, что приведет к амплификации лекарственной устойчивости [7].

Цель исследования: изучить движение пациентов, находящихся в пенитенциарной системе, которое привело к регистрации исхода «выбыл», и предложить мероприятия по снижению риска данного исхода.

### Материалы и методы

Изучали пути движения больных туберкулезом легких (впервые выявленных и с рецидивом туберкулеза), у которых был зарегистрирован исход «вы-

был»: место их первоначальной регистрации (следственный изолятор – СИЗО либо исправительные учреждения, включая лечебно-исправительные учреждения и больницы – ИУ), дальнейшие перемещения внутри пенитенциарной системы, выбытие за пределы системы. Для этого был сформирован запрос УОМСО ФСИН России № исх-22-33183 от 19.05.2020 г. и специально разработана электронная форма для внесения перемещений пациента. Выбор группы пациентов был обусловлен наличием контрольной формы (№ 8-ТБ – «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких»), по которой отслеживалась полнота предоставления информации. В случае многоэтапных перемещений пациента информация о его движении уточнялась путем запросов.

В результате была изучена информация о перемещениях 1 496 больных туберкулезом легких (впервые выявленных и с рецидивом), зарегистрированных в 2019 г., у которых при оценке исхода в 2020 г. был выставлен исход «выбыл».

При обработке информации рассчитывали экстенсивные показатели, их 95%-ные доверительные интервалы (95%-ные ДИ).

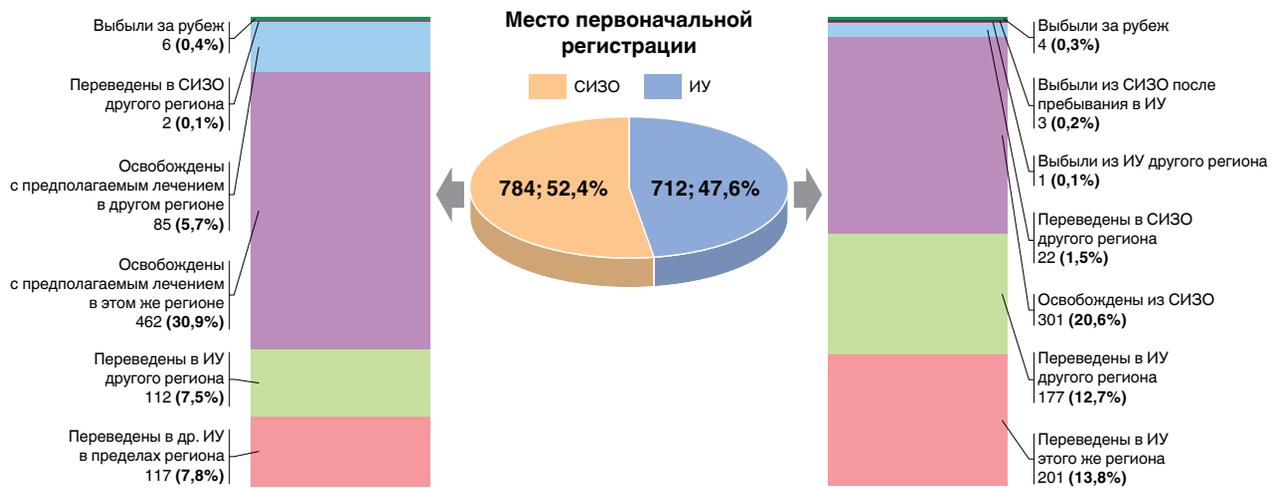
Результаты исследования представлены в виде схемы (рис.).

Выбывшие пациенты регистрируются в СИЗО почти столь же часто, как и в ИУ.

Почти треть пациентов с исходом «выбыл» (30,9%; 95%-ный ДИ 28,6-33,3) освобождается из ИУ с предполагаемым местом дальнейшего лечения в том же регионе, в котором были зарегистрированы, при этом данные об исходе курса химиотерапии не были сообщены в место первичной регистрации пациента. Это свидетельствует о наличии дефектов межведомственного взаимодействия.

Суммарно 318 пациентов, зарегистрированных в СИЗО и ИУ (21,3%; 95%-ный ДИ 19,3-23,4), были переведены в ИУ того же региона, в котором были зарегистрированы; т. е. потеря связи между регистрацией пациента и обратной связью об исходе его лечения происходила в пределах одного юридического лица – МСЧ ФСИН. Это свидетельствует о необходимости разработки как минимум ведомственного регламента, регулирующего поток информации о пациенте как прямой (из места регистрации в место лечения), так и обратный (из места лечения в место регистрации).

Были вовлечены в межрегиональные переводы 399 пациентов, зарегистрированных в СИЗО и ИУ (26,7%; 95%-ный ДИ 24,5-29,0), у 313 (20,9%) пациентов (95%-ный ДИ 18,9-23,1%) переводы происходили внутри уголовно-исполнительной системы. Учитывая наличие такого средства связи и слежения за пациентами, как Федеральный регистр



**Рис.** Место регистрации и перемещение выбывших пациентов  
**Fig.** The place of registration and routes of transferred out patients

лиц, больных туберкулезом, отрегулировать взаимодействие при межрегиональных переводах было бы возможно при разработке вышеуказанного ведомственного регламента. Межрегиональные процессы, завершающиеся освобождением пациента с предполагаемым местом лечения вне региона освобождения, имели место у 86 (5,7%) (95%-ный ДИ 4,7-7,1) зарегистрированных пациентов. Следует отметить, что это неокончательное значение показателя, поскольку информация о части межрегиональных перемещений, завершающихся освобождением, скрыта из-за дефектов подачи информации при межрегиональных переводах. Продолжение лечения освободившихся пациентов требует реализации мероприятий по межрегиональному взаимодействию на постпенитенциарном этапе лечения на федеральном уровне.

Также довольно много (20,6%; 95%-ный ДИ 18,2-22,2) выбывших пациентов освобождалось непосредственно из СИЗО. Освобождение таких пациентов часто происходит внезапно, непосредственно из зала суда. При этом отсутствуют ресурсы для какой-либо подготовки пациента к освобождению, что свидетельствует о целесообразности принятия в отношении пациентов, содержащихся в СИЗО, превентивных мер для снижения вероятности прерывания ими лечения туберкулеза после освобождения.

Выбыли за рубеж Российской Федерации 10 пациентов (0,6%; 95%-ный ДИ 0,4-1,2). У 7 из них были известны страны, в которые они выбыли: Украина (3), Азербайджан (1), Беларусь (1), Молдова (1), Таджикистан (1). Ввиду малочисленности данной категории пациентов ФСИН целенаправленная работа с ними нецелесообразна.

### Заключение

Проблема отсутствия данных об окончательном результате лечения не уникальна для России. Так, в

исследовании L. R. Macedo et al. при анализе неблагоприятных исходов лечения туберкулеза в тюрьмах Бразилии из исследования были исключены 8% пациентов с записью «выбыл» и 30% пациентов, у которых исход курса лечения не был оценен (всего 38%) [10]. Характерно данное явление и для такой крупнейшей пенитенциарной системы мира, как в США [8]. S. Hatwiinda et al. провели исследование, частично похожее на наше, при этом у них не было данных об исходе курса химиотерапии у 27,1% пациентов. При оценке структуры неопределенных исходов установлено, что 38,6% из них было не оценено из-за освобождения из мест лишения свободы, а 44,6% – по причине перевода в другие пенитенциарные учреждения [9]. Из этого следует, что нарушение движения информации внутри пенитенциарной системы также не является уникальным для Российской Федерации. Для улучшения работы первоочередным мероприятием должна стать разработка регламента, регулирующего правила передачи информации при перемещении пациента внутри пенитенциарной системы. Поскольку у 30,9% пациентов информация теряется также при их освобождении, разрабатываемый регламент должен включать и алгоритм действий при выбывании пациента за пределы пенитенциарных учреждений.

Другой важной группой мероприятий должна стать мотивация пациентов к лечению. По данным K. Adane et al. [7], ненадлежащая связь пациента с лечебными учреждениями является одной из причин потерь пациентов для лечения после освобождения. Мотивация пациента к лечению после освобождения по возможности должна включать знакомство пациента с врачом-фтизиатром, который будет продолжать его лечение. Поскольку 20,6% пациентов освобождаются непосредственно из следственных изоляторов, часто внезапно, у пациента в самом начале лечения должна быть сформирована мотивация на продолжение лечения как при переводе в ИУ, так и при освобождении.

В максимально короткие сроки после выявления заболевания с пациентом должны быть проведены индивидуальные беседы о заболевании, его характере и исходах, путях лечения. Пациент также должен иметь информацию (памятку) о том, куда ему следует обратиться при освобождении, чтобы в случае решения суда, не предусматривающего дальнейшего пребывания в пенитенциарном учреждении, он мог обратиться в специализированную медицинскую организацию.

Если в субъекте Российской Федерации действует система ресоциализации на постпенитенциарном этапе [1], пациент должен быть проинформирован о возможности и условиях взаимодействия с ней. Со стороны медицинских организаций, оказывающих фтизиатрическую помощь, целесообразно создание системы мотивации, учитывающей потребности освобождающихся пациентов, в первую очередь единовременные денежные выплаты освободившимся пациентам, которые продолжили лечение [3].

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

#### REFERENCES

- Информационно-справочный материал об опыте работы органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации по социальной адаптации лиц, освобожденных из мест лишения свободы, их трудоустройства, обеспечения жилой площадью, оказания социальной, медицинской и иной помощи. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://mvd.ru/upload/site1/document\\_text/temp/\\_1432562743\\_110/ISM\\_po\\_polozhitelnomu\\_opytu\\_sotsialnoy\\_adaptatsii\\_lits\\_ranee\\_sudimyykh\\_GUOOP\\_MVD\\_Rossii.pdf](https://mvd.ru/upload/site1/document_text/temp/_1432562743_110/ISM_po_polozhitelnomu_opytu_sotsialnoy_adaptatsii_lits_ranee_sudimyykh_GUOOP_MVD_Rossii.pdf) (Дата обращения 01.06.20).
- Лисовский С. Н., Михайлова Ю. В., Саенко С. С., Стерликов С. А., Русакова Л. И. Перспективы выполнения индикаторов целей устойчивого развития и Стратегии «покончить с туберкулезом» в учреждениях ФСИН России // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2020. – № 4. – С. 1-12. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00094.
- Лисовский С. Н., Пономарев С. Б., Бурыхин В. С., Стерликов С. А. Ресурсы для формирования приверженности к лечению у больных туберкулезом на постпенитенциарном этапе // *Медицинский Альянс*. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 31-36. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-3-31-36.
- Московская декларация по ликвидации туберкулеза. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.who.int/tb/features\\_archive/Russian\\_MoscowDeclarationtoEndTB.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/features_archive/Russian_MoscowDeclarationtoEndTB.pdf?ua=1) (дата обращения 02.08.2021).
- О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза: Приказ Минздрава России № 50 от 13.02.2004 г.
- Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 92 с. ISBN: 978-5-94116-030-3.
- Adane K., Spight M., Dinant G.-J. Tuberculosis treatment outcome and predictors in northern Ethiopian prisons: a five-year retrospective analysis // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2018. – Vol. 18. DOI: 10.1186/s12890-018-0600-1.
- Epidemiology of Tuberculosis in Correctional Facilities, United States, 1993-2017: Surveillance, Epidemiology and Outbreak Investigations Branch Division of Tuberculosis Elimination Centers for Disease Control and Prevention / CDC. – Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/correctionalfacilities/correctionsslidesetinword.pdf> (Cited 01.06.20).
- Hatwiinda S., Topp S. M., Siyambango M., Harris J. B., Maggard K. R., Chileshe C., Kapata N., Reid S. E., Henostroza G. Poor continuity of care for TB diagnosis and treatment in Zambian Prisons: a situation analysis // *Eur. J. Trop. Med. Intern. Health*. – 2018. – Vol. 23. – Iss. 2. – P. 243-250. DOI: 10.1111/tmi.13024.
- Macedo L. R., Santos B. R., Riley L. W., Maciel L. N. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: A polytomous regression analysis // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2013. – Vol. 17, № 11. – P. 1427-1434. DOI: 10.5588/ijtld.12.0918.
- The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 [Электронный ресурс]. – Available at: [https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1) (Cited 02.08.2021).
- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020: 2018 data. WHO, 2020. – 190 p.
- Informatsionno-spravochnyy material ob opyte raboty organov ispolnitelnoy vlasti subyektov Rossiyskoy Federatsii po sotsialnoy adaptatsii lits, osvobodzhennykh iz mest lisheniya svobody, ikh trudoustroystva, obespecheniya zhiloy ploshchadyu, okazaniya sotsialnoy, meditsinskoy i inoy pomoschi*. [Information and reference data on the experience of the executive authorities of the Russian Federation subjects in the social adaptation of persons released from the penitentiary system, their employment, provision with accommodation, provision of social, medical and other assistance]. (Epub.), Available at: [https://mvd.ru/upload/site1/document\\_text/temp/\\_1432562743\\_110/ISM\\_po\\_polozhitelnomu\\_opytu\\_sotsialnoy\\_adaptatsii\\_lits\\_ranee\\_sudimyykh\\_GUOOP\\_MVD\\_Rossii.pdf](https://mvd.ru/upload/site1/document_text/temp/_1432562743_110/ISM_po_polozhitelnomu_opytu_sotsialnoy_adaptatsii_lits_ranee_sudimyykh_GUOOP_MVD_Rossii.pdf) (Accessed 01.06.20).
- Lisovskiy S.N., Mikhaylova Yu.V., Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I. Prospects for achieving the sustainable development goals and the end tuberculosis strategy in prisons in Russia. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2020, no. 4, pp. 1-12. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2020-00094.
- Lisovskiy S.N., Ponomarev S.B., Burykhin V.S., Sterlikov S.A. Resources for adherence to treatment in patients with tuberculosis in the post-penitentiary phase. *Meditsinsky Alyans*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 31-36. (In Russ.) doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-31-36.
- Moskovskaya deklaratsiya po likvidatsii tiberkuleza*. [The Moscow declaration on the elimination of tuberculosis]. (Epub.), Available at: [https://www.who.int/tb/features\\_archive/Russian\\_MoscowDeclarationtoEndTB.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/features_archive/Russian_MoscowDeclarationtoEndTB.pdf?ua=1) (Accessed as of 02.08.2021).
- On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. Edict no. 50 as of 13.02.2004 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
- Otrasleyve i ekonomicheskie pokazateli protivotuberuleznoy raboty v 2018-2019 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskkiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2018-2019. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2020, 92 p. ISBN: 978-5-94116-030-3.
- Adane K., Spight M., Dinant G.J. Tuberculosis treatment outcome and predictors in northern Ethiopian prisons: a five-year retrospective analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 2018, vol. 18. doi: 10.1186/s12890-018-0600-1.
- Epidemiology of Tuberculosis in Correctional Facilities, United States, 1993-2017: Surveillance, Epidemiology and Outbreak Investigations Branch Division of Tuberculosis Elimination Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/correctionalfacilities/correctionsslidesetinword.pdf> (Cited 01.06.20).
- Hatwiinda S., Topp S.M., Siyambango M., Harris J.B., Maggard K.R., Chileshe C., Kapata N., Reid S.E., Henostroza G. Poor continuity of care for TB diagnosis and treatment in Zambian Prisons: a situation analysis. *Eur. J. Trop. Med. Intern. Health*, 2018, vol. 23, iss. 2, pp. 243-250. doi: 10.1111/tmi.13024.
- Macedo L.R., Santos B.R., Riley L.W., Maciel L.N. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: A polytomous regression analysis. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis*, 2013, vol. 17, no. 11, pp. 1427-1434. doi: 10.5588/ijtld.12.0918.
- The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19. Available at: [https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1) (Cited 02.08.2021).
- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020: 2018 data. WHO, 2020. 190 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Лисовский Станислав Николаевич**

главный специалист.  
E-mail: Liss003@mail.ru  
ORCID 0000-0001-9873-6347  
SPIN-код 5105-1329

**Михайлова Юлия Васильевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
первый заместитель директора.  
Тел./факс: +7 (495) 618-32-68.  
E-mail: mikhaylova@mednet.ru

**Стерликов Сергей Александрович**

доктор медицинских наук, заместитель руководителя  
Федерального центра мониторинга противодействия  
распространению туберкулеза в Российской Федерации  
по программному мониторингу.  
Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.  
E-mail: sterlikov@list.ru

ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной  
службы исполнения наказаний России»,  
119991, Москва, ГСП-1, ул. Житная, д. 14.

**Вострокнутов Михаил Евгеньевич**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.  
E-mail: 89128762926@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-0973-9640  
SPIN-код 8375-8998

**Пономарев Сергей Борисович**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.  
E-mail: docmedsb@mail.ru  
ORCID 0000-0002-9936-0107  
SPIN-код 4646-6870

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Research Institute of Health,  
11, Dobrolyubova St.,  
Moscow, 127254.

**Stanislav N. Lisovskiy**

Chief Specialist.  
Email: Liss003@mail.ru  
ORCID 0000-0001-9873-6347  
SPIN-code 5105-1329

**Yulia V. Mikhaylova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
First Deputy Director.  
Phone/Fax: +7 (495) 618-32-68.  
Email: mikhaylova@mednet.ru

**Sergey A. Sterlikov**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Head of Federal Monitoring Center  
for Prevention of Tuberculosis Transmission  
and Program Monitoring in the Russian Federation.  
Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.  
Email: sterlikov@list.ru

Research Institute of the Federal Penitentiary System,  
14, Zhitnaya St., GSP-1,  
Moscow, 119991.

**Mikhail E. Vostroknutov**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.  
Email: 89128762926@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-0973-9640  
SPIN-code 8375-8998

**Sergey B. Ponomarev**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Senior Researcher.  
Email: docmedsb@mail.ru  
ORCID 0000-0002-9936-0107  
SPIN-code 4646-6870

Поступила 12.12.2021

Submitted as of 12.12.2021



## Анализ ассоциации полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Карелии)

И. Е. МАЛЫШЕВА<sup>1</sup>, Л. В. ТОПЧИЕВА<sup>1</sup>, Э. Л. ТИХОНОВИЧ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр "Карельский научный центр Российской академии наук"», г. Петрозаводск, РФ

<sup>2</sup>Республиканская больница им. В. А. Баранова, г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить связи полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия.

**Материалы и методы.** Обследовано 253 человека: 122 больных с диагнозом морфологически верифицированного саркоидоза с поражением легких (средний возраст 41,00 ± 12,56 года) (группа саркоидоз) и 131 здоровый донор (группа сравнения) (средний возраст 44,00 ± 14,23 года). Все обследованные обеих групп считали себя по национальности русскими, о чем сообщили в проведенном анкетировании. Исследовано распределение аллелей и генотипов по полиморфным маркерам Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* в группе больных саркоидозом легких и в группе сравнения. Генотипирование проводилось методом ПЦР-ПДРФ.

**Результаты.** Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* между группой саркоидоз и группой сравнения не выявлено ( $\chi^2 = 0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,997$  и  $\chi^2 = 1,0$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,606$ ;  $\chi^2 = 0,785$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,376$  и  $\chi^2 = 0$ ,  $df = 2$ ,  $p = 1,0$ ).

**Заключение.** Полиморфные маркеры Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* не связаны с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия.

**Ключевые слова:** саркоидоз легких, толл-подобные рецепторы (toll-likereceptors, TLRs), ген *TLR4*, полиморфизм

**Для цитирования:** Малышева И. Е., Топчиева Л. В., Тихонович Э. Л. Анализ ассоциации полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Карелии) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 16-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-16-20>

## Analysis of Association of Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) Polymorphisms of the *TLR4* Gene with Risk of Developing Lung Sarcoidosis (Using the Example of Residents of Karelia)

I. E. MALYSHEVA<sup>1</sup>, L. V. TOPCHIEVA<sup>1</sup>, E. L. TIKHONOVICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biology of Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup>V. A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to analyze the association of the Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile(rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene with the risk of pulmonary sarcoidosis in the Russian population of the Republic of Karelia.

**Subjects and Methods.** 253 people were examined: 122 patients diagnosed with morphologically verified sarcoidosis with lung involvement (average age – 41.00 ± 12.56 years) (Sarcoidosis Group) and 131 healthy donors (Control Group) (average age – 44.00 ± 14.23 years). All subjects in both groups considered themselves Russians by ethnicity, as reported in the survey. The distribution of alleles and genotypes by the polymorphic markers Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) of the *TLR4* gene was studied in the group of patients with pulmonary sarcoidosis and the group of healthy individuals. Genotyping was carried out by PCR-RFLP.

**Results.** There were no statistically significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies for the Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) polymorphic markers of the *TLR4* gene between the group of patients with pulmonary sarcoidosis and the control group: ( $\chi^2 = 0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.997$  и  $\chi^2 = 1.0$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.606$ ;  $\chi^2 = 0.785$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.376$  и  $\chi^2 = 0$ ,  $df = 2$ ,  $p = 1.0$ ).

**Conclusion.** The polymorphic marker Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) of the *TLR4* gene is not associated with the risk of pulmonary sarcoidosis in the Russian population of the Republic of Karelia.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, Toll-like receptors (TLRs), *TLR4* gene, polymorphism

**For citations:** Malysheva I. E., Topchieva L. V., Tikhonovich E. L. Analysis of association of Asp299gln (rs 4986790) and Thr399ile (rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene with risk of developing lung sarcoidosis (using the example of residents of Karelia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 16-20 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-16-20>

Для корреспонденции:  
Малышева Ирина Евгеньевна  
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Correspondence:  
Irina E. Malysheva  
Email: i.e.malysheva@yandex.ru

Саркоидоз легких является системным воспалительным заболеванием неясной этиологии, при котором могут поражаться многие органы и системы, преимущественно легкие. Характерным признаком заболевания является образование в месте поражения эпителиоидно-клеточных гранулем [3, 10]. Полагают, что в патогенезе саркоидоза ведущим механизмом является активация врожденного и адаптивного иммунного ответа на неустановленный(е) антиген(ы), что приводит к развитию гранулематозного воспаления и образованию гранулем. Интенсивность развития воспалительного ответа может зависеть от многих факторов, в том числе от генетического фона организма [2]. Предпринимаются попытки найти аллельные вариации, которые могли бы выступать в качестве прогностических маркеров предрасположенности населения к данному заболеванию и характеризовали бы особенность его протекания у пациентов. При этом большое количество исследований сосредоточено на изучении роли аллельных вариаций генов основного комплекса гистосовместимости в предрасположенности людей к саркоидозу. Менее изучена связь аллельного полиморфизма генов, кодирующих внеклеточные и внутриклеточные рецепторы распознавания патоген-ассоциированных и молекулярных паттернов клеточного повреждения с развитием данного заболевания. Так, например, известны однонуклеотидные замены в генах toll-подобных рецепторов, которые способствуют либо снижению, либо усилению рецепторных функций и, соответственно, изменению силы сигнала об обнаружении инфекционного агента [15]. У носителей определенных аллельных вариаций этих генов можно наблюдать либо увеличение, либо уменьшение продукции провоспалительных факторов в ответ на инфекцию [19]. Сведения о связи аллельных вариаций генов с восприимчивостью людей к саркоидозу легких, а также вклад полиморфных вариантов генов в развитие, прогрессирование и эффективность терапии саркоидоза легких весьма малочисленны и зачастую противоречивы. Данные о влиянии полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* на риск развития саркоидоза у жителей Республики Карелия отсутствуют.

Цель исследования: изучить связь полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения в Республике Карелия.

### Материалы и методы

Обследовано 253 человека русской национальности (по данным анкетирования), проживающих в Республике Карелия. Из них у 122 был диагноз саркоидоза с поражением легких, верифицированный морфологически (группа саркоидоз) (средний возраст  $41,00 \pm 12,56$  года), и 131 здоровый донор (группа сравнения) (средний возраст  $43,00 \pm 14,23$  года).

Саркоидоз диагностировался в соответствии с критериями на основе клинико-рентгенологических и лабораторных изменений, соответствовал консенсусу Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний 1999 г. и диагностической шкале саркоидоза [7]. Образцы венозной крови использовали в качестве материала для исследования. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors – WAME) и одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская больница им. В. А. Баранова» г. Петрозаводска, протокол № 96 от 11.07.2017 г.

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора для выделения геномной ДНК «Analytikjena» (Германия). Полимеразную цепную реакцию проводили на приборе iCycler iQ5 («Био-Рад», США). Сиквенс использованных праймеров (Евроген, Россия) указан в работе [9]. Для генотипирования по полиморфному локусу rs 4986790 и rs 4986791 гена *TLR4* использовали ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) анализ. ПЦР-продукты в течение 3 ч при  $37^\circ\text{C}$  обрабатывали эндонуклеазой рестрикции NcoI (1 ед. а.) для полиморфизма rs 4986790 и HinfI для полиморфного локуса rs 4986791 («Сибэнзим», Россия). ПЦР продукты после рестрикции разделяли в 8%-ном полиакриламидном геле, используя трис-ацетатный буфер; окрашивали 1%-ным раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем УФ-свете.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). Критерий  $\chi^2$  применяли при сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов в группе саркоидоз и в группе сравнения. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Данные по возрасту представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал (interquartile range – IQR).

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

### Результаты исследования

Данные исследования полиморфных локусов Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* представлены в таблице.

По результатам исследования не установлено отклонения частот генотипов полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) гена *TLR4* от равновесия Харди – Вайнберга в группе саркоидоз ( $\chi^2 = 1,47$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,479$ ) и в группе сравнения ( $\chi^2 = 0,110$ ;

**Таблица. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* в группе саркоидоз и в группе сравнения**

*Table. Frequency distribution of alleles and genotypes of the Asp299Gln (rs 4986790) and Thr399Ile (rs 4986791) polymorphisms of the *TLR4* gene in Sarcoidosis Group and in Control Group*

Полиморфизм	Показатель		Группа саркоидоз, n = 122	Группа сравнения, n = 132	Критерий $\chi^2$
			абс. (%)	абс. (%)	
Asp299Gln (rs 4986790)	Аллели	A	220 (0,902)	238 (0,902)	0 (df = 1, p = 0,997)
		G	24 (0,098)	26 (0,098)	
	Генотипы	AA	98 (0,803)	107 (0,811)	1,003 (df = 2, p = 0,606)
		AG	24 (0,197)	24 (0,182)	
		GG	0	1 (0,007)	
Thr399Ile (rs 4986791)	Аллели	C	216 (0,885)	240 (0,909)	0,785 (df = 1, p = 0, 376)
		T	28 (0,115)	24 (0,091)	
	Генотипы	CC	94 (0,770)	108 (0,818)	0 (df = 2, p = 1,0)
		CT	28 (0,230)	24 (0,182)	
		TT	0	0	

df = 2; p = 0,944). Также не обнаружено отклонения частот генотипов полиморфного маркера Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* от равновесия Харди – Вайнберга в группе саркоидоз ( $\chi^2 = 2,060$ , df = 2, p = 0,353) и в группе сравнения ( $\chi^2 = 1,220$ , df = 2, p = 0,543).

Согласно полученным данным, статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* в группах исследования не выявлено (p > 0,05) (табл.).

Толл-подобные рецепторы являются главными компонентами системы врожденного иммунитета. В работе M. Schürmann et al. было проанализировано около 10 локусов генов толл-подобных рецепторов на предмет ассоциации с саркоидозом. Установлена статистически значимая связь между развитием саркоидоза и микросателлитными маркерами локуса гена *TLR4* (оценка непараметрического сцепления 2,63; p = 0,0043) [16]. Толл-подобный рецептор 4 распознает главным образом липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий [14]. В работе N. C. Arbour et al. показано, что мутации в гене *TLR4* связаны с различиями в реакции на ЛПС у людей. Установлено, что мутации Asp299Gly (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) в гене *TLR4* ассоциированы со сниженным ответом человека на вдыхаемый ЛПС [6]. Данные полиморфные варианты вызывают пониженный цитокиновый ответ и повышают восприимчивость к грамотрицательной инфекции [1, 4, 8].

В нашем исследовании не выявлена связь аллельного полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия. Встречаемость аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров среди населения Карелии была аналогичной странам западной Европы [18]. Отсутствие ассоциации аллельного полиморфизма rs4986790 и rs 4986791 гена *TLR4*

с саркоидозом показано в популяции датчан, в то время как такая связь обнаружена в популяции греков [11, 18]. Статистически значимая ассоциация указанных полиморфных маркеров гена *TLR4* с хроническим течением саркоидоза установлена для населения Германии [13]. По данным литературы, полиморфный маркер Asp299Gly (rs 4986790) гена *TLR4* представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) гуанином (G) в позиции 896 гена *TLR4*. Эта миссенсмутация приводит к изменению аминокислотной последовательности белка – замене аспарагиновой кислоты глицином в 299-м положении полипептидной цепи toll-подобного рецептора 4. В случае аллельного полиморфизма rs 4986791 гена *TLR4* нуклеотидная замена цитозина (C) тиминном (T) в позиции 1196 гена *TLR4* приводит к замене треонина (Thr) изолейцином (Ile) в позиции 399 аминокислотной последовательности белка [12]. Указанные миссенсмутации гена *TLR4* сегрегированы друг с другом (98% сцепления) у европеоидов [17]. Исследуемые полиморфные варианты Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* приводят к нарушению структуры (конфигурации) и функции толл-подобного рецептора 4 во внеклеточном LLR-домене (leucine-rich repeat domain). Изменяются эффективность фолдинга, стабильность белка и его экспрессия на клеточной поверхности [5]. Это в свою очередь влияет на способность рецептора к распознаванию и лигированию, что приводит к нарушению передачи сигнала от активированного рецептора внутрь клетки [15].

### Заключение

По результатам исследования не установлена связь полиморфизма Asp299Gln (rs 4986790) и Thr399Ile (rs 4986791) гена *TLR4* с риском развития саркоидоза легких у русского населения Республики Карелия.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Карельского научного центра Российской академии наук (тема: FMEN-2022-0009; № г.р. 122031100064-4).

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Анохин В. А., Акчурина Л. Б., Хасанова Г. Р. Полиморфизмы толл-лайк-рецептора 4 и инфекционные болезни // *Инфекционные болезни*. - 2013. - Т. 11, № 4. - С. 60-64.
2. Малышева И. Е., Топчиева Л. В., Тихонович Э. Л. Роль полиморфизма генов в чувствительности к саркоидозу легких // *Пульмонология*. - 2019. - Т. 29, № 5. - С. 596-603. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-596-603>.
3. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1 // *Вестник современной клинической медицины*. - 2014. - Т. 7, № 4. - С. 62-70.
4. Agnese D., Calvano J., Hahm S., Coyle S., Hahm S., Coyle S., Corbett S., Calvano S., Lowry S. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections // *J. Infect. Dis.* - 2002. - Vol. 186, № 10. - P. 1522-1525.
5. Anwar M. A., Choi S. Structure-activity relationship in TLR4 mutations: atomistic molecular dynamics simulations and residue interaction network analysis // *Sci. Rep.* - 2017. - № 7. - P. 43807. doi: 10.1038/srep43807.
6. Arbour N. C., Lorenz E., Schutte B. C., Zabner J., Kline J. N., Jones M., Frees K., Watt J. L., Schwartz D. A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans // *Nature Genet.* - 2000. - Vol. 25, № 2. - P. 187-191.
7. Bickett A. N., Lower E. E., Baughman R. P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis // *Chest*. - 2018. - Vol. 154, № 5. - P. 1052-1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
8. Dubaniewicz A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Sternau A., Zwolska Z., Izycka-Swieszewska E., Augustynowicz-Kopec E., Skokowski J., Singh M., Zimnoch L. *Mycobacterium tuberculosis* complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis // *J. Clin. Microbiol.* - 2006. - Vol. 44, № 9. - P. 3448-3451. doi: 10.1128/JCM.01433-06.
9. Fouad N. A., Saeed A. M., Mahedy A. W. Toll like receptor-4 gene polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis // *Egypt. J. Immunol.* - 2019. - Vol. 26, № 2. - P. 1-10.
10. Grunewald J., Grutters J. C., Arkema E. V., Saketkoo L. A., Moller D. R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis // *Nat. Rev. Dis. Primers*. - 2019. - Vol. 5, № 1. - P. 45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
11. Iliadi A., Makrythanasis P., Tzetzis M., Tsipi M., Traeger-Synodinos J., Ioannou P. C., Rapti A., Kanavakis E., Christopoulos T. K. Association of TLR4 single-nucleotide polymorphisms and sarcoidosis in Greek patients // *Genet. Test Mol. Biomarkers*. - 2009. - Vol. 13, № 6. - P. 849-853. doi: 10.1089/gtmb.2009.0117.
12. Ohto U., Yamakawa N., Akashi-Takamura S., Miyake K., Shimizu T. Structural analyses of human Toll-like receptor 4 polymorphisms D299G and T399I // *J. Biol. Chem.* - 2012. - Vol. 287, № 48. - P. 40611-40617. doi: 10.1074/jbc.M112.404608.
13. Pabst S., Baumgarten G., Stremmel A., Lennarz M., Knüfermann P., Gillissen A., Vetter H., Grohé C. Toll-like receptor (TLR)4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* - 2006. - Vol. 143, № 3. - P. 420-426.
14. Plóciennikowska A., Hromada-Judycka A., Borzęcka K., Kwiatkowska K. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling // *Cell Mol. Life Sci.* - 2015. - Vol. 72, № 3. - P. 557-581. doi: 10.1007/s00018-014-1762-5.
15. Schroder N. W., Schumann R. R. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease // *Lancet Infect. Dis.* - 2005. - № 5. - P. 156-164.
16. Schürmann M., Kwiatkowski R., Albrecht M., Fischer A., Hampe J., Müller-Quernheim J., Schwinger E., Schreiber S. Study of Toll-like receptor gene loci in sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* - 2008. - Vol. 152, № 3. - P. 423-431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03621.x.
1. Anokhin V.A., Akchurina L.B., Khasanova G.R. Toll-like receptor-4 polymorphisms and infectious diseases. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2013, vol. 11, no. 4, pp. 60-64. (In Russ.)
2. Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. A role of gene polymorphism for susceptibility to pulmonary sarcoidosis. *Pulmonologiya*, 2019, vol. 29, no. 5, pp. 596-603. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-596-603>.
3. Chuchalin A.G., Vazel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of Federal Conciliatory Guidelines. Part 1. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-70. (In Russ.)
4. Agnese D., Calvano J., Hahm S., Coyle S., Hahm S., Coyle S., Corbett S., Calvano S., Lowry S. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, no. 10, pp. 1522-1525.
5. Anwar M.A., Choi S. Structure-activity relationship in TLR4 mutations: atomistic molecular dynamics simulations and residue interaction network analysis. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, pp. 43807. doi: 10.1038/srep43807.
6. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature Genet.*, 2000, vol. 25, no. 2, pp. 187-191.
7. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*, 2018, vol. 154, no. 5, pp. 1052-1060. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
8. Dubaniewicz A., Dubaniewicz-Wybieralska M., Sternau A., Zwolska Z., Izycka-Swieszewska E., Augustynowicz-Kopec E., Skokowski J., Singh M., Zimnoch L. Mycobacterium tuberculosis complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 9, pp. 3448-3451. doi: 10.1128/JCM.01433-06.
9. Fouad N.A., Saeed A.M., Mahedy A.W. Toll like receptor-4 gene polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Egypt. J. Immunol.*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 1-10.
10. Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., Saketkoo L.A., Moller D.R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
11. Iliadi A., Makrythanasis P., Tzetzis M., Tsipi M., Traeger-Synodinos J., Ioannou P.C., Rapti A., Kanavakis E., Christopoulos T.K. Association of TLR4 single-nucleotide polymorphisms and sarcoidosis in Greek patients. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2009, vol. 13, no. 6, pp. 849-853. doi: 10.1089/gtmb.2009.0117.
12. Ohto U., Yamakawa N., Akashi-Takamura S., Miyake K., Shimizu T. Structural analyses of human Toll-like receptor 4 polymorphisms D299G and T399I. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 48, pp. 40611-40617. doi: 10.1074/jbc.M112.404608.
13. Pabst S., Baumgarten G., Stremmel A., Lennarz M., Knüfermann P., Gillissen A., Vetter H., Grohé C. Toll-like receptor (TLR)4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 143, no. 3, pp. 420-426.
14. Plóciennikowska A., Hromada-Judycka A., Borzęcka K., Kwiatkowska K. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol. Life Sci.*, 2015, vol. 72, no. 3, pp. 557-581. doi: 10.1007/s00018-014-1762-5.
15. Schroder N.W., Schumann R.R. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2005, no. 5, pp. 156-164.
16. Schürmann M., Kwiatkowski R., Albrecht M., Fischer A., Hampe J., Müller-Quernheim J., Schwinger E., Schreiber S. Study of Toll-like receptor gene loci in sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 152, no. 3, pp. 423-431. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03621.x.

17. Smirnova I., Hamblin M. T., McBride C., Beutler B. et al. Excess of rare amino acid polymorphisms in the Toll-like receptor 4 in humans // *Genetics*. – 2001. – Vol. 158, № 4. – P. 1657-1664.
18. Veltkamp M., Grutters J. C., van Moorsel C. H., Ruven H. J., van den Bosch J. M. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphism Asp299Gly is not associated with disease course in Dutch sarcoidosis patients // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 145, № 2. – P. 215-218. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03127.x.
19. Veltkamp M., Wijnen P., van Moorsel C., Rijkers G., Ruven H., Heron M., Bekers O., Claessen A., Drent M., van den Bosch J., Grutters J. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 149, № 3. – P. 453-462. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.
17. Smirnova I., Hamblin M.T., McBride C., Beutler B. et al. Excess of rare amino acid polymorphisms in the Toll-like receptor 4 in humans. *Genetics*, 2001, vol. 158, no. 4, pp. 1657-1664.
18. Veltkamp M., Grutters J.C., van Moorsel C.H., Ruven H.J., van den Bosch J.M. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphism Asp299Gly is not associated with disease course in Dutch sarcoidosis patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 145, no. 2, pp. 215-218. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03127.x.
19. Veltkamp M., Wijnen P., van Moorsel C., Rijkers G., Ruven H., Heron M., Bekers O., Claessen A., Drent M., van den Bosch J., Grutters J. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 149, no. 3, pp. 453-462. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Институт биологии – обособленное подразделение  
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр  
"Карельский научный центр Российской академии наук"»,  
185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11.  
Тел./факс: (8142) 57-31-07 (р.); (8142) 76-98-10.

**Мальшиева Ирина Евгеньевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник лаборатории генетики.  
E-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

**Топчиева Людмила Владимировна**

кандидат биологических наук,  
ведущий научный сотрудник лаборатории генетики.  
E-mail: topchieva67@mail.ru

**Тихонович Элла Леонидовна**

Республиканская больница им. В. А. Баранова,  
заведующая отделением респираторной терапии.  
185019, г. Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3.  
Тел.: (8142) 76-39-10.  
E-mail: tikhonovich.ella@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Institute of Biology of Karelian Research Center  
of the Russian Academy of Sciences  
11, Pushkinskaya St.,  
Petrozavodsk, 185910.  
Phone/Fax: (8142) 57-31-07 (p.); (8142) 76-98-10.

**Irina E. Malysheva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Genetic Laboratory.  
Email: i.e.malysheva@yandex.ru

**Ljudmila V. Topchieva**

Candidate of Biological Sciences,  
Leading Researcher of Genetic Laboratory.  
Email: topchieva67@mail.ru

**Ella L. Tikhonovich**

V.A. Baranov Republican Hospital,  
Head of Respiratory Therapy Department.  
3, Pirogova St., Petrozavodsk, 185019.  
Phone: (8142) 76-39-10.  
Email: tikhonovich.ella@mail.ru

Поступила 14.03.2022

Sumbitted as of 14.03.2022



## Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия

Ю. М. МАРКЕЛОВ, Е. Н. БЕЛЯЕВА, Т. В. СУНЧАЛИНА

Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить частоту устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия, охарактеризовать случаи амплификации лекарственной устойчивости МБТ в процессе химиотерапии (ХТ).

**Материалы и методы.** Исследованы культуры МБТ от 1 137 пациентов с туберкулезом, получавших ХТ с 2016 по 2021 г., среди них 634 (55,8%) пациента, выделявших МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Среди культур МБТ с МЛУ отмечалась высокая частота МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) 42,3% (268/634), в том числе среди впервые выявленных больных. Это оказывало негативное влияние на эффективность ХТ пациентов. Наиболее часто амплификация лекарственной устойчивости МБТ отмечалась при ХТ пациентов по IV стандартному режиму – 37/49 (75,5%) случаев. Чаще – 31/49 (63,3%) – формирование дальнейшей лекарственной устойчивости МБТ происходило в случаях, когда уже была устойчивость МБТ к 3 противотуберкулезным препаратам и более. Наиболее часто амплификация отмечалась к аминогликозидам (Km, Am) и гликопептиду (Cm) (71,6% случаев). Высокой частоте амплификации лекарственной устойчивости у МБТ с МЛУ до уровня ШЛУ способствовало отсутствие использования быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам.

**Ключевые слова:** множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, амплификация лекарственной устойчивости

**Для цитирования:** Маркелов Ю. М., Беляева Е. Н., Сунчалина Т. В. Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 21-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-21-26>

## Specific Profiles and Amplification of Resistance to Anti-tuberculosis Drugs in Tuberculosis Patients in the Republic of Karelia

YU. M. MARKELOV, E. N. BELYAEVA, T. V. SUNCHALINA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Republican TB Dispensary, the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to determine the frequency of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to the most effective anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia, to characterize cases of amplification of MTB drug resistance during chemotherapy (CT).

**Subjects and Methods.** MTB cultures of 1,137 tuberculosis patients were studied, the patients received chemotherapy from 2016 to 2021, among them 634 (55.8%) had multiple drug resistance (MDR). Among MBT cultures with MDR, there was a high frequency of MTB with extensive drug resistance (XDR) – 42.3% (268/634) including new cases. It provided a negative impact on the chemotherapy efficacy. Most often, amplification of MTB drug resistance was observed in patients treated as per regimen IV – 37/49 (75.5%) cases. MTB drug resistance amplified more often in the cases who were already resistant to 3 and more anti-tuberculosis drugs, 31/49 (63.3%). Most often, amplification was noted in aminoglycosides (Km, Am) and glycopeptide (Cm), (71.6% of cases). The high frequency of MTB drug resistance amplification from MDR up to XDR was due to the lack of rapid molecular genetic methods to test drug susceptibility to fluoroquinolones and aminoglycosides.

**Key words:** multiple and extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, amplification of drug resistance

**For citations:** Markelov Yu. M., Belyaeva E. N., Sunchalina T. V. Specific profiles and amplification of resistance to anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 21-26 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-21-26>

Для корреспонденции:

Маркелов Юрий Михайлович  
E-mail: [markelovi@sampo.ru](mailto:markelovi@sampo.ru)

Correspondence:

Yury M. Markelov  
Email: [markelovi@sampo.ru](mailto:markelovi@sampo.ru)

Распространение туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой (ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью (ЛУ) значительно снижает

эффективность противотуберкулезных мероприятий, многократно увеличивая затраты бюджета на лечение больных туберкулезом и является ба-

рьером к достижению обозначенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) целевых показателей «ликвидировать туберкулез к 2035 г.». Несмотря на то что в течение последних лет в Республике Карелия (РК) наблюдались уменьшение распространенности МЛУ-ТБ (рис.), повышение эффективности химиотерапии (ХТ), снижение количества отрывов от лечения больных с МЛУ-ТБ, все-таки эффективность ХТ МЛУ-ТБ в РК остается низкой. Так, показатели эффективности ХТ среди больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ составили 48,5%, что на 13,5% ниже показателя по РФ (56,1%) [5]. Одной из причин низкой эффективности является высокая частота ШЛУ среди больных МЛУ-ТБ. Существенный вклад в формирование и последующее распространение ШЛУ-ТБ вносит амплификация ЛУ в процессе ХТ туберкулеза, возникающая в результате назначения неадекватной ХТ при поздней диагностике ЛУ, а также частых перерывов в лечении [1, 6-8]. При лечении туберкулеза схемой препаратов, не перекрывающих ЛУ штамма (МБТ) туберкулеза, происходит быстрое уничтожение только лекарственно-чувствительных МБТ, популяция же ЛУ МБТ продолжает увеличиваться.

Добавление нового препарата к неэффективной схеме вызывает селекцию МБТ с формированием устойчивости и к добавленному препарату.

Цель исследования: определить частоту устойчивости МБТ к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам (ПТП) у больных туберкулезом в РК, охарактеризовать случаи амплификации лекарственной устойчивости МБТ в процессе ХТ.

### Материал и методы

Всего с 2016 по 2021 г. исследованы культуры МБТ от 1 137 больных туберкулезом легких (ТБЛ). Из них 537 пациентов – это впервые выявленные больные; 112 – больные с рецидивом ТБЛ; 488 – больные с разными сроками лечения ТБЛ (табл. 1). Были проанализированы результаты

бактериологического мониторинга ЛУ МБТ по данным лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Карелия (ГБУЗ «РПТД») с 2016 по 2021 г. Культуральные методы исследования в бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» проводились в системе Bactec MGIT 960. Бактериовыделение, по результатам культуральной диагностики за 2016-2021 гг., среди впервые выявленных больных ТБЛ в РК составило от 73,8 до 79,6% (по РФ 52,5-52,1%), при охвате тестами на ЛУ МБТ в среднем 96% (по РФ 93-95%) [5]. Постановка тестов на ЛУ проводилась на жидких и плотных средах методом абсолютных концентраций. По данным Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, совпадения при тестировании лекарственной устойчивости МБТ в бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» составили: к изониазиду (H) – 96,2%, рифампицину (R) – 96,6%, этамбутолу (E) – 86,6%, капреомицину (Cm) – 94,4%, канамицину (K) – 95%, офлоксацину (Ofl) – 95,5%. Изучена частота ЛУ к H; частота МЛУ, ШЛУ, а также пре-ШЛУ (сочетание МЛУ и устойчивости к Km/Am Cm) и пре-ШЛУ (сочетание МЛУ и устойчивости к фторхинолонам – Fq). Проведен анализ случаев амплификации ЛУ МБТ, обнаруженных у 49 пациентов, получавших ХТ. Абсолютное большинство случаев амплификации ЛУ МБТ отмечалось на этапе интенсивной ХТ в первые 3-6 мес. лечения.

Всем впервые выявленным больным до начала ХТ проводилось определение ЛУ МБТ к R молекулярно-генетическим методом (GeneXpert MTB/RIF). При ЛУ МБТ к R ХТ проводилась по IV стандартному режиму в течение 1 мес. до получения результатов ЛУ в системе Bactec MGIT 960, тогда при необходимости выполнялась коррекция ХТ по результатам тестирования ЛУ. При сохранении лекарственной чувствительности к R ХТ проводилась по I режиму до получения результатов ЛУ МБТ в системе Bactec MGIT 960. При выявлении ЛУ к

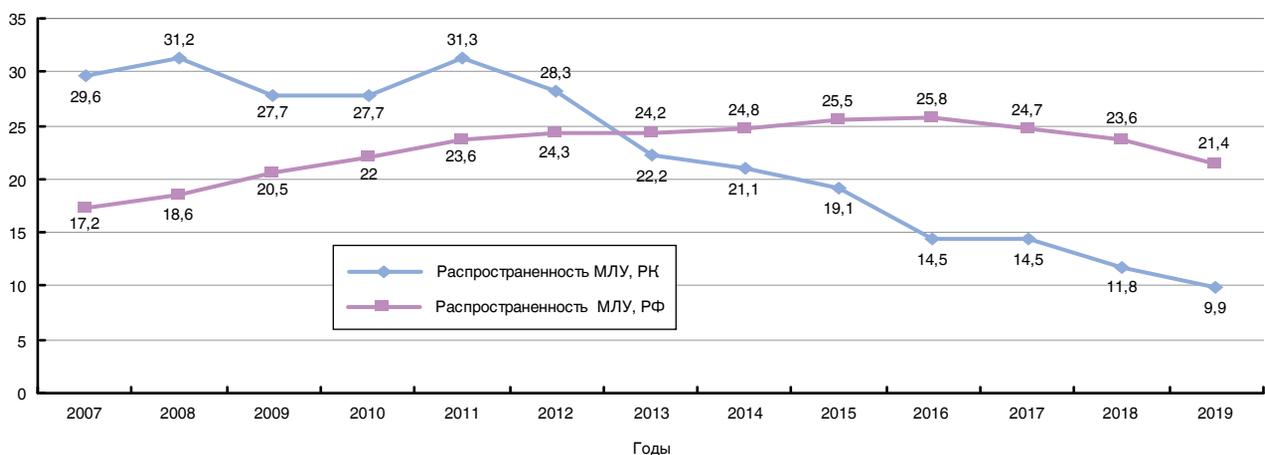


Рис. Динамика распространенности ТБ с МЛУ в РФ и РК

Fig. Changes in MDR TB prevalence in the Russian Federation and the Republic of Karelia

**Таблица 1.** Частота и структура лекарственной устойчивости МБТ среди различных категорий больных туберкулезом по годам и в общем

**Table 1.** The frequency and structure of MTB drug resistance among various categories of tuberculosis patients by years and in total

Категории пациентов	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	Всего абс. (% в данной категории) [% от МЛУ ТБ в данной категории]
<b>Впервые выявленные</b>	116	121	79	89	68	64	537 (100)
с ЛУ МБТ к Н	65	55	42	54	33	29	278 (51,8%)
с МЛУ МБТ	50	33	29	41	26	23	202 (37,6%)
МЛУ ТБ с ЛУ к HR+Km/Am/Cm	17	11	16	11	5	6	66 (12,3%) [32,6%]
МЛУ ТБ с ЛУ к Fq (HR+Fq)	10	10	6	6	6	12	50 (9,31%) [24,8%]
ШЛУ МБТ	7	9	4	4	4	8	38 (7,1%) [18,8%]
<b>Рецидивы</b>	20	28	20	8	18	18	112 (100)
с ЛУ МБТ к Н	15	22	15	6	13	11	82 (73,2%)
с МЛУ МБТ	14	20	10	4	11	10	69 (61,6%)
МЛУ МБТ с ЛУ Km/Am, Cm	3	7	5	1	1	5	22 (19,6%) [31,9%]
МЛУ МБТ с ЛУ к Fq	4	8	5	5	6	2	30 (26,8%) [43,5]
ШЛУ МБТ	4	7	4	4	4	2	25 (22,3%) [36,2%]
<b>Ранее леченные больные</b>	100	120	100	70	75	23	488
ЛУ МБТ к Н	84	102	80	59	61	21	407 (83,4%)
МЛУ МБТ	79	87	71	50	57	19	363 (74,4%)
МЛУ МБТ с ЛУ к Km/Am, Cm	18	22	14	41	4	4	103 (21,1%) [28,4%]
МЛУ МБТ с ЛУ к Fq	45	52	48	47	34	11	237 (48,6%) [65,3%]
ШЛУ МБТ	38	39	47	44	27	10	205 (42,0%) [56,5%]

изониазиду (Н) ХТ переводилась на II режим с заменой Н левофлоксацином.

### Результаты исследования

Как видно из табл. 1, среди впервые выявленных больных туберкулезом культуры МБТ с ЛУ к изониазиду (Н) встретились в 51,8% (278/537), среди ранее леченных пациентов уже в 83,4% (407/488), несколько меньше – в 73,2% (82/112) случаев – среди пациентов с рецидивом ТБЛ.

У 55,8% (634/1137) пациентов выявлены культуры МБТ с МЛУ, из них с ШЛУ МБТ было 42,3% (268/634) пациентов (табл. 1), что значительно превышает аналогичные показатели по РФ и европейскому региону ВОЗ. Так, по данным Ивановой Д. А. и др. [3], в РФ частота выявления пациентов с ШЛУ МБТ составляет 14,3% от числа пациентов с МЛУ МБТ. По данным ВОЗ, в европейском регионе [2] частота ШЛУ составляла 19% среди всех случаев с МЛУ МБТ.

В нашем исследовании (табл. 1) наиболее высокая частота случаев обнаружения МЛУ МБТ была у ранее лечившихся пациентов – 74,4% (363/488), среди пациентов с рецидивами ТБЛ таких случаев было 61,6% (69/112), среди впервые выявленных – 37,6% (202/537). Наиболее высокая частота ЛУ МБТ к фторхинолонам (офлоксацину) среди пациентов с МЛУ-ТБ отмечалась у ранее леченных пациентов – 65,3% (237/363), что превышало частоту среди впервые выявленных больных – 24,8% (50/202). Наиболее высокая ча-

стота ШЛУ МБТ среди пациентов с МЛУ-ТБ отмечалась среди ранее леченных пациентов – 56,5%, что превышало таковую у больных с рецидивом (36,2%) и у впервые выявленных больных (18,8%) (табл. 1). Анализ частоты пре-ШЛУ МБТ, включая аминогликозиды или капреомицин (Cm), показал сопоставимую частоту среди данных категорий (32,6; 31,9; 28,4% соответственно).

Всего установлена амплификация лекарственной устойчивости МБТ у 49/1 137 (4,3%) пациентов. Распределение частоты случаев амплификации МБТ у пациентов различных категорий и по годам представлено в табл. 2. Среди впервые выявленных больных таких случаев было 29 (5,4%), среди рецидивов – 7 (6,3%), среди ранее леченных пациентов – 13 (2,7%).

Абсолютное большинство случаев – 37/49 (75,5%) – амплификации ЛУ МБТ отмечалось среди больных, имевших МЛУ МБТ на момент начала исследования. Все они получали ХТ по IV режиму, у 8/37 первоначально уже имелась ЛУ МБТ к фторхинолону (пре-ШЛУ) (табл. 3). Из 49 пациентов с амплификацией ЛУ МБТ 29 (59,2%) были из категории впервые выявленных (табл. 3), из них 24/29 (82,7%) имели МЛУ МБТ.

Среди впервые выявленных больных (табл. 3) в 5 случаях амплификация ЛУ МБТ произошла при наличии в начале исследования лекарственной чувствительности или монорезистентности МБТ, при этом во время ХТ сформировалась МЛУ МБТ или ЛУ сразу к 3-4 ПТП, из них у 4 пациентов – ШЛУ МБТ, что, возможно, указывает не на ам-

**Таблица 2.** Частота амплификации ЛУ МБТ среди различных категорий больных ( $n = 1\,137$ ) по годам

*Table 2.* The frequency of amplification of MTB drug resistance in different categories of patients ( $n = 1,137$ ) by years

Категории пациентов	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	Итого	Частота (%) в соответствующей категории
	Число пациентов (абс.)							
<b>Впервые выявленные больные (<math>n = 537</math>)</b>	116	121	79	89	68	64	537	100%
Случаи амплификации ЛУ МБТ	11	6	2	5	5	-	29	5,4%
<b>Рецидивы ТБ (<math>n = 112</math>)</b>	20	28	20	8	18	18	112	100%
Случаи амплификации ЛУ МБТ	3	2	-	-	1	1	7	6,3%
<b>Ранее леченные больные (<math>n = 488</math>)</b>	100	120	100	70	75	23	488	100%
Случаи амплификации ЛУ МБТ	4	-	-	5	1	3	13	2,7%

**Таблица 3.** Случаи амплификация лекарственной устойчивости МБТ у 49 пациентов в ходе ХТ

*Table 3.* Cases of amplification of MTB drug resistance during chemotherapy in 49 patients

Число больных спектр ЛУ МБТ до начала исследования	Число больных, их категория	Режимы ХТ	Число больных / спектр ЛУ МБТ, возникший в процессе ХТ
6/ЛЧ	5 в.п 1 р.л	I режим	1/H,R,S,E,Km,Cm,Fq,Et; 1/H,R,S,E,Z,Km,Am,Cm,Fq; 1/S,Et; 1/H,R,S,E,Km; 1/H; 1/H,Et
1/H	1 р.л.	II режим	1/H,Fq
2/S	2 в.в.	I режим	2/H,R,S,Km,Am,Cm,Fq,Et
1/H,S	1 рецидив	II режим	1/H,S,Et
1/H,Cm	1 р.л.	II режим	1/H,R,E,Cm,Am,Fq,Et
1/H,Z	1 в.в.	II режим	1/H,R,Z,E,Cm,Fq,Et
10/HR	6 в.в. 2 рецидив 2 р.л.	IV режим	2/H,R,S,E,Km; 4/H,R,E; 1/H,R,E,Fq; 2/H,R,E,Km; 1/H,R,E,Cm,Et
2/H,R,Km	1 рецидив 1 р.л.	IV режим	1/H,R,Km,Cm 1/H,R,Km,E,Cm
1/H,R,Am	1 р.л.	IV режим	1/H,R,Am,E,Km
4/H,R,S,E	2 в.в. 1 рецидив 1 р.л.	IV режим	1/H,R,S,E,Am,Fq; 2/H,R,S,E,Fq; 1/H,R,S,E,Fq,Et
1/H,R,S,Fq	1 р.л.	IV режим	1/H,R,S,E,Fq,Km,Am,Cm
1/H,R,S,E,Am 1/H,R,S,E,Km	2 в.в.	IV режим	1/H,R,S,E,Am,Km,Cm,Fq,Et 1/H,R,S,E,Z,Km,Fq
4/H,R,S,E,Fq	4 в.в.	IV режим	
1/H,R,S,E,Et	1 контингент	IV режим	1H,R,S,E,Et,Km,Fq
1/H,R,S,E,Z	1 в.в.	IV режим	1H,R,S,E,Z,Km,Fq
2/H,R,S,E,Z,Km	1 в.в. 1 рецидив	IV режим	2/H,R,S,E,Z,Km,Et,Fq
1/H,R,Fq,Et	1 в.в.	IV режим	1/H,R,S,E,Fq,Km,Et
1/H,R,E,Km,Et	1 в.в.	IV режим	1/H,R,E,Km,Et,Cm
1/H,R,S,E,Fq,Km,Et	1 р.л.	IV режим	1/H,R,S,E,Fq,Km,Et,Cm
1/H,R,E,Fq,Et	1 в.в.	IV режим	1/H,R,E,Fq,Et,Cm
1/H,R,E,Km,Cm	1 в.в.	IV режим	1/H,R,E,Km,Cm,Am
1/H,R,E,Fq	1 в.в.	IV режим	1/H,R,E,Fq,Km,Cm,Et,PAS
3/H,R,S	2 в.в. 1 р.л.	IV режим	1/H,R,S,Fq 1/H,R,S,Fq,Cm,Et; 1H,R,S,E

*Примечание:* ЛЧ – лекарственная чувствительность МБТ сохранена; в.в. – впервые выявленные пациенты; р.л. – ранее леченные пациенты; жирным шрифтом выделены препараты, к которым появилась ЛУ МБТ в процессе ХТ

плификацию, а на возможность дополнительного заражения МЛУ- или ШЛУ-штаммами МБТ, от больных из других отделений.

Среди ПТП, к которым появилась лекарственная устойчивость у МБТ во время ХТ, лидировали аминогликозиды (Km, Am) и препарат из груп-

пы гликопептидов – капреомицин (См), всего 39/49 (79,6%) случаев, из них к См – 16/49 (32,7%) случаев, а также фторхинолоны – 18/49 (36,7%) (табл. 4), участвуя в формировании пре-ШЛУ и ШЛУ. Часто наблюдалось формирование ЛУ и к этамбутолу (Е) – 20/49 (40,8%) случаев и этионамиду (Et) – 17/49 (34,7%) случаев, что связано с наиболее частым включением данных ПТП в стандартную схему ХТ больных с МЛУ-ТБ (IV режим).

В табл. 5 представлена частота формирования ЛУ МБТ к нескольким препаратам, из которой видно, что чаще всего этих препаратов было 3 и более 18/49 (36,8%). При этом МЛУ МБТ сформировалась у 7/49 (14,3%) пациентов, а ШЛУ МБТ – у 20/49 (40,8%) (табл. 5). Как следует из табл. 6, чаще 31/49 (63,3%) формирование дальнейшей лекарственной устойчивости МБТ происходило в случаях, когда уже была устойчивость МБТ к

**Таблица 4. Частота возникновения амплификации лекарственной устойчивости МБТ к разным ПТП**

*Table 4. The frequency of amplification of MTB drug resistance to various anti-tuberculosis drugs*

H		E		Am		Km		Cm		Km+Am+Cm		Fq		Et	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%								
8	16,3	20	40,8	9	18,4	14	28,6	16	32,7	39	79,6	18	36,7	17	34,7

**Таблица 5. Частота формирования лекарственной устойчивости к нескольким ПТП во время ХТ**

*Table 5. The frequency of drug resistance development to several anti-tuberculosis drugs during chemotherapy*

К 1 ПТП		К 2 ПТП		К 3 и более ПТП		Виды лекарственной устойчивости МБТ							
						МЛУ		пре-ШЛУ (H,R,Km,Am,Cm)		пре-ШЛУ (H,R,Fq)		ШЛУ	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
16	32,6	15	30,6	18	36,8	7	14,3	9	18,4	5	10,2	20	40,8

**Таблица 6. Частота амплификации на фоне ХТ при наличии начальной ЛУ МБТ к разному числу ПТП (n = 49)**

*Table 6. The frequency of amplification during chemotherapy in the cases were initially resistant to a different number of anti-tuberculosis drugs (n = 49)*

Число пациентов					
ЛУ МБТ к 1 ПТП		ЛУ МБТ к 2 ПТП		ЛУ МБТ к 3 и более ПТП	
абс.	%	абс.	%	абс.	%
3	6,1%	13	26,5%	31	63,3%

3 ПТП и более. Это совпадает с исследованиями, проведенными ранее [4].

Таким образом, среди обследованных пациентов с ТБЛ отмечалась высокая частота случаев с ЛУ МБТ к H: от 51,8% среди впервые выявленных больных до 83,4% среди ранее леченных, а также высокая частота МБТ с МЛУ: среди впервые выявленных больных – 37,6%; среди рецидивов – 73,2%; ранее леченных – 74,4%. Среди больных с МЛУ МБТ отмечалась высокая частота пре-ШЛУ с ЛУ Fq (50%) и одновременная ЛУ к 4 ПТП и более, что оказывало негативное влияние на эффективность ХТ больных. Высокая частота МБТ с ЛУ к H, а также с МЛУ МБТ обуславливала необходимость частого использования фторхинолонов в составе режимов ХТ (II и IV режимы). Проведение стандартных режимов ХТ с включением фторхинолонов, на фоне ЛУ к 3-4 ПТП и более (пре-ШЛУ с ЛУ к аминогликозидам – 30,1%; и пре-ШЛУ с ЛУ к Fq – 50%), способствовало формированию ЛУ к аминогликозидам и фторхинолонам (Fq), входящим в состав стандартного IV режима ХТ, то есть к формированию ШЛУ МБТ.

## Выводы

1. Одной из причин низкой эффективности ХТ больных МЛУ-ТБ в РК явилась высокая распространенность ШЛУ МБТ (42,3%).

2. Низкая эффективность ХТ больных ТБЛ сопровождалась амплификацией ЛУ МБТ у 4,3% (49/1 137) пациентов, чаще среди впервые выявленных пациентов – 5,4% и пациентов с рецидивом – 6,3%, реже среди ранее леченных – 2,7%.

3. Наиболее часто амплификация ЛУ МБТ отмечалась на фоне ХТ по IV стандартному режиму (75,5%).

4. Амплификация чаще возникала при исходном наличии у МБТ ЛУ к 3 препаратам и более (36,8%), чем к 2 (30,6%) препаратам и к 1 (32,6%) препарату.

5. Наиболее часто амплификация ЛУ МБТ отмечалась к аминогликозидам (Km,Am) и гликопептиду (Cm). Высокой частоте амплификации ЛУ МБТ способствовало отсутствие быстрых молекулярно-генетических методов определения ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 47-51. DOI: ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51.
2. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Информационный бюллетень. Копенгаген, Дания, 18 марта 2020 г. - С. 3.
3. 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. - № 1. - С. 5-15. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
4. Маркелов Ю. М., Марьяндышев А. О. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретенной множественной лекарственной устойчивости // Туб. и болезни легких. - 2013. - № 7. - С. 22-27.
5. Сборники и аналитические обзоры по туберкулезу. Центр мониторинга туберкулеза ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. [Электронный ресурс]: режим доступа: <https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczi-federalnyix-proektov/federalnyj-czentr-monitoringa-protivodejstviya-rasprostraneniyu-tuberkuloza-v-rf/> Дата обращения 09.04.2022.
6. Тестов В. В., Васильева И. А., Стерликов С. А., Медведонский И. Д., Глебов К. А., Антонов Е. Г., Филина Е. Д., Сидорова И. А. Распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по данным федерального регистра лиц больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. - 2019. - № 12. - С. 64-66. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-64-66.
7. Mendoza M. T. et al. Natura of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines // *Tuber. and Lung Dis.* - 1997. - №1 (1). - P. 59-63.
8. Mitchison D. A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2000. - Vol. 4, № 9. - P. 796-806.
1. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 47-51. (In Russ.) doi: ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51.
2. WHO, Regional Office for Europe, Information bulletin. Copenhagen, Denmark, March 18, 2020, pp. 3. (In Russ.)
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
4. Markelov Yu.M., Maryandyshv A.O. The role of drug resistance amplification in the formation of acquired multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 7, pp. 22-27. (In Russ.)
5. *Sborniki i analiticheskiye obzory po tuberkulezu*. [Collections and analytical reviews on tuberculosis]. Tuberculosis Monitoring Center, Russian Research Institute of Health, Epub. Available at: <https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczi-federalnyix-proektov/federalnyj-czentr-monitoringa-protivodejstviya-rasprostraneniyu-tuberkuloza-v-rf/> Accessed 09.04.2022.
6. Testov V.V., Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Medvedonsky I.D., Glebov K.A., Antonov E.G., Filina E.D., Sidorova I.A. Prevalence of tuberculosis with multiple and extensive drug resistance according to the data of Federal Register of TB Cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 12, pp. 64-66. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-64-66.
7. Mendoza M.T. et al. Natura of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines. *Tuber. and Lung Dis.*, 1997, no. 1(1), pp. 59-63.
8. Mitchison D.A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2000, vol. 4, no. 9, pp. 796-806.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Маркелов Юрий Михайлович**

Петрозаводский государственный университет,  
профессор кафедры факультетской терапии, фтизиатрии,  
инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского  
института.  
E-mail: markelovi@sampo.ru

**Yury M. Markelov**

Petrozavodsk State University,  
Professor of the Department for Faculty Therapy,  
Phthisiology,  
Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical Institute.  
Email: markelovi@sampo.ru

ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»,  
185032, г. Петрозаводск, ул. Соломенская, д. 55.

Republican TB Dispensary,  
55, Solomenskaya St., Petrozavodsk, 185032.

**Беляева Екатерина Николаевна**

главный внештатный специалист фтизиатр МЗ РК,  
главный врач.  
E-mail: rptd@zdrav10.ru, ekaterina\_83@bk.ru  
Тел.: (8142) 71-88-90.

**Ekaterina N. Belyaeva**

Chief Visiting Phthisiologist,  
Head Physician.  
Email: rptd@zdrav10.ru, ekaterina\_83@bk.ru  
Phone: (8142) 71-88-90.

**Сунчалина Татьяна Васильевна**

заведующая микробиологической лабораторией.  
E-mail: rptd@zdrav10.ru, tublab10@mail.ru  
Тел.: (8142) 71-88-90.

**Tatiana V. Sunchalina**

Head of Microbiological Laboratory.  
Email: rptd@zdrav10.ru, tublab10@mail.ru  
Phone: (8142) 71-88-90.

Поступила 23.02.2022

Submitted as of 23.02.2022



## Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, В. С. ЗУБИКОВ, А. Е. ПАНОВА, А. Н. ГРАЧЕВА, А. А. КАЗЮЛИНА, И. А. ГЕРАСИМОВ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка возможности применения линезолида, амикацина, левофлоксацина и бедаквилаина в смеси с костным цементом для лечения больных с туберкулезным артритом с учетом изменения механических свойств костного цемента, антимикобактериальной активности препаратов и характеристик их высвобождения.

**Материалы и методы.** Изучались антимикобактериальные, элюционные и прочностные характеристики костного цемента, смешанного с известными своей противотуберкулезной активностью препаратами (линезолид, амикацин, левофлоксацин и бедаквиллин). Антимикобактериальное действие оценивали по минимальной подавляющей концентрации (МПК) контрольного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37RV, чувствительного к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для изучения кинетики элюции применялся метод высокоэффективной масс-спектрометрии и спектрофотометрии. Прочностные характеристики определялись при помощи электромеханической испытательной машины LFM-50.

**Результаты.** Получены удовлетворительные элюционные и антимикобактериальные показатели для линезолида и амикацина, что позволяет использовать их в смеси с костным цементом, при этом цемент сохранял прочностные характеристики. Левофлоксацин проявил антимикобактериальную активность только в течение 1-х сут после погружения образца с цементом в раствор. Бедаквиллин показал отрицательные элюционные и антимикобактериальные характеристики в образце с цементом.

**Ключевые слова:** костный цемент, противотуберкулезные препараты, элюция, прочностные характеристики, антимикобактериальная активность

**Для цитирования:** Перецманас Е. О., Зубиков В. С., Панова А. Е., Грачева А. Н., Казюлина А. А., Герасимов И. А. Перспективы применения препаратов с известной противотуберкулезной активностью в составе костного цемента для лечения туберкулезных артритов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 27-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>

## Prospects for Adding Drugs with Known Anti-tuberculosis Activity to the Composition of Bone Cement for Treatment of Tuberculous Arthritis

E. O. PERETSMANAS, V. S. ZUBIKOV, A. E. PANOVA, A. N. GRACHEVA, A. A. KAZYULINA, I. A. GERASIMOV

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

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the possibility of using linezolid, amikacin, levofloxacin and bedaquiline mixed with bone cement for the treatment of patients with tuberculous arthritis taking into account changes in mechanical properties of bone cement, antimycobacterial activity of drugs and characteristics of their release.

**Subjects and Methods.** The antimycobacterial, elution and strength characteristics of bone cement mixed with the drugs known for their anti-tuberculosis activity were studied: linezolid, amikacin, levofloxacin, and bedaquiline. The antimycobacterial effect was evaluated by the minimum inhibitory concentration (MIC) of the reference strain of *Mycobacterium tuberculosis* H37RV sensitive to anti-tuberculosis drugs (TB drugs). To study the kinetics of elution, the methods of high-performance mass spectrometry and spectrophotometry were used. The strength characteristics were determined using LFM-50 electromechanical testing machine.

**Results.** The obtained results demonstrated satisfactory elution and antimycobacterial parameters for linezolid and amikacin, thus they can be mixed with bone cement, and the cement retained its strength characteristics. Levofloxacin showed antimycobacterial activity only within 1 day after the cement sample was immersed in the solution. Bedaquiline showed negative elution and antimycobacterial characteristics in the cement sample.

**Key words:** bone cement, anti-tuberculosis drugs, elution, strength characteristics, antimycobacterial activity

**For citations:** Peretsmanas E. O., Zubikov V. S., Panova A. E., Gracheva A. N., Kazyulina A. A., Gerasimov I. A. Prospects for adding drugs with known anti-tuberculosis activity to the composition of bone cement for treatment of tuberculous arthritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 27-33 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-27-33>

Для корреспонденции:  
Перецманас Евгений Оркович  
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Correspondence:  
Evgeniy O. Peretsmanas  
Email: peretsmanas58@mail.ru

Добавление антибиотиков в костный цемент применяется для лечения и профилактики орто-

педических инфекций на протяжении нескольких десятилетий [2, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 14, 16].

Акриловый костный цемент в дополнение к своей роли в качестве биоматериала, используемого при тотальном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, может выступать в качестве лекарственного депо для снижения частоты инфекций в месте воздействия. Некоторые авторы предлагают рассматривать его как альтернативу системным методам доставки лекарственных средств [2, 3, 6, 7, 13, 15]. Более того, нагруженный антибиотиком костный цемент по их данным обеспечивает более высокую концентрацию препарата в очаге инфекции и эффективно подавляет инфекции с гораздо меньшими побочными эффектами по сравнению с системным введением [4, 13]. Достижения медицины и материаловедения потенцируют дальнейшие исследования для изучения антимикробной активности, фармацевтической элюции и механических свойств антибиотик-нагруженного костного цемента (antibiotic-loaded bone cement [15]). Применение костных цементов, нагруженных антимикробными препаратами с противотуберкулезной активностью, является перспективным направлением во фтизиоортопедии при хирургическом лечении туберкулезных артритов [6, 8, 11, 12]. Препараты для использования в составе костного цемента должны обладать необходимыми характеристиками: термостойкостью, высокой растворимостью, способностью к длительному элюированию и созданию лечебной антимикробной концентрации в жидкой среде. Кроме того, предпочтительно использование порошковой формы лекарственного вещества для сохранения объемно-весовых соотношений (препарат/цемент) и увеличения пористости и шероховатости цемента.

Указанные характеристики, а также все чаще встречающаяся множественная и широкая лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* диктуют необходимость изучения как можно более широкого спектра известных противотуберкулезных препаратов для определения перспективы их использования.

Цель исследования: оценка возможности применения линезолида, амикацина, левофлоксацина и бедаквилина в смеси с костным цементом для лечения больных с туберкулезным артритом с учетом изменения механических свойств костного цемента, антимикробной активности препаратов и характеристик их высвобождения.

### Материалы и методы

Объектом экспериментального исследования *in vitro* являлись образцы костного цемента, содержащего противотуберкулезные препараты. Для исследования использовались лекарственные формы и химически чистые субстанции препаратов линезолида, амикацина, левофлоксацина производства фирмы Sigma-Aldrich, Merck (США), бедаквилина

производства фирмы Molekula (Великобритания) и костный цемент *Synicem 1* производства фирмы *Synimed* (Франция). Для определения микробиологических характеристик костного цемента, нагруженного противотуберкулезными препаратами, проведено исследование антимикробной активности в отношении лекарственно-чувствительного контрольного штамма *M. tuberculosis* H37Rv. Образцы костного цемента, смешанного с препаратами, погружались в фосфатно-солевой раствор. Для моделирования процесса физиологической смены жидкостного компонента в оперированном суставе фосфатно-солевой буфер PBS (производства Sigma Aldrich, США) на протяжении 30 дней заменялся ежедневно в трех из четырех последовательностей. В четвертой последовательности раствор не менялся для контроля сохранения активности ПТП в растворе.

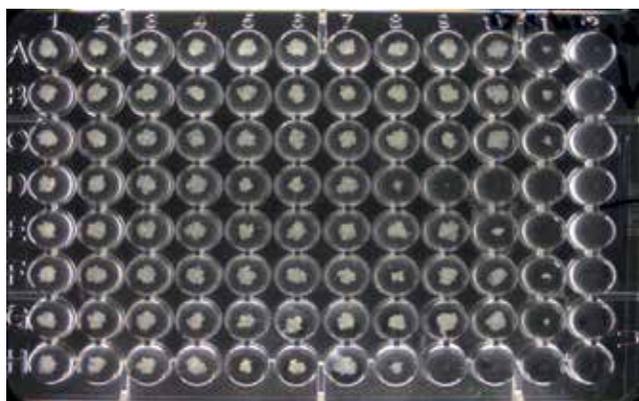
При смене раствора отбиралась аликвота буфера и тестировалась активность противотуберкулезного препарата в ней. Антимикробное действие изучалось методом микроразведений в бульоне с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) в омывающей образец цемента жидкости. Наличие антимикробного действия оценивали по МПК штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, чувствительного к противотуберкулезным препаратам, в контрольных точках: 1, 3, 7, 14, 21 и 28-й день исследования. Контроль антимикробной активности элюата проводился на основании подавления видимого роста в лунках с контрольным штаммом *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv с известной чувствительностью к исследуемому ПТП (табл. 1).

**Таблица 1. Чувствительность референсного штамма *M. tuberculosis* к исследуемым ПТП**

**Table 1. Susceptibility of the reference *M. tuberculosis* strain to the studied TB drugs**

Препарат	МПК, мкг/мл
Бедаквилин	0,25
Левофлоксацин	1
Амикацин	2
Линезолид	0,5

Из культуры *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv готовили инокулюм в концентрации  $1,5 \times 10^6$  КОЕ в мл. В каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 100 мкл обогащенной среды *Middlebrook 7H9/OADS*. Далее вносили исследуемый элюат и инокулюм. Финальный объем в каждой из лунок составлял 200 мкл. Планшеты закрывали пленкой и инкубировали от 14 до 21 дня при температуре  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ . По истечении инкубационного периода проводили визуальный учет наличия или отсутствия роста в сравнении с контрольными лунками (рис. 1, рис. 2).



**Рис. 1.** Фото 96-луночного планшета после инкубирования. Визуально определяется наличие или отсутствие роста *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*

**Fig. 1.** A photo of a 96-well plate after incubation. Visually determined the presence or absence of *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* growth

Бланк учета роста на планшетах

День X	контроль	разведение											
		1024x	512x	256x	128x	64x	32x	16x	8x	4x	2x	x	
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

**Рис. 2.** Заполненный бланк учета роста *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* в планшете после инкубирования

**Рис. 2.** Заполненный бланк учета роста *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* в планшете после инкубирования

Интерпретация данных проводилась в 2 этапа.

Этап 1.

Расчет концентрации ПТП в исследуемом элюате:

$$C, \text{ мкг/мл} = M_{\text{нр}} \times C_{\text{мпк}} \times 3, \text{ где:}$$

C – концентрация ПТП в исследуемом элюате,

$M_{\text{нр}}$  – множитель последнего ряда, где наблюдается отсутствие роста,

$C_{\text{мпк}}$  – концентрация МПК для данного ПТП,

3 (постоянная) – изначальное разведение элюата в первичной лунке.

Этап 2.

Расчет антимикробактериальной активности:

$$K_a = \frac{\lg C_{\text{птп}}}{\lg C_{\text{мпк}}}, \text{ где:}$$

$K_a$  – коэффициент активности ПТП в исследуемом элюате,

$\lg C_{\text{птп}}$  – десятичный логарифм концентрации ПТП в исследуемом элюате,

$\lg C_{\text{мпк}}$  – десятичный логарифм минимальной подавляющей концентрации ПТП в исследуемом элюате.

Элюционные характеристики левофлоксацина, линезолида и бедаквилина изучались при помощи ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии. Были поставлены две серии экспериментов, где на 40 г костного цемента бралось 2 и 3 г пре-

парата. Элюционные характеристики амикацина были изучены нами в предыдущем исследовании [1]. Полученные после полимеризации цилиндры помещались в 30 мл фосфатно-солевого раствора и инкубировались при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Указанная температура поддерживалась в течение всего периода исследования. Через 1, 3, 7, 14, 30, 60, 90 сут фосфатно-солевой раствор менялся на новый, в полученном экстракте определялась концентрация антибиотика методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии. Эксперимент проводили в стерильных условиях.

Лекарственные препараты предварительно измельчали в ступке в асептических условиях, смешивали с 40,0 г полимерного порошка цемента перед добавлением мономера с получением концентраций 5,0 и 7,5%.

Всего было приготовлено 24 образца одной геометрической формы (цилиндр), каждый противотуберкулезный препарат был в 2 концентрациях, которые дублировались. Костный цемент без препарата также готовили в качестве контроля. Количественный анализ концентрации препаратов осуществлялся по данным PDA-детектора, дополнительно проводился контроль с использованием масс-спектрометрического детектора.

Прочностные характеристики образцов цемента, нагруженного исследуемым препаратом, определялись с помощью электромеханической испытательной машины LFM-50 в условиях специализированной лаборатории разработки и испытания медицинских изделий и материалов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова».

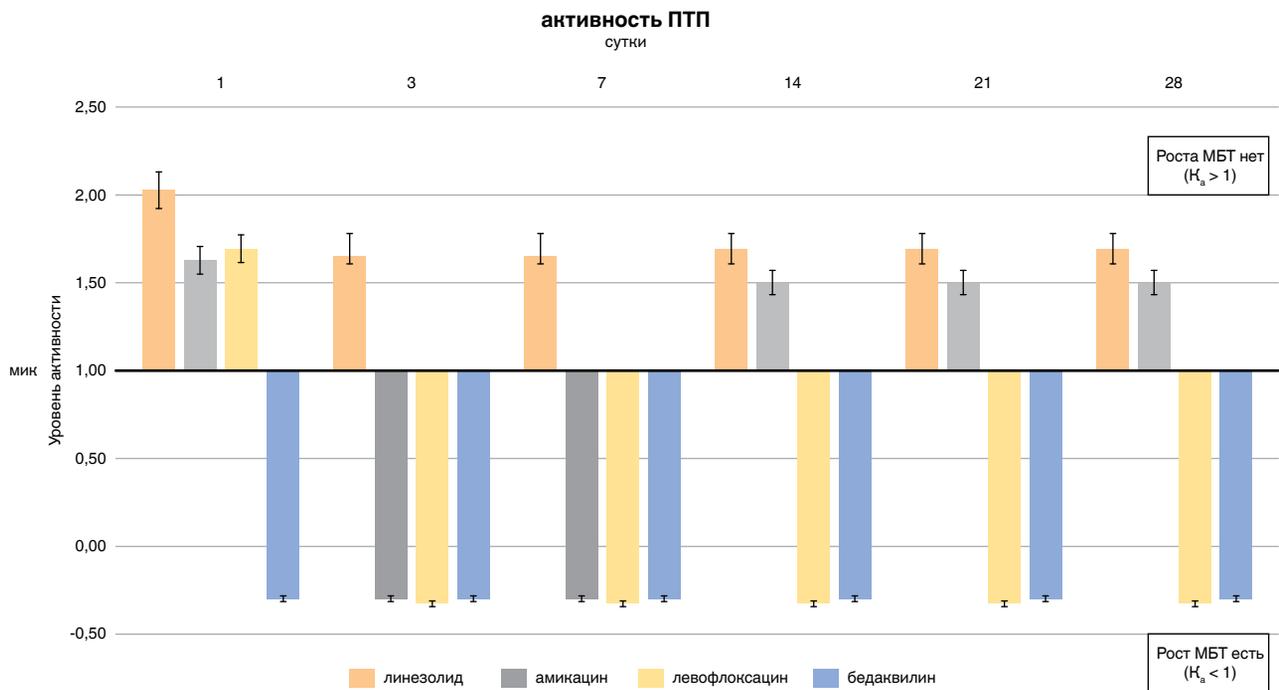
## Результаты исследования

Сравнительная антимикробактериальная активность исследуемых препаратов по результатам микробиологического исследования представлена на рис. 3.

Из приведенных на рис. 3 данных следует, что активность в отношении *M. tuberculosis* на протяжении всего периода исследования сохраняли линезолид и амикацин, их активность снижалась с течением времени, но оставалась выше МПК. Левофлоксацин был активен только в первый день исследования. В ходе эксперимента *in vitro* установлено, что все образцы, импрегнированные бедаквилином в количестве 200 и 400 мг, не показывали антимикробактериальную активность, начиная с 1-х сут после начала инкубации, как в модельных элюатах, так и в контрольном.

Результаты элюции исследуемых препаратов в зависимости от времени и начальной концентрации представлены в табл. 2.

Вследствие нерастворимости бедаквилина в воде на протяжении всего эксперимента оно не было зарегистрировано в растворе (концентрация ниже предела детекции, 0,05 мкг/мл). Профили



**Рис. 3.** Сравнительная оценка антимикобактериального действия ПТП, импрегнированных в состав цементных образцов

**Fig. 3.** Comparative evaluation of the antimycobacterial action of TB drugs impregnated into the cement samples

**Таблица 2.** Концентрация лекарственных препаратов в рецепторной фазе в динамике высвобождения из костного цемента

**Table 2.** The concentration of drugs in the receptor phase with changes in the release from bone cement

Препарат	Вариант	Концентрация антибиотика (мкг/мл), высвобождаемого из костного цемента						
		промежуток времени (сутки)						
		0-1	1-3	3-7	7-14	14-30	30-60	60-90
Линезолид	А	57	23	16	11	13	25	11
	Б	284	84	54	50	41	60	30
Левофлоксацин	А	100	34	25	19	22	41	22
	Б	204	84	54	44	51	100	39
Бедаквилин	А	Менее 0,05						

*Примечание:* А – концентрация 5%, Б – 7,5%

высвобождения остальных препаратов из цемента соответствовали двухстадийному графику. Сначала лекарство высвобождается из цемента с высокой скоростью – быстрая стадия, которая переходит в медленную стадию. Быстрая стадия связана с растворением/диффузией лекарственных частиц с поверхности цемента, причем элюировалось около 50-60% от общего количества высвобожденного лекарственного средства. Характер высвобождения на медленной стадии зависел от типа исследуемого препарата, что определялось диффузией лекарственного средства из гидратированной цементной матрицы. Переход от быстрой к медленной стадии происходил, по нашим данным, между 3-м и 4-м днями (72-96 ч). При этом общее количество высвобожденного лекарственного препарата

за 90 дней от начальной загрузки составляло при концентрации 5,0 и 7,5% соответственно: 2 и 4% для линезолида; 3 и 4% для левофлоксацина. Для амикацина, как это было показано в нашем предыдущем исследовании [1], за 28 дней наблюдения выделилось соответственно 6,3% от загруженной массы препарата при обеих концентрациях, из них за три первых дня 82,5% от общего количества выделившегося препарата. Полученные в данном исследовании результаты согласуются с известными в литературе. Так, в большинстве исследований сообщается, что даже через месяц в конечном итоге менее 10,0% загруженного антибиотика элюируется из костного цемента [11, 17]. Что касается влияния концентрации лекарственного средства на кинетику его высвобождения из костного цемента, то результаты

показывают, что в начальной быстрой стадии количество высвобождаемых антимикробных соединений увеличивается за счет повышения их исходной концентрации. При увеличении концентрации лекарственных средств в костном цементе в 1,5 раза с 5,0 до 7,5% элюция на начальной быстрой стадии увеличивалась примерно в 2,2 раза для левофлоксацина и в 4,6 раза для линезолида. В случае загрузки цемента амикацином такой явной корреляционной связи не отмечено.

Результаты изучения медленной стадии показали, что повышение концентрации линезолида и левофлоксацина с 5,0% (вариант А) до 7,5% (вариант В) увеличивало высвобождение в тех же пропорциях, что и в быстрой стадии (табл. 2).

Результаты испытаний механических характеристик образцов цемента, нагруженных амикацином, линезолидом, левофлоксацином, представлены в табл. 3 и 4, отражающих средний предел текучести и прочности. От исследования образцов цемента в смеси с бедаквилином мы отказались в связи с бесперспективностью препарата по антимикобактериальной активности в растворе и элюционным характеристикам.

По результатам испытаний получены данные, свидетельствующие о незначительном снижении прочности, в пределах среднеквадратичного отклонения в образцах с левофлоксацином и линезолидом и увеличении пределов прочности по сравнению с контрольным образцом (цемент без препаратов) при смешивании костного цемента с амикацином.

### Заклучение

На основании проведенного исследования можно говорить о сочетании удовлетворительных показателей антимикобактериальной активности, элюции препаратов и прочностных характеристик цемента при использовании линезолида и амикаци-

**Таблица 3.** Средний предел текучести для каждой группы образцов цемента

*Table 3.* The average yield strength for each group of cement samples

Группа образцов	Предел текучести, МПа
Контроль	44,20 ± 2,59
Амикацин 2 г	42,7 ± 4,8
Амикацин 3 г	48,00 ± 2,61
Левофлоксацин 2 г	38,60 ± 2,69
Левофлоксацин 3 г	33,40 ± 2,64
Линезолид 2 г	42,00 ± 1,08
Линезолид 3 г	43,60 ± 3,23

**Таблица 4.** Средний предел прочности для каждой группы образцов цемента

*Table 4.* The average strength limit for each group of cement samples

Группа образцов	Предел прочности, МПа
Контроль	65,80 ± 2,72
Амикацин 2 г	70,40 ± 0,63
Амикацин 3 г	74,00 ± 1,85
Левофлоксацин 2 г	53,80 ± 3,32
Левофлоксацин 3 г	52,50 ± 1,83
Линезолид 2 г	62,50 ± 5,64
Линезолид 3 г	62,30 ± 1,95

на. Левофлоксацин в примененной в эксперименте концентрации не соответствует требованиям по антимикобактериальной активности. Бедаквилин показал отрицательные элюционные и антимикобактериальные характеристики. Таким образом, по результатам нашего исследования, линезолид или амикацин можно рекомендовать для использования в составе костного цемента при хирургическом лечении туберкулезных артритов у пациентов, у которых нет лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к этому препарату.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Перецманас Е. О., Артюхов А. А., Штильман М. И., Есин И. В., Зубиков В. С., Герасимов И. А. Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 4. - С. 30-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>.
2. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review // *Biomed. Res. Int.* - 2017. - № 4657874. doi: 10.1155/2017/4657874. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Anis H. K., Sodhi N., Faour M., Klika A. K., Mont M. A., Barsoum W. K. et al. Effect of antibiotic-impregnated bone cement in primary total knee arthroplasty // *J. Arthroplasty.* - 2019. - Vol. 34. - P. 2091-2095. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.033. [PubMed] [Google Scholar].
4. Atici T., Sahin N., Cavun S., Ozakin C., Kaleli T. Antibiotic release and antibacterial efficacy in cement spacers and cement beads impregnated with different techniques: in vitro study // *Eklemler Hastalik Cerrahisi.* - 2018. - № 29. - P. 71-78. doi: 10.5606/ehc.2018.59021. [PubMed] [Google Scholar].

### REFERENCES

1. E.O. Peretsmanas, A. A. Artyukhov, M. I. Shtilman, I. V. Esin, V. S. Zubikov, I. A. Gerasimov. Study of the elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35>.
2. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review. *Biomed. Res. Int.*, 2017, no. 4657874. doi: 10.1155/2017/4657874. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Anis H.K., Sodhi N., Faour M., Klika A.K., Mont M.A., Barsoum W.K. et al. Effect of antibiotic-impregnated bone cement in primary total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 2019, vol. 34, pp. 2091-2095. doi: 10.1016/j.arth.2019.04.033. [PubMed] [Google Scholar].
4. Atici T., Sahin N., Cavun S., Ozakin C., Kaleli T. Antibiotic release and antibacterial efficacy in cement spacers and cement beads impregnated with different techniques: in vitro study. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*, 2018, no. 29, pp. 71-78. doi: 10.5606/ehc.2018.59021. [PubMed] [Google Scholar].

5. Buyuk A. F., Sofu H., Camurcu I. Y., Ucpunar H., Kaygusuz M. A., Sahin V. Can teicoplanin be an effective choice for antibiotic-impregnated cement spacer in two-stage revision total knee arthroplasty? // *J. Knee Surg.* - 2017. - № 30. - P. 283-288. doi: 10.1055/s-0036-1584535. [PubMed] [Google Scholar].
6. Chang C. H., Hu C. C., Chang Y., Hsieh P. H., Shih H. N., Ueng S. W. N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis // *PLoS one.* - 2018. - Vol. 13, № 9. - P. e0203585.
7. Gandomkarzadeh M., Mahboubi A., Moghimi H. R. Release behavior, mechanical properties, and antibacterial activity of ciprofloxacin-loaded acrylic bone cement: a mechanistic study // *Drug Devel. Industr. Pharmacy.* - 2020. - Vol. 46, № 8. - C. 1209-1218.
8. Han C. D., Oh T., Cho S. N., Yang J. H., Park K. K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an in vitro study // *Clin. Orthop. Rel. Res.* - 2013. - Vol. 471, № 7. - P. 2400-2406.
9. Jameson S. S., Asaad A., Diament M., Kasim A., Bigirumurame T., Baker P. et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731 214 cases using national joint registry data // *Bone Joint J.* - 2019. - Vol. 101B. - P. 1331-1347. doi: 10.1302/0301-620x.101b11.Bjj-2019-0196.R1. [PubMed] [Google Scholar].
10. Kummer A., Tabin U. F., Borens O. Effect of sonication on the elution of antibiotics from polymethyl methacrylate (PMMA) // *J. Bone Joint Infect.* - 2017. - № 2. - P. 208-212. doi: 10.7150/jbji.22443. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Lee J. H., Han C. D., Cho S. N., Yang I. H., Lee W. S., Baek S. H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* - 2017. - Vol. 475, № 11. - P. 2795-2804.
12. Lee J. H., Shin S. J., Cho S. N., Baek S. H., Park K. K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement // *J. Arthroplasty.* - 2020. - Vol. 35, № 3. - P. 864-869.
13. Morejón Alonso L., Fernández Torres I., Zayas Tamayo Á. M., Ledea Lozano O. E., Durán Ramos I., Delgado García-Menocal J. Á., Rios-Donato N., Mendizábal E. Antibacterial effect of acrylic bone cements loaded with drugs of different action's mechanism // *J. Infect. Dev. Ctries.* - 2019. - Vol. 13, № 6. - P. 487-495. doi: 10.3855/jidc.10716. PMID: 32058983.
14. Parra-Ruiz F. J., Gonzalez-Gomez A., Fernandez-Gutierrez M., Parra J., Garcia-Garcia J., Azuara G. et al. Development of advanced biantibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections // *Int. J. Pharm.* - 2017. - № 522. - P. 11-20. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.066. [PubMed] [Google Scholar].
15. Xu Y. M., Peng H. M., Feng B., Weng X. S. Progress of antibiotic-loaded bone cement in joint arthroplasty // *Chin. Med. J. (Engl.)*. - 2020. - Vol. 133, № 20. - P. 2486-2494. doi:10.1097/CM9.0000000000001093.
16. Yuenyongviwat V., Ingviya N., Pathaburee P., Tangtrakulwanich B. Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from antibiotic-impregnated articulating cement spacers // *Bone Joint Res.* - 2017. - № 6. - P. 132-136. doi: 10.1302/2046-3758.63.2000639. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. Zilberman M., Elsner J. J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications // *J. Control Release.* - 2008. - Vol. 130, № 3. - P. 202-215.
5. Buyuk A.F., Sofu H., Camurcu I.Y., Ucpunar H., Kaygusuz M.A., Sahin V. Can teicoplanin be an effective choice for antibiotic-impregnated cement spacer in two-stage revision total knee arthroplasty? // *J. Knee Surg.*, 2017, no. 30, pp. 283-288. doi: 10.1055/s-0036-1584535. [PubMed] [Google Scholar].
6. Chang C.H., Hu C.C., Chang Y., Hsieh P.H., Shih H.N., Ueng S.W.N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis. *PLoS one*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. e0203585.
7. Gandomkarzadeh M., Mahboubi A., Moghimi H.R. Release behavior, mechanical properties, and antibacterial activity of ciprofloxacin-loaded acrylic bone cement: a mechanistic study. *Drug Devel. Industr. Pharmacy*, 2020, vol. 46, no. 8, pp. 1209-1218.
8. Han C.D., Oh T., Cho S.N., Yang J.H., Park K.K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an in vitro study. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 2013, vol. 471, no. 7, pp. 2400-2406.
9. Jameson S.S., Asaad A., Diament M., Kasim A., Bigirumurame T., Baker P. et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731 214 cases using national joint registry data. *Bone Joint J.*, 2019, vol. 101B, pp. 1331-1347. doi: 10.1302/0301-620x.101b11.Bjj-2019-0196.R1. [PubMed] [Google Scholar].
10. Kummer A., Tabin U.F., Borens O. Effect of sonication on the elution of antibiotics from polymethyl methacrylate (PMMA). *J. Bone Joint Infect.*, 2017, no. 2, pp. 208-212. doi: 10.7150/jbji.22443. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Lee J.H., Han C.D., Cho S.N., Yang I.H., Lee W.S., Baek S.H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2017, vol. 475, no. 11, pp. 2795-2804.
12. Lee J.H., Shin S.J., Cho S.N., Baek S.H., Park K.K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, no. 3, pp. 864-869.
13. Morejón Alonso L., Fernández Torres I., Zayas Tamayo Á.M., Ledea Lozano O.E., Durán Ramos I., Delgado García-Menocal J.Á., Rios-Donato N., Mendizábal E. Antibacterial effect of acrylic bone cements loaded with drugs of different action's mechanism. *J. Infect. Dev. Ctries.*, 2019, vol. 13, no. 6, pp. 487-495. doi: 10.3855/jidc.10716. PMID: 32058983.
14. Parra-Ruiz F.J., Gonzalez-Gomez A., Fernandez-Gutierrez M., Parra J., Garcia-Garcia J., Azuara G. et al. Development of advanced biantibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections. *Int. J. Pharm.*, 2017, no. 522, pp. 11-20. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.066. [PubMed] [Google Scholar].
15. Xu Y.M., Peng H.M., Feng B., Weng X.S. Progress of antibiotic-loaded bone cement in joint arthroplasty. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020, vol. 133, no. 20, pp. 2486-2494. doi:10.1097/CM9.0000000000001093.
16. Yuenyongviwat V., Ingviya N., Pathaburee P., Tangtrakulwanich B. Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from antibiotic-impregnated articulating cement spacers. *Bone Joint Res.*, 2017, no. 6, pp. 132-136. doi: 10.1302/2046-3758.63.2000639. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. Zilberman M., Elsner J.J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J. Control Release*, 2008, vol. 130, no. 3, pp. 202-215.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

#### Перецманас Евгений Оркович

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ,  
руководитель научного отдела костно-суставной патологии.

E-mail: peretsmanas58@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФNational Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
4, Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473.

#### Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences,  
Honored Doctor of Russia,  
Head of Research Department of Osteoarticular Pathology.

Email: peretsmanas58@mail.ru

**Зубиков Владимир Сергеевич**

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела. костно-суставной патологии.  
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

**Герасимов Илья Александрович**

врач – травматолог-ортопед отделения туберкулеза внелегочных локализаций.  
E-mail: ilya-1559@rambler.ru  
Тел.: +7-965-324-37-00.

**Панова Анна Евгеньевна**

кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, заведующая научной лабораторией микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований.  
E-mail: anna\_panova@bk.ru

**Грачева Александра Николаевна**

врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии  
E-mail: alnickgrach@mail.ru

**Казюлина Анастасия Александровна**

младший научный сотрудник лаборатории научной микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований.  
E-mail: nastellka@bk.ru

**Vladimir S. Zubikov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Research Department of Osteoarticular Pathology.  
Email: zubikovvladimir@gmail.com

**Ilya A. Gerasimov**

Traumatologist-Orthopedist of Extrapulmonary Tuberculosis Department.  
Email: ilya-1559@rambler.ru  
Phone: +7-965-324-37-00.

**Anna E. Panova**

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics Department, Head of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods.  
Email: anna\_panova@bk.ru

**Aleksandra N. Gracheva**

Bacteriologist of Clinical Microbiology Laboratory  
Email: alnickgrach@mail.ru

**Anastasia A. Kazyulina**

Junior Researcher of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods.  
Email: nastellka@bk.ru

Поступила 12.02.2022

Submitted as of 12.02.2022



## Ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена $\beta_2$ -адренорецептора с особенностями каскада иммунорегуляторных цитокинов и продукцией IgE у больных бронхиальной астмой

Х. И. ТУРДИБЕКОВ, Э. Н. ТАШКЕНБАЕВА, Ш. Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ, С. Х. ИБРАГИМОВ

Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Цель исследования:** изучить уровень сывороточных цитокинов IL-4, IFN- $\gamma$  и активность продукции IgE у больных бронхиальной астмой (БА) с учетом Gln27Glu-полиморфизма гена  $\beta_2$ -АР.

РЕЗЮМЕ

**Материал и методы.** Обследовано 130 человек узбекской национальности, из них 83 больных БА. Больные БА распределялись по группам согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2006 г. Проведено генотипирование с использованием технологии полимеразной цепной реакции и анализа рестрикционных фрагментов.

**Результаты.** В группе с аллергической БА у больных с Gln27Gln-полиморфным вариантом гена  $\beta_2$ -адренорецептора средний показатель IgE ( $1\,664,20 \pm 293,29$  пг/мл) превышал уровень такового у больных с Gln27Glu-генотипом ( $338,40 \pm 121,33$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). Достоверной взаимосвязи полиморфизма Gln27Glu гена  $\beta_2$ -адренорецептора с активностью индукторных цитокинов не обнаружено. Генотип Gln27Gln гена  $\beta_2$ -адренорецептора у пациентов с бронхиальной астмой, особенно при аллергической форме заболевания, ассоциирует с гиперпродукцией IgE.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, Gln27Glu-полиморфизм гена  $\beta_2$ -адренорецептора, цитокины IL-4, IFN- $\gamma$ , IgE

**Для цитирования:** Турдибекров Х. И., Ташкенбаева Э. Н., Зиядуллаев Ш. Х., Ибрагимов С. Х. Ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с особенностями каскада иммунорегуляторных цитокинов и продукцией IgE у больных бронхиальной астмой // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 34-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-34-39>

## Association of Gln27Glu Polymorphism of the $\beta_2$ -adrenoreceptor Gene with Specific Parameters of the Immunoregulatory Cytokine Cascade and IgE Production in Patients with Bronchial Asthma

Kh. I. TURDIBEKOV, E. N. TASHKENBAEVA, Sh. Kh. ZIYADULLAEV, S. Kh. IBRAGIMOV

Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Republic Uzbekistan

ABSTRACT

**The objective:** to study the level of serum cytokines IL-4, IFN- $\gamma$  and the activity of IgE production in patients with bronchial asthma (BA) with the consideration of the Gln27Glu-polymorphism of the  $\beta_2$ -AR gene.

**Subjects and Methods.** 130 people of Uzbek ethnicity were examined including 83 patients with BA. BA patients were divided into groups according to the international classification of the World Health Organization and the GINA 2006 diagnostic criteria. Genotyping was performed by polymerase chain reaction technology and restriction fragment analysis.

**Results.** In the group with allergic BA, patients with the Gln27Gln-polymorphic variant of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene had an average IgE value ( $1,664.20 \pm 293.29$  pg/ml) higher versus patients with the Gln27Glu genotype ( $338.40 \pm 121.33$  pg/ml;  $p < 0.01$ ). No significant relationship between the Gln27Glu polymorphism of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene and the activity of inductor cytokines was found. The Gln27Gln genotype of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma, especially in the allergic form of the disease, is associated with hyperproduction of IgE.

**Key words:** bronchial asthma, Gln27Glu-polymorphism of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor gene, cytokines IL-4, IFN- $\gamma$ , IgE

**For citations:** Turdibekov Kh. I., Tashkenbaeva E. N., Ziyadullaev Sh. Kh., Ibragimov S. Kh. Association of Gln27Glu polymorphism of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor gene with specific parameters of the immunoregulatory cytokine cascade and IgE production in patients with bronchial asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 34-39 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-34-39>

Для корреспонденции:  
Турдибеков Хусан Ибрагимович  
E-mail: sammi@sammi.uz

Correspondence:  
Khusan I. Turdibekov  
Email: sammi@sammi.uz

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА), как и многие заболевания, возникающие в популяции, считается полигенным заболеванием или многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью. Это основано на совокупном воздействии факторов на-

следственных и окружающей среды. С развитием программы «Генома человека» стало возможным проводить исследования всего генома. В результате этих исследований были верифицированы участки-кандидаты, структурные изменения, которые способствуют формированию БА. Гены-кандидаты

при БА включают гены *IL-4*,  $\beta_2$ -адренорецептора ( $\beta_2$ -AP), *TNF- $\beta$* , *IFN- $\gamma$* , Т-клеточного рецептора, белки тучных клеток и др. [2, 5-7].

Известно, что активация  $\beta_2$ -AP приводит к быстрому расслаблению гладкомышечных клеток бронхов и увеличению просвета дыхательных путей, поэтому при БА внимание исследователей привлекают нарушения функции  $\beta_2$ -AP, которые могут иметь значение в патогенезе заболевания. Изучено регуляторное влияние  $\beta_2$ -агонистов на продукцию цитокинов Тh-клетками [13], где  $\beta_2$ -агонисты оказывают стимулирующее действие на продукцию *IFN- $\gamma$* , *IL-2*, а также блокируют продукцию *IL-4*, *IL-13* изолированными Т-клетками. В связи с этим поиск ассоциации гена  $\beta_2$ -AP с предрасположенностью к БА явился задачей многих исследований [8, 12].

Представляет интерес факт, что частоты генотипов гена  $\beta_2$ -AP имеют выраженные отличия в различных популяциях [10, 11, 15, 16], при этом следует отметить отсутствие сведений об особенностях *Gln27Glu*-полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP среди лиц узбекской популяции. Сообщают об ассоциации генотипа *Gln27Gln* полиморфного локуса *Gln27Glu* гена  $\beta_2$ -AP с риском развития БА в популяции людей башкирской национальности [3]. По данным генотипирования в ряде исследований установлена связь *Gln27Glu*-полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP с бронхиальной гиперреактивностью [18]. Данные об ассоциации иммунологических показателей с *Gln27Glu*-полиморфизмом гена  $\beta_2$ -AP ограничиваются изучением уровня IgE. В исследованиях А. К. Куренкеевой и др. (2006) показано, что носительство генотипа *Gln27Gln* у больных БА кыргызской национальности сопряжено с гиперпродукцией IgE [4].

Цель исследования: изучить уровень сывороточных цитокинов *IL-4*, *IFN- $\gamma$*  и активность продукции IgE у больных БА с учетом *Gln27Glu*-полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP.

### Материал и методы

Обследовано 130 человек узбекской национальности в 3-м поколении (опрос велся до 3-й степени родства), из них 83 больных БА. Больные БА распределялись по группам согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2006 г. Для проведения сравнительного анализа клинико-патогенетических вариантов БА на основании дифференциально-диагностических критериев среди 83 пациентов установлены: 31 (37%) пациент – с аллергической БА, 24 (29%) – с неаллергической БА (НБА) и 28 (34%) – со смешанной БА (СБА). Средний возраст составил  $42,50 \pm 1,41$  года. Длительность болезни в среднем составила  $10,10 \pm 0,73$  года. Среди 83 пациентов было 36 (43,4%) мужчин и 47 (56,6%)

женщин. Группу сравнения составили 47 практически здоровых лиц.

Определение общего IgE в сыворотке крови проводилось ИФА-методом по принципу двухслойного иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Хема-Медиа». Определение уровня *IFN- $\gamma$*  с использованием тест-систем количественного определения методом твердофазного ИФА «ИФА-ИФН-гамма» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Уровень *IL-4* в сыворотке крови определяли по ИФА-методу с использованием тест-систем «ИФА-ИЛ-4» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Выделение ДНК проводилось по стандартному протоколу выделения ДНК с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200. Супернатант с ДНК далее подвергался непосредственно генотипированию путем ПЦР-амплификации.

Типирование образцов ДНК по гену  $\beta_2$ -AP выполнялось с использованием двух пар специфических олигонуклеотидных праймеров с участками гена  $\beta_2$ -AP – Forward 5'-CCGGACCACGACGTCACCCAG-3'; Reverse 5'-CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTT-3'. ПЦР-анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР-амплификации ДНК GenePak™ PCR-Core (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). ПЦР-амплификация проводилась по стандартному протоколу.

Полученные при исследовании данные статистически обработаны на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003.

### Результаты исследования

При анализе *Gln27Glu*-полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP среди здоровых лиц установлено, что частота *Gln27*-аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 70,2%, *Glu27* – 29,8%. При генотипировании больных БА *Gln27*-аллель выявлен в 76,7% случаев, а *Glu27*-аллель в 23,3% случаев ( $\chi^2 = 66,15$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена  $\beta_2$ -AP генотип *Gln27Gln* у здоровых лиц установлен в 44,6% случаев, *Gln27Glu* – в 51%, а *Glu27Glu* – в 4,4%. У больных БА *Gln27Gln*-генотип выявлен в 56,7% случаев, *Gln27Glu*-генотип – в 40%, *Glu27Glu*-генотип – в 3,3% ( $\chi^2 = 40,2$ ,  $p < 0,001$ ).

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма *Gln27Glu* гена  $\beta_2$ -AP среди пациентов в зависимости от клинических вариантов патологического процесса показал, что аллель *Gln27* в группе больных АБА встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (86% по сравнению с 70,2% соответственно,  $\chi^2 = 4,2$ ;

**Таблица 1.** Распределение частот аллелей и генотипов Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP в группах больных БА и здоровых индивидов

**Table 1.** Frequency distribution of alleles and genotypes of the Gln27Glu polymorphism of the  $\beta_2$ -AP gene in the groups of BA patients and healthy individuals

Исследуемые группы	Частоты аллелей, абс. (отн.)		Частота генотипов, абс. (отн.)		
	27 Gln	27 Glu	Gln 27 Gln	Gln27Glu	Glu 27 Glu
Больные БА	92 (0,767)	28 (0,233)	34 (0,567)	24 (0,4)	2 (0,033)
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
$P_{\chi^2}$	1,9		1,5	1,3	0,06
АБА	38 (0,86)	6 (0,14)	16 (0,73)	6 (0,27)	-
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
$P_{\chi^2}$	4,2		4,7	3,5	
НБА	25 (0,735)	9 (0,265)	8 (0,470)	9 (0,53)	-
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
$P_{\chi^2}$	0,1		0,03	0,02	
СБА	29 (0,69)	13 (0,310)	10 (0,480)	9 (0,430)	2 (0,09)
Здоровые	66 (0,702)	28 (0,298)	21 (0,446)	24 (0,51)	2 (0,044)
$P_{\chi^2}$	0,02		0,05	0,4	0,7

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Пирсона, при  $p < 0,05$  разница статистически значима

$p < 0,05$ ). Рассмотрение полиморфизма генотипов показало, что в этой подгруппе пациентов частота гомозиготного варианта Gln27Gln-гена существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (73% против 44,6% соответственно,  $\chi^2 = 4,7$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время частота гетерозигот Gln27Glu в группе больных АБА была заметно ниже уровня, характерного для здоровых лиц (27% по сравнению с 51% соответственно,  $\chi^2 = 3,5$ ). Вариантов Glu27Glu-гомозиготного генотипа среди больных АБА не наблюдалось.

У больных НБА выявлены следующие частоты полиморфных маркеров: Gln27-аллель – 73,5%, Glu27 – 26,5%, генотип Gln27Gln – 47%, Gln27Glu – 53%, больных с Glu27Glu-генотипом не отмечалось. У больных СБА данные показатели составили 69, 31, 48, 43 и 9% соответственно. Таким образом, проведенный анализ особенностей генотипа в группах больных НБА и СБА показал отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Gln27Glu гена  $\beta_2$ -AP по сравнению с группой здоровых лиц.

В целом, полученные данные свидетельствуют о существовании ассоциации, с одной стороны, генотипа Gln27Gln гена  $\beta_2$ -AP, а с другой – носительства аллеля Gln27 с аллергической формой БА.

Представлялось важным изучить особенности продукции общего IgE и иммунорегуляторных цитокинов у больных в зависимости от генотипов полиморфизма Gln27Glu гена  $\beta_2$ -AP (табл. 2).

Установлено, что в общей группе БА у пациентов с Gln27Gln-полиморфизмом средний уровень общего IgE составлял  $996,90 \pm 186,49$  пг/мл, значительно превышая таковой в группе с промежуточным генотипом Gln27Glu ( $453,70 \pm 125,59$  пг/мл;  $p < 0,05$ ).

В группе АБА у больных с Gln27Gln-полиморфным вариантом гена  $\beta_2$ -AP средний показатель IgE

( $1\ 664,20 \pm 293,29$  пг/мл) превышал таковой у больных с Gln27Glu-генотипом ( $338,40 \pm 121,33$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). В нашем исследовании значимой взаимосвязи полиморфизма Gln27Glu гена  $\beta_2$ -AP с активностью индукторных цитокинов не обнаружено. Таким образом, генотип Gln27Gln у пациентов с БА, особенно при аллергической форме заболевания, ассоциирует с гиперпродукцией IgE.

Полученные нами данные о распространённости Gln27-аллеля, как и о преобладании Gln27Gln-генотипа у больных БА, сопоставимы с результатами исследований различных популяций лиц, проживающих в Мексике, Китае, Кыргызстане и Израиле [4, 15-17]. Преобладание в группе контроля Gln27-аллеля и тенденция к накоплению Gln27Glu-генотипа приближается к таковому в популяциях Новой Зеландии, Великобритании, Исландии [9-11] (табл. 3).

Учитывая роль цитокинов в развитии аллергического воспаления, нами изучалась ассоциация аллелей и генотипов полиморфного ДНК-локуса гена  $\beta_2$ -AP с уровнями IL-4, IFN-g и IgE при различных патогенетических вариантах БА у больных с тяжелым персистирующим течением.

При анализе иммунологических показателей больных БА в зависимости от полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP выявлены некоторые различия распределения аллелей и генотипов. Так, у больных в общей группе БА, у больных с АБА, имеющих преимущественно генотип Gln27Gln, установлена ассоциация данного генотипа с гиперпродукцией IgE.

Результаты проведенного исследования в сыворотке крови уровня IgE и цитокинов-антагонистов IL-4 и IFN- $\gamma$ , продуцентами которых являются Th2 и Th1, при патогенетических формах БА, а именно АБА, НБА и СБА, во взаимосвязи с полиморфизмом гена  $\beta_2$ -AP свидетельствуют о многовариантности характера иммунологической недостаточности при БА.

**Таблица 2.** Показатели иммунного статуса в зависимости от генотипов Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP в группах больных БА

**Table 2.** Immune status parameters depending on the Gln27Glu genotypes of the  $\beta_2$ -AR gene polymorphism in the groups of patients with BA

Группы	Показатели (пг/мл)	Генотипы		p
		Gln 27 Gln	Gln27Glu	
БА общая группа	IgE	996,90 ± 186,49	453,70 ± 125,59	< 0,05
	IL-4	14,16 ± 1,31	14,00 ± 1,87	> 0,05
	IFN- $\gamma$	0,13 ± 0,02	0,130 ± 0,018	> 0,05
АБА	IgE	1 664,20 ± 293,29	338,40 ± 121,33	< 0,01
	IL-4	17,50 ± 1,83	13,80 ± 2,59	> 0,05
	IFN- $\gamma$	0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,02	> 0,05
НБА	IgE	176,80 ± 36,78	293,6 ± 61,8	> 0,05
	IL-4	8,98 ± 1,64	12,90 ± 2,85	> 0,05
	IFN- $\gamma$	0,27 ± 0,04	0,18 ± 0,05	> 0,05
СБА	IgE	728,1 ± 221,1	666,90 ± 300,11	> 0,05
	IL-4	13,5 ± 2,29	15,10 ± 4,05	> 0,05
		0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	> 0,05

**Таблица 3.** Частота распределения в различных популяциях аллелей и генотипов Gln27Glu-полиморфизма среди больных БА и здоровых лиц

**Table 3.** Distribution frequency in different populations of alleles and genotypes of the Gln27Glu polymorphism among BA patients and healthy subjects

Первый автор, год [источник]	Обследованная популяция	Группы	Число обследованных	Аллели		Генотип		
				Gln %	Glu %	Gln/Gln %	Gln/Glu %	Glu/Glu %
Santillan, 2003 г. [15]	Мексика	БА	303	88	12	79,5	17,5	3
		з	604	80	20	63,7	33,3	3
Wang, 2001 г. [17]	Китай	БА	128	92	8	84,3	15	0,7
		з	136	91	9	83	16,3	0,7
Holloway, 2000 г. [11]	Новая Зеландия	БА	153	87	13	32	50	18
		з	91	59	41	38	41	21
Dewar, 1998 г. [9]	Великобритания	БА	119	49	51	27,8	42,8	29,4
		з	511	53	47	26	53	21
Reihnsaus, 1993 г. [14]	Огайо, США	БА	51	39	61	25,5	51	23,5
		з	56	51	49	30	41	29
Hakonarson, 2001 г. [10]	Исландия	БА	324	55	45	28,4	53,4	18,2
		з	199	52	48	24	56	20
Shachor, 2003 г. [16]	Израиль, еврейская, арабская	БА	72	73	27	53	40	7
		з	109	69	31	46	46	8
Васьковский Н. В., 2006 г. [1]	Россия, славяне (русские, украинцы)	БА	41	38	62	31,7	12,2	56,1
		з	57	33	67	21,8	10,5	61,4
Куренкеева А. К., 2006 г. [4]	Кыргызстан	БА	100	73,5	26,5	55	37	8
Настоящее исследование	Узбекистан	БА	60	76,7	23,3	56,7	40	3,3
		з	47	70,2	29,8	44,6	51	4,4

*Примечание:* з – здоровые лица

### Выводы

При изучении Gln27Glu-полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP в узбекской популяции выявлено преобладание частоты Gln27Gln генотипа среди больных БА по сравнению со здоровыми лицами. Степень выраженности ассоциации изученных генетических маркеров варьирует в зависимости от клинико-патогенетического варианта БА. Повышенный риск

развития аллергической формы БА ассоциирует с аллелью Gln27 и генотипом Gln27Gln полиморфного локуса Gln27Glu гена  $\beta_2$ -AP.

Установлены выраженные различия уровня содержания общего IgE в сыворотке больных БА в зависимости от вариантов полиморфизма гена  $\beta_2$ -AP. Среди пациентов с БА узбекской национальности гиперпродукция IgE ассоциирует с генотипом Gln27Gln.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Васильковский Н. В., Серебров В. Ю., Фрейдин М. Б. Ассоциация полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. – 2006. – № 2. – С. 45-48.
2. Зиядуллаев Ш. Х., Хатова Н. М., Арипова Т. У., Умарова А. А. Цитокиновый профиль при бронхиальной астме у подростков // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 17-20.
3. Карунас А. С., Измайлова А. Р., Загидуллин Ш. З., Хуснутдинова Э. К. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане // Медицинская генетика. – 2004. – № 6. – С. 284-290.
4. Куренкеева А. К., Сооронбаев Т. М., Пак О. А. Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена  $\beta_2$ -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 76-80.
5. Мухамедов Р. С., Ирисбаев Б. К., Абдукаримов А. А. Молекулярные основы и подходы в диагностике заболеваний // Вестник врача общей практики. – 2002. – № 4. – С. 88-91.
6. Папонов В. Д., Папонов В. В., Байдакова Г. В. Аномальные проявления генетического аппарата человека при патологии и перспективы совершенствования лечения заболеваний различной этиологии // Тер. архив. – 2004. – № 1. – С. 82-87.
7. Турдибеков Х. И., Умарова А. А., Хайтова Н. М., Арипова Т. У., Петрова Т. А. Изучение сывороточного уровня иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах бронхиальной астмы с тяжелым течением // Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 354-356.
8. Contopoulos-Ioanidis D. J., Manoli E. N., Ioanidis J. P. Metta-analysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 963-972.
9. Dewar J. C., Wheatley A. P., Venn A.  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. – P. 442-448.
10. Hakonarson H., Bjornsdottir U. S., Ostermann E. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 2036-2044.
11. Holloway J. W., Dunbar P. R., Riley G. A. Association of  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms with severe asthma // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, № 8. – P. 1097-1200.
12. Leineweber K., Buscher R., Bruck H., Brodde O. E. Beta-adrenoceptor polymorphisms // Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. – 2004. – Vol. 369, № 1. – P. 1-22.
13. Loza M. J., Foster S., Peters S. P., Penn R. B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 2052-2060.
14. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S. B. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1993. – Vol. 8. – P. 334-349.
15. Santillan A. A., Camargo C. A. Jr., Ramirez-Rivera A. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 1095-1100.
16. Shachor J., Chana Z., Varsano S. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis // Isr. Med. Assoc. J. – 2003. – Vol. 5. – P. 821-824.
17. Wang Z., Chen C., Niu T. Association of asthma with  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1404-1409.
18. Yang I. A., Ng T., Molenaar P., Fong K. M. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and obstructive airway diseases: important issues of study design // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2007. – Vol. 34, № 10. – P. 1029-1036.
1. Vaskovskiy N.V., Serebrov V.Yu., Freydin M.B. Association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism with atopical bronchial asthma. *Meditsinskaya Genetika*, 2006, no. 2, pp. 45-48. (In Russ.)
2. Ziyadullaev Sh.Kh., Khatova N.M., Aripova T.U., Umarova A.A. Cytokine profile in bronchial asthma in adolescents. *Bulleten SO RAMN*, 2011, vol. 31, no. 6, pp. 17-20. (In Russ.)
3. Karunas A.S., Izmailova A.R., Zagidullin Sh.Z., Khusnutdinova E.K. Study of the molecular genetic basis of predisposition to bronchial asthma in Bashkortostan. *Meditsinskaya Genetika*, 2004, no. 6, pp. 284-290. (In Russ.)
4. Kurenkeeva A.K., Sooronbaev T.M., Pak O.A. Bronchial hyperreactivity and its association with  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism in Kyrgyz patients with bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2006, no. 1, pp. 76-80. (In Russ.)
5. Mukhamedov R.S., Irisbaev B.K., Abdugarimov A.A. Molecular bases and approaches in the diagnosis of diseases. *Vestnik Vracha Obschey Praktiki*, 2002, no. 4, pp. 88-91. (In Russ.)
6. Paponov V.D., Paponov V.V., Baydakova G.V. Abnormal manifestations of the human genetic apparatus in pathology and prospects for improving the treatment of diseases of various etiologies. *Ter. Arkhiv*, 2004, no. 1, pp. 82-87. (In Russ.)
7. Turdibekov Kh.I., Umarova A.A., Khaitova N.M., Aripova T.U., Petrova T.A. The study of the serum level of immunoregulatory mediators in various types of severe bronchial asthma. *Immunologiya*, 2008, no. 6, pp. 354-356. (In Russ.)
8. Contopolos-Ioanidis D.J., Manoli E.N., Ioanidis J.P. Metta-analysis of the association of beta 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, vol. 115, no. 5, pp. 963-972.
9. Dewar J.C., Wheatley A.P., Venn A.  $\beta_2$ adrenoceptor polymorphism are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, vol. 28, pp. 442-448.
10. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Ostermann E. Allelic frequencies and patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for asthma and atopy in Iceland. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, pp. 2036-2044.
11. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A. Association of  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms with severe asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, vol. 30, no. 8, pp. 1097-1200.
12. Leineweber K., Buscher R., Bruck H., Brodde O.E. Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.*, 2004, vol. 369, no. 1, pp. 1-22.
13. Loza M.J., Foster S., Peters S.P., Penn R.B. Beta-agonists modulate T-cell functions via direct actions on type 1 and type 2 cells. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 5, pp. 2052-2060.
14. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S.B. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1993, vol. 8, pp. 334-349.
15. Santillan A.A., Camargo C.A.Jr., Ramirez-Rivera A. Association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, vol. 112, pp. 1095-1100.
16. Shachor J., Chana Z., Varsano S. Genetic polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor in Israelis with severe asthma compared to non-asthmatic Israelis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2003, vol. 5, pp. 821-824.
17. Wang Z., Chen C., Niu T. Association of asthma with  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 163, pp. 1404-1409.
18. Yang I.A., Ng T., Molenaar P., Fong K.M. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and obstructive airway diseases: important issues of study design. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007, vol. 34, no. 10, pp. 1029-1036.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Самаркандский государственный медицинский институт,  
Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Тимура, д. 18.

Samarkand State Medical Institute,  
18, Amira Temura St., Samarkand, Uzbekistan.

Тел.: +998 (66) 233 0766.  
E-mail: sammi@sammi.uz

**Турдибеков Хусан Ибрагимович**  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры фтизиатрии.

**Ташкенбаева Элеанора Негматовна**  
доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой внутренних болезней № 2.

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**  
доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой внутренних болезней № 1.

**Ибрагимов Санжарбек Хусанович**  
студент лечебного факультета.

Phone: +998 (66) 233 0766.  
Email: sammi@sammi.uz

**Khusan I. Turdibekov**  
Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Phthisiology Department.

**Eleanora N. Tashkenbaeva**  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of General Medicine Department no. 2.

**Shukhrat Kh. Ziyadullaev**  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of General Medicine Department no. 1.

**Sanzharbek Kh. Ibragimov**  
Student of General Medicine Department.

Поступила 27.04.2022

Submitted as of 27.04.2022



## Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилаина

О. В. ФИЛИНЮК<sup>1</sup>, Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ<sup>2</sup>, Н. Н. КАБАНЕЦ<sup>1</sup>, Д. Э. АМИЧБА<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить безопасность и эффективность применения бедаквилаина при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических данных 523 больных старше 18 лет, которые были зарегистрированы для лечения МЛУ-ТБ по четвертому режиму. Были отобраны ВИЧ-негативные пациенты и разделены на две группы в зависимости от применения бедаквилаина в схеме химиотерапии.

**Результаты.** Бедаквилинсодержащие схемы лечения больных МЛУ-ТБ имели частоту неблагоприятных побочных реакций в 95,7% случаев, в основном (65,2%) легкой или умеренной степени тяжести. В 30,4% случаев из них (чаще за счет развития гепатотоксических реакций) бедаквилин временно отменялся. Кардиотоксичности в ответ на прием бедаквилаина не выявлено, медиана корригированного интервала QT составила 413 мс, максимальное значение – 438 мс. При использовании в схемах бедаквилаина быстрее (в первые 3 мес. лечения) и чаще (в 94,7%) фиксировалось прекращение бактериовыделения методом посева (в схемах без него в 63,8% случаев,  $p = 0,019$ ). Эффективность лечения схемами с применением бедаквилаина достигнута у 82,61% больных, схемами без бедаквилаина – в 65,2% случаев,  $p = 0,085$ .

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, бедаквилин, эффективность лечения, неблагоприятные побочные реакции, исход

**Для цитирования:** Филинчук О. В., Щегерцов Д. Ю., Кабанец Н. Н., Амичба Д. Э. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилаина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 40-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>

## Tolerability and Efficacy of Chemotherapy Containing Bedaquiline in Patients with Multiple Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

O. V. FILINYUK<sup>1</sup>, D. YU. SCHEGERTSOV<sup>2</sup>, N. N. KABANETS<sup>1</sup>, D. E. AMICHBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate safety and efficacy of bedaquiline in the treatment of patients with multiple drug resistant tuberculosis (MDR-TB).

**Subjects and Methods.** Clinical data of 523 patients above 18 years old registered for MDR TB treatment as per regimen 4 were retrospectively analyzed. HIV-negative patients were selected and divided into two groups by the use of bedaquiline in the chemotherapy regimen.

**Results.** In MDR TB treatment regimen containing bedaquiline, adverse reactions were observed in 95.7% of cases, the majority of them (65.2%) were of mild or moderate degree of severity. In 30.4% of such cases, bedaquiline was temporarily discontinued (mostly due to hepatotoxic reactions). No cardiotoxicity was observed as a response to bedaquiline, the median corrected QT interval made 413 ms, the maximum value was 438 ms. Adding bedaquiline to the regimen resulted in faster (in the first 3 months of treatment) and more frequent (in 94.7%) sputum conversion by culture (in the regimens with no bedaquiline, it was achieved in 63.8% of cases,  $p = 0.019$ ). Treatment with regimens containing bedaquiline was effective in 82.61% of patients, while regimens with no bedaquiline were effective in 65.2% of cases,  $p = 0.085$ .

**Key words:** tuberculosis, multiple drug resistance, bedaquiline, treatment efficacy, adverse drug reactions, outcome

**For citations:** Filinyuk O. V., Schegertsov D. Yu., Kabanets N. N., Amichba D. E. Tolerability and efficacy of chemotherapy containing bedaquiline in patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 40-45 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>

Для корреспонденции:  
Филинчук Ольга Владимировна  
E-mail: [filinyuk.olga@yandex.ru](mailto:filinyuk.olga@yandex.ru)

Correspondence:  
Olga V. Filinyuk  
Email: [filinyuk.olga@yandex.ru](mailto:filinyuk.olga@yandex.ru)

В Российской Федерации среди впервые выявленных больных туберкулезом легких (ТБ) продолжается увеличение доли пациентов с множе-

ственной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя. Среди впервые выявленных больных с бактериовыделением частота

МЛУ-ТБ в 2019 и 2020 г. составила 30,1 и 31,6%, среди контингентов – 56,7 и 61,0% соответственно [5]. При этом доля эффективного лечения больных с МЛУ-ТБ составляет в России только 55%, в мире – 58% [8].

За последнее десятилетие мировое здравоохранение по вопросам борьбы с туберкулезом существенно активизировалось, в частности вырабатываются стратегии по включению в режимы химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). В 2019 г. бедаквилин признан Всемирной организацией здравоохранения одним из трех основных лекарственных средств при лечении больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [6]. Данный ПТП входит и в режимы лечения больных в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [2]. Несмотря на то что препарат бедаквилин в полном объеме прошел все необходимые доклинические и клинические исследования со стороны национальных регуляторов фарминдустрии, пострегистрационные исследования по уровню доказательности в отношении профиля безопасности, анализа эффективности, переносимости его продолжают проводиться и накапливаться [1, 3, 4, 7].

Цель исследования: провести анализ, отражающий спектр, структуру и степень тяжести неблагоприятных побочных реакций (НПР) у больных МЛУ-ТБ в процессе химиотерапии с включением бедаквилина, и оценку эффективности лечения.

Для решения этой цели была сформирована группа больных МЛУ-ТБ, которые полностью завершили лечение в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» до июля 2018 г. (группа 1) схемами, включавшими бедаквилин (группа Вq+,  $n = 23$ ). Критериями не включения являлись: ВИЧ-инфекция, клинические противопоказания к назначению Вq, невозможность формирования комбинации как минимум из пяти ПТП, включая Вq, беременность. Для сравнения эффективности химиотерапии, параметров НПР, были использованы данные пациентов, у которых в схемах химиотерапии бедаквилин не использовался (группа Вq-,  $n = 500$ ). Критериями не включения являлись: ВИЧ-инфекция, невозможность формирования комбинации как минимум из пяти ПТП, беременность. У всех больных МЛУ-ТБ был подтвержден микробиологическими методами, химиотерапия назначалась с учетом лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к ПТП и соответствовала актуальным на то время рекомендациям по лечению больных МЛУ-ТБ. Бедаквилин применялся в соответствии с инструкцией по следующей схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед. применения, затем по 200 мг 3 раза в неделю на протяжении не менее 24 нед. применения. В связи с распространенностью процесса с выраженными деструктивными изменениями в легких 21 пациенту решением врачебной комиссии было применено пролонгированное введение бедаквили-

на (12 мес.). При лечении пациентов группы Вq+ совместно с бедаквилином во всех случаях применялся циклосерин. Инъекционные ПТП применялись у 12/23 (52,17%) больных, у 11/23 (47,82%) пациентов использовались фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин). Кроме того, пиразинамид и ПАСК применялись у 22/23 (95,7%) и 19/23 (82,6%) пациентов соответственно, у 9/23 (39,1%) – протинамил, у 4/23 (17,4%) – этамбутол.

Была создана обезличенная исследовательская база данных пациентов, куда вносились сведения анамнеза, результаты клинических и параклинических исследований, результаты ЭКГ с определением скорректированного QT-интервала, ПТП, применяемые в лечении больных, информация о НПР с включением данных о характере реакции, клинико-лабораторных проявлениях, степени выраженности. Непереносимость ПТП регистрировалась в базе, если по крайней мере один лабораторный тест не соответствовал общепринятым нормальным значениям. При НПР, не определенных лабораторными тестами, считалось, что побочное явление наступило, если лечащий врач (или другой специалист, например невролог, офтальмолог, психиатр) на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующие симптомы и документировал их в истории болезни. Оценка тяжести НПР проводилась по пятибалльной шкале СТСАЕ, принятой в международной практике [9]. Оценка эффективности лечения осуществлялась по срокам прекращения бактериовыделения методами микроскопии и посева мокроты на плотных средах, исходы лечения – согласно приказу Минздрава России № 50 от 13.02.2004 г. Для описательной статистики использовались медиана  $Me$  и квартили  $Q_1$  и  $Q_3$ . Достоверность различий в двух независимых группах количественных данных проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков использовался ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. При наличии в сравниваемых данных значений ожидаемых частот меньше 5 значение критерия рассчитывалось с учетом поправки Йетса. Для сравнения качественных признаков для малых выборок был использован точный тест Фишера. Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Мужчин в группе Вq+ было 15 (65,2%), женщин – 8 (34,8%), средний возраст составил  $37,39 \pm 10,91$  года. В этой группе преобладали лица молодого и среднего возраста – 18-40 лет (65,21%). Лишь у 8/23 (34,78%) пациентов диагноз «туберкулез» установлен впервые, у остальных был рецидив или хроническое течение. По перечисленным харак-

теристикам группа Вq+ и группа Вq- статистически значимых отличий не имели. Различия между группой Вq+ и группой Вq- были в социальном статусе: безработных было 21,74 и 54,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно; фиброзно-кавернозный туберкулез был у 52,17 и 16,4% соответственно ( $p = 0,007$ ); гипертоническая болезнь – у 4,0 и 17,4% соответственно ( $p = 0,013$ ).

Частота появления НПР в группе Вq+ оказалась несколько выше, чем в группе Вq- (в 95,7 и 87,4% соответственно), различия статистически незначимы ( $p = 0,238$ ). На одного пациента в среднем приходилось в Вq+ группе  $Me = 7,39$  (95%-ный ДИ 5,24; 9,54) НПР (в виде различных симптомов и отклонений в лабораторных показателях, связанных с НПР), тогда как в Вq- группе –  $Me = 5,01$  (95%-ный ДИ 4,67, 5,34;  $p = 0,024$ ).

Гепатотоксические и аллергические реакции наблюдались значимо чаще в группе Вq+, чем в группе Вq- (табл. 1). Значительные статистически значи-

мые отличия были зафиксированы между группами по частоте периферической нейропатии.

Сравнительный анализ тяжести течения НПР в группах наблюдения представлен в табл. 2.

Тяжелые и жизнеугрожающие НПР (3-4-я степень тяжести) наблюдались чаще в группе Вq+ (30,4%; 7/23 пациентов), чем в группе Вq- (19,6%; 98/500 пациентов), однако статистически значимой разницы не получено ( $p = 0,306$ ). Не обнаружено также значимых различий в частоте НПР 1-2-й степени тяжести между группой Вq+ (65,2%) и группой Вq- (67,8%).

Следует отметить, что у больных группы Вq+ гастроинтестинальные НПР проявлялись часто, но только в виде легких и умеренных симптомов (1-2-я степень тяжести) (73,9%; 17/23), тогда как в группе Вq- у 45/500 (9,0%) больных была 3-4-я степень тяжести НПР, из них у 4/45 – жизнеугрожающая, требующая полной отмены химиотерапии. Гепатотоксические НПР 3-4-й степени тяжести

**Таблица 1. Частота НПР в группах наблюдения**

*Table 1. Frequency of adverse drug reactions in the compared groups*

Побочные реакции	Группы наблюдения (n = 523)		p
	группа Вq+ (n = 23) абс. (%), [95%-ный ДИ]	группа Вq- (n = 500) абс. (%), [95%-ный ДИ]	
Гастроинтестинальные	17 (73,9) [53,5; 87,4]	293 (58,6) [54,3; 62,9]	0,144
Гепатотоксические	14 (60,9) [40,8; 77,9]	175 (35,0) [30,9; 39,3]	0,012
Нейротоксические (ЦНС)	14 (60,9) [40,8; 77,9]	222 (44,4) [40,1; 48,8]	0,121
Метаболические	16 (69,6) [49,2; 84,4]	226 (45,2) [40,9; 49,6]	0,331
Аллергические	10 (43,5) [25,7; 63,2]	123 (24,6) [21,0; 28,6]	0,042
Ототоксические	7 (30,4) [15,6; 50,8]	114 (22,8) [19,3; 26,7]	0,396
Эндокринопатии (повышение ТТГ)	1 (4,3) [0,8; 20,9]	72 (14,4) [11,6; 17,7]	0,316
Нефротоксичность	1 (4,3) [0,8; 20,9]	56 (11,2) [8,7; 14,3]	0,174
Офтальмологические	0 [0; 14,3]	21 (4,2) [2,8; 6,3]	0,302
Периферические нейропатии	10 (43,5) [25,7; 63,2]	14 (2,8) [1,7; 4,6]	< 0,001

**Таблица 2. Частота нежелательных побочных реакций разной степени тяжести в группах наблюдения**

*Table 2. The frequency of adverse drug reactions of varying severity in the compared groups*

Побочные реакции	Тяжесть НПР			
	группа Вq+ (n = 23) n, %		группа Вq- (n = 500), n, %	
	1-2-я степень	3-4-я степень	1-2-я степень	3-4-я степень
Гастроинтестинальные	17 (73,9)	0	248 (49,6)	45 (9,0)
Гепатотоксические	8 (34,8)	6 (26,1)*	157 (31,4)	18 (3,6)*
Нейротоксические (ЦНС)	12 (52,2)	2 (8,7)	201 (40,2)	21 (4,2)
Метаболические	16 (69,6)	0	283 (56,6)	14 (2,8)
Аллергические	10 (43,5)	0	121 (24,2)	2 (0,4)
Ототоксические	7 (30,4)	0	91 (18,2)	23 (4,6)
Поражение органа зрения	0	0	20 (4,0)	1 (0,2)
Эндокринные (повышение ТТГ)	1 (4,3)	0	72 (14,4)	0
Нефротоксические	1 (4,3)	0	55 (11,0)	1 (0,2)
Периферические нейропатии	10 (43,5)*	0	14 (2,8)*	0
Всего	15 (65,2)	7 (30,4)	339 (67,8)	98 (19,6)

*Примечание:* \* – разница между группами по этим показателям статистически значима

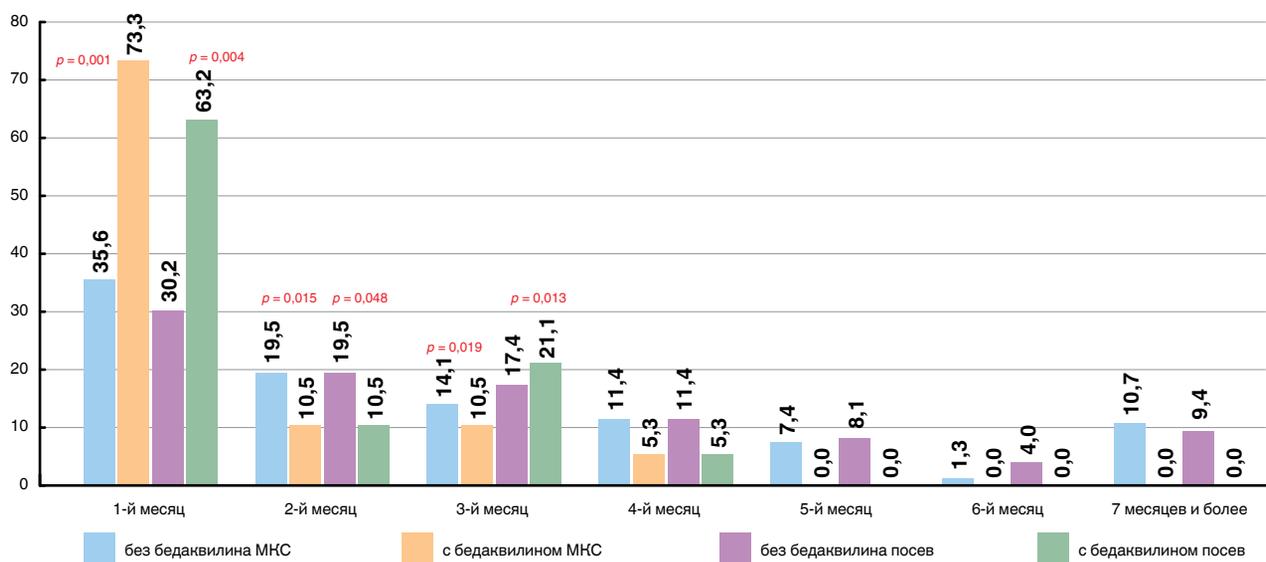
статистически значимо чаще встречались в группе Vq+, чем в группе Vq- (6/23 и 18/500 соответственно,  $p < 0,001$ ). Доля пациентов с проявлениями периферической нейропатии 1-2-й степени тяжести значимо выше была в группе Vq+, чем в группе Vq- (у 10/23 (43,5%) и 14/500 (2,8%) пациентов соответственно,  $p < 0,001$ ). Важной отличительной особенностью было то, что в группе Vq+ чаще встречались гепатотоксические НПР 3-й степени тяжести (26,4% против 3,6%,  $p < 0,001$ ), чем в группе Vq-.

У 90% пациентов группы Vq+ подъем уровня трансаминаз в периферической крови не превышал референсные значения более чем в 2,5 раза, только у 4 пациентов явления цитолиза были со значительным увеличением уровня АСТ и АЛТ (1-й пациент: 391,9 и 433,1 Ме/л, 2-й пациент: 157,4 и 66,6 Ме/л, 3-й пациент: 142,3 и 188,4 Ме/л, 4-й пациент 94,8 и 36,2 Ме/л соответственно). Данным пациентам потребовалась медикаментозная коррекция с временной отменой всех ПТП. Общепринятое купирование гепатотоксичности, возникающей при лечении больных МЛУ-ТБ с применением Vq, позволило восстановить нарушенные функции печени и возобновить лечение. ЭКГ-мониторирование для пациентов группы Vq+ обязательно выполнялось до применения Vq, через 2 нед. после начала приема и далее 1 раз в месяц. У всех пациентов клинических признаков аритмии, а также патологических изменений на ЭКГ, требующих коррекции лечения, не выявлено. Медиана скорректированного интервала QT составила 413 мс ( $Q_1$  400,5;  $Q_3$  419). Максимальное значение скорректированного интервала QT (438 мс) было зарегистрировано у мужчины 34 лет, страдающего фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и сахарным диабетом 2-го типа. На фоне химиотерапии с применением Vq, Cm, Cs, Z, E, PAS у паци-

ента развились умеренные гастроинтестинальные (тошнота, боль в эпигастрии, отсутствие аппетита) и гепатотоксические НПР (повышение уровня АСТ с 33,6 до 66,2 Ме/л), которые не вызвали трудности при купировании, а также явления гипокалиемии со снижением уровня калия с 4,9 до 2,9 ммоль/л с судорожными подергиваниями мышц. После применения растворов, содержащих калий и магний, на фоне химиотерапии с использованием Vq при повторных исследованиях зафиксирована нормализация показателя до 4,1 ммоль/л, пациент продолжил лечение, абациллирован на 2-м мес. лечения, продолжительность курса терапии составила 19 мес.

Общий срок лечения больных МЛУ-ТБ с применением Vq составил 18,6 мес. При этом медианы числа дней химиотерапии в группах не отличались (группа Vq+ Ме = 558 дней ( $Q_1$  496;  $Q_2$  645), min = 10, max = 741; группа Vq- Ме = 550 дней ( $Q_1$  370;  $Q_2$  629), min = 8, max = 1 433 дня. Частота и сроки прекращения бактериовыделения (по данным микроскопии и посева мокроты) у больных сравниваемых групп представлены на рис.

В группе Vq- данные по микроскопии и посеву мокроты за весь период химиотерапии были известны только у 149 человек, именно с этими пациентами проводилось сравнение данных 23 пациентов в группе Vq+. После одного месяца лечения бактериовыделение (по результатам микроскопии и посева) прекратилось в группе Vq+ у 73,7 и 63,2% соответственно, в группе Vq- – у 35,6 и 30,2% соответственно ( $p = 0,001$ ); через 2 мес. лечения в группе Vq+ – у 84,2 и 73,7%, в группе Vq- – у 55,1 и 49,7% соответственно ( $p = 0,015$ ). В группе Vq+ после 5 мес. лечения уже не было ни одного пациента с бактериовыделением, в группе Vq- такие пациенты были после 7 мес. лечения и более.



**Рис.** Частота и сроки прекращения бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты в группах пациентов

**Fig.** Frequency and timing of sputum conversion by smear and culture in the groups of patients

Благоприятный исход лечения (излечен) в группе Vq+ достигнут у 19 пациентов из 23 (82,6%; 95%-ный ДИ 62,85; 93,02). В группе Vq- такой исход был у 326 из 500 пациентов (65,20%; 95%-ный ДИ 60,92; 69,25),  $p = 0,085$  (табл. 3).

### Выводы

1. Химиотерапия с включением бедаквилаина у больных МЛУ-ТБ осложняется появлением НПР в 95,7% случаев. В 65,2% развились НПР легкой или умеренной степени тяжести, которые хорошо купировались назначением симптоматической терапии. В 30,4% случаев бедаквилин временно отменялся,

чаще при развитии гепатотоксических неблагоприятных реакций. При химиотерапии таких пациентов без бедаквилаина отмечено увеличение частоты эпизодов непереносимости на одного пациента и частоты развития НПР, таких как гепатотоксические, аллергические и периферическая нейропатия.

2. У больных МЛУ-ТБ использование бедаквилаина обеспечивало прекращение бактериовыделения (по методу посева) в первые 3 мес. лечения (94,7% при 63,8% в группе без бедаквилаина,  $p = 0,019$ ).

3. Эффективность лечения больных МЛУ-ТБ в группе с применением бедаквилаина достигнута в 82,61% случаев, в группе без приема бедаквилаина – в 65,2% случаев,  $p = 0,085$ .

Таблица 3. Исходы лечения МЛУ-ТБ у пациентов изучаемых групп

Table 3. Treatment outcomes of MDR TB patients in the compared groups

Результаты лечения	Группа Vq+ (n = 23)		Группа Vq- (n = 500)		p
	абс. (%)	95%-ный ДИ	абс. %	95%-ный ДИ	
Эффективный курс	19 (82,61)	62,85; 93,02	326 (65,20)	60,92; 69,25	0,085
Отрыв от лечения	2 (8,70)	2,42; 26,80	61 (12,20)	9,62; 15,36	0,860*
Неэффективный курс	0	0; 14,31	73 (14,60)	11,77; 17,97	0,096*
Умер от ТБ	0	0; 14,31	32 (6,40)	4,57; 8,90	0,420*
Умер не от ТБ	2 (8,70)	2,42; 26,80	3 (0,60)	0,20; 1,75	0,006*
Выбыл	0	0; 14,31	5 (1,0)	0,43; 2,32	0,540*

Примечание: \* – с учетом поправки Йетса

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилаина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 121 с. <https://tubercules.org/wp-content/uploads/2020/12/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>
- Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилаина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43.
- Коновалова Н. М., Одиноц В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53.
- Нечаева О. Б., Сон И. М., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Дергачев А. В., Пономарев С. Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы) М.: ИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.
- Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (2019). Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329298>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных

### REFERENCES

- Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Approved by the Russian MoH, 2020, 121 p. <https://tubercules.org/wp-content/uploads/2020/12/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>
- Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39-43. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43.
- Konvalova N.M., Odinetz V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49-53. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53.
- Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachev A.V., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatel'nost' protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2019-2020 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2019-2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2021, 112 p.
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019). World Health Organisation, Regional Office for Europe. (In Russ.) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329298>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis*

- туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  9. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010 [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  9. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010. (Epub.) Available: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.*

**Филинюк Ольга Владимировна**

*доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.  
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.  
E-mail: [filinyuk.olga@yandex.ru](mailto:filinyuk.olga@yandex.ru)*

**Кабанец Надежда Николаевна**

*старший преподаватель кафедры фтизиатрии  
и пульмонологии.  
E-mail: [nava-a4@mail2000.ru](mailto:nava-a4@mail2000.ru)*

**Амичба Дмитрий Эдуардович**

*ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: [normann333@yandex.ru](mailto:normann333@yandex.ru)*

**Щегерцов Дмитрий Юрьевич**

*ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский  
центр»,  
врач-фтизиатр, заведующий отделением для больных  
туберкулезом с МЛУ возбудителя № 2.  
634050, Томская область,  
г. Томск, ул. Кузнецова, д. 26, стр. 2.  
Тел.: 8 (3822) 91-13-55.  
E-mail: [dima1977@sibmail.com](mailto:dima1977@sibmail.com)*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Siberian State Medical University,  
2, Moskovsky Tr.,  
Tomsk, 634050.*

**Olga V. Filinyuk**

*Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthysiology and Pulmonology Department.  
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.  
Email: [filinyuk.olga@yandex.ru](mailto:filinyuk.olga@yandex.ru)*

**Nadezhda N. Kabanets**

*Senior Teacher of Phthysiology  
and Pulmonology Department.  
Email: [nava-a4@mail2000.ru](mailto:nava-a4@mail2000.ru)*

**Dmitry E. Amichba**

*Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.  
Email: [normann333@yandex.ru](mailto:normann333@yandex.ru)*

**Dmitry Yu. Schegertsov**

*Tomsk Phthysiopulmonology  
Medical Center,  
Phthysilogist,  
Head of MDR Tuberculosis Department no. 2.  
26, Build. 2, Kuznetsova St.,  
Tomsk, 634050.  
Phone: +7 (3822) 91-13-55.  
Email: [dima1977@sibmail.com](mailto:dima1977@sibmail.com)*

Поступила 29.01.2022

Submitted as of 29.01.2022



## Туберкулез у взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки

А. А. СТАРШИНОВА<sup>1</sup>, И. Ф. ДОВГАЛЮК<sup>2</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>3,4</sup>, М. В. БЕЛТЮКОВ<sup>2,6</sup>, П. К. ЯБЛОНСКИЙ<sup>2,5</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

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

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

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, РФ

<sup>6</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Мониторинг эпидемической ситуации проводится с учетом большого числа показателей, которые могут не совсем объективно отражать ее, что в последующем приведет к повышению уровня заболеваемости и появлению тяжелых форм туберкулеза как у взрослого населения, так и у детей в наиболее неблагоприятных регионах.

**Цель исследования:** оценка эпидемиологических показателей по туберкулезу в Северо-Западном федеральном округе для выявления наиболее значимых, а также эпидемической ситуации в регионе с применением наиболее значимых показателей.

**Материалы и методы.** Был проведен анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей по данным федеральной статистики (формы № 8 и № 33) в 11 округах Северо-Западного региона за период с 2019 по 2021 г. Ежегодные показатели получены из открытых демографических данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>). Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.5.1) и коммерческого пакета программного обеспечения Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics for Windows, версия 24.0, IBM Corp., 2016). Применялись иерархический кластерный анализ и кластеризация методом k-средних с выбором наиболее низких и высоких значений показателей. Предложена формула расчета коэффициента полного охвата профилактическим обследованием (ПОН) на туберкулез населения, который позволяет скорректировать анализируемые эпидемические показатели с учетом максимально полного охвата населения ПОН и определить правильность проведенного ранее анализа.

**Результаты исследования.** Согласно полученным данным, в 2017 и 2018 г. эпидемически благоприятными регионами были Вологодская область и Ненецкий автономный округ, тогда как в 2020 и 2021 г. Калининградская, Ленинградская и Новгородские области расценены как благоприятные регионы, которые стабильно улучшают свои показатели. К неблагоприятным регионам относятся Псковская область, г. Санкт-Петербург и Республика Коми. При этом первые два региона занимают данную позицию стабильно с 2017 по 2021 г. Применение коэффициента низкого охвата ПОН на туберкулез позволило определить, что Мурманская область, г. Санкт-Петербург, Ленинградская и Псковская области в 2020 и 2021 г. являются прогностически неблагоприятными регионами, несмотря на снижение официальных показателей по туберкулезу. Полученные данные коррелируют с высоким процентом положительных проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у детей в обозначенных выше регионах.

**Выводы.** Проведенный анализ данных наглядно демонстрирует возможность определения эпидемически наиболее благоприятных или неблагоприятных регионов, используя четыре показателя: охват ПОН, показатель заболеваемости взрослого населения, показатель заболеваемости детского населения в возрасте от 0 до 17 лет и смертность от туберкулеза. Кластерный анализ с применением данных показателей, расчет показателей с применением разработанного коэффициента низкого охвата ПОН на туберкулез и анализ положительных результатов по пробе с АТР у детей позволяет выявить наиболее эпидемически неблагоприятные регионы, несмотря на снижение отдельных показателей, которые могут быть расценены как благоприятные.

**Ключевые слова:** эпидемиологические показатели, эпидемическая ситуация по туберкулезу

**Для цитирования:** Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Кудлай Д. А., Бельтюков М. В., Яблонский П. К. Туберкулез у взрослых и детей в Северо-Западном федеральном округе: динамика эпидемиологических показателей и критерии их оценки // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 46-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-46-58>

## Tuberculosis in Adults and Children in the Northwestern Federal District: Changes in Epidemiological Rates and Criteria for Their Assessment

A. A. STARSHINOVA<sup>1</sup>, I. F. DOVGALYUK<sup>2</sup>, D. A. KUDLAY<sup>3,4</sup>, M. V. BELTYUKOV<sup>2,6</sup>, P. K. YABLONSKIY<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthiopolmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

<sup>5</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

The epidemic situation is monitored by numerous rates that may not reflect it objectively which will subsequently lead to higher incidence rates and severe forms of tuberculosis in both adults and children in the regions with the most unfavorable situation.

**The objective:** to evaluate epidemiological rates for tuberculosis in the Northwestern Federal District to identify the most significant, and assess the epidemic situation in the region using these most significant rates.

**Subjects and Methods.** We analyzed the main epidemiological rates of pediatric tuberculosis according to federal statistics (Forms 8 and 33) in 11 districts of the Northwestern District in 2019-2021. Annual figures were obtained from open demographic data of the state statistics (<https://www.fedstat.ru>). Statistical analysis was performed using the free software R (v.3.5.1) and the commercial Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics for Windows, Version 24.0, IBM Corp., 2016). Hierarchical cluster analysis and k-means clustering were used with the selection of the lowest and highest values of rates. A formula is proposed for calculating the coefficient of full coverage with preventive screening (COP) for tuberculosis of the population which allows adjusting the analyzed epidemic rates taking into account the maximum coverage of the population with preventive screening and determining the accuracy of previous analysis.

**Results.** According to the data obtained, in 2017 and 2018, Vologda Oblast and Nenets Autonomous Okrug were epidemically favorable regions, while in 2020 and 2021 Kaliningrad, Leningrad and Novgorod Oblasts were regarded as favorable regions that were steadily improving their performance. Regions with unfavorable tuberculosis situation include Pskov Oblast, St. Petersburg and the Komi Republic. At the same time, the first two regions occupy this position stably from 2017 to 2021. The use of the coefficient of low coverage with screening for tuberculosis made it possible to determine that Murmansk Oblast, St. Petersburg, Leningrad and Pskov Oblasts in 2020 and 2021 are prognostically unfavorable regions despite a decline in official tuberculosis rates. The data obtained correlate with a high percentage of positive tests with the tuberculosis recombinant tuberculosis allergen (TRA) in children in the regions mentioned above.

**Conclusions.** The analysis of the data clearly demonstrates the possibility of determining the epidemically most favorable or unfavorable regions using four rates: coverage with preventive screening, incidence in the adult population, incidence in children aged 0 to 17 years, and tuberculosis mortality. Cluster analysis using these rates, calculation of rates using the developed coefficient of low coverage with screening for tuberculosis, and analysis of positive results of TRA test in children allows identifying the most epidemically unfavorable regions, despite the decrease in some rates that can be regarded as favorable.

*Key words:* epidemiological indicators, tuberculosis epidemic situation

**For citations:** Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F., Kudlay D. A., Beltyukov M. V., Yablonskiy P. K. Tuberculosis in adults and children in the Northwestern Federal district: changes in epidemiological rates and criteria for their assessment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 46-58 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-46-58>

*Для корреспонденции:*

Старшинова Анна Андреевна  
E-mail: [starshinova\\_777@mail.ru](mailto:starshinova_777@mail.ru)

*Correspondence:*

Anna A. Starshinova  
Email: [starshinova\\_777@mail.ru](mailto:starshinova_777@mail.ru)

Туберкулез продолжает оставаться одной из актуальных инфекций, эпидемиологические показатели которой реагируют на любые изменения в сфере здравоохранения любой страны. Пандемия новой коронавирусной инфекции, по результатам математического моделирования, должна была вызвать повышение смертности от туберкулеза на 10% и от ВИЧ-инфекции на 20%, что связано со снижением в рамках действующих программ мероприятий по диагностике и лечению туберкулеза [11].

Проведенные исследования показали, что за 2020 г. в 165 странах мира в 42% случаев снизилось число обследованных и пролеченных больных туберкулезом, в 84% – снизилось выявление новых случаев заболевания, в 95% не выявляли и не наблюдали лиц с латентной туберкулезной инфекцией [10, 12].

Начиная с 2018 г. Всемирная организация здравоохранения обращает особое внимание на проблемы выявления и лечения туберкулеза у детей [15]. В 2020 г. от туберкулеза умерло 226 000 детей в возрасте до 15 лет. Моделирование показало, что 80% смертей от туберкулеза приходится на детей в возрасте до 5 лет, а также 96% детей, умерших от туберкулеза, не получали лечения [14].

Меры борьбы с туберкулезом, предпринятые за последние годы в Российской Федерации, были максимально эффективны и позволили планомерно снизить с 2017 по 2020 г. показатели заболеваемости с 77,2 до 32,4 на 100 тыс. населения, а смертности от туберкулеза – с 15,4 до 5,1 на 100 тыс. населения соответственно [4]. Достигнутые успехи также отразились и на снижении заболеваемости туберкулезом у детей и подростков, которая в 2020 г., по данным Федерального центра мониторинга, составила 6,2 и 12,7 на 100 тыс. контингента соответственно. Однако полученные результаты могут не совсем объективно отражать эпидемическую ситуацию, что в последующем приведет к повышению уровня заболеваемости и появлению тяжелых форм туберкулеза как у взрослого населения, так и у детей в наиболее неблагоприятных регионах. Обусловлено это тем, что для оценки эпидемической ситуации применяется большое количество показателей [3, 9], которые могут противоречить друг другу.

Цель исследования: оценка эпидемиологических показателей по туберкулезу в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) для выявления наиболее значимых, а также эпидемической ситуации в регионе с применением наиболее значимых показателей.

Материалы и методы

Был проведен анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей по данным федеральной статистики (формы № 8 и № 33) в 11 округах Северо-Западного региона за период с 2019 по 2021 г. Ежегодные показатели оценены на 100 тыс. среднегодового населения, в том числе детского (от 0 до 14 лет; от 15 до 17 лет), информация о котором получена из открытых демографических данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>).

Оценка параметров выполнена согласно данным, полученным по запросам из 11 регионов СЗФО (Архангельской, Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Новгородской, Псковской областей и республик Карелия и Коми, города Санкт-Петербурга и Ненецкого автономного округа).

Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.5.1) и коммерческого пакета программного обеспечения Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics for Windows, версия 24.0, IBM Corp., 2016). Заболеваемость в каждом отдельном регионе РФ рассчитывали отдельно в соответствии с данными официально изданных статистических материалов РФ. Различия или показатели связи считались статистически значимыми при уровне  $p$  менее 0,05. Также применялись иерархический кластерный анализ и кластеризация методом  $k$ -средних. Проведение кластерного анализа осуществлялось с учетом следующих эпидемиологических показателей: охват периодическим обследованием населения, общая заболеваемость туберкулезом, заболеваемость туберкулезом взрослого населения, заболеваемость детского населения (1 до 17 лет), заболеваемость детей (0-14), заболе-

ваемость подростков (15-17), смертность от туберкулеза. После проведения анализа критериями эпидемического благополучия были выбраны наиболее низкие значения перечисленных показателей, а эпидемически неблагоприятным регион считался при наиболее высоких показателях. Представление полученных данных проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [5].

Нами предложена формула расчета коэффициента полного охвата периодическим обследованием населения, который рассчитывался по формуле = желательный (95%) объем профилактического осмотра населения (ПОН) / фактический (%) охват ПОН в регионе. Данный коэффициент позволяет скорректировать анализируемые эпидемиологические показатели с учетом максимально полного охвата населения ПОН и определить правильность проведенного ранее анализа.

Результаты исследования

Согласно данным статистики, СЗФО является наиболее благоприятным регионом по эпидемиологическим показателям среди остальных округов Российской Федерации с 2014 по 2021 г. (рис. 1).

Начиная с 2014 по 2021 г. во всех регионах отмечалось стабильное снижение заболеваемости туберкулезом, в СЗФО данный показатель снизился с 39,0 до 19,5 на 100 тыс. населения.

Эпидемиологические показатели по туберкулезу у детей от 0 до 14 лет и подростков наиболее чутко реагируют на изменение общей эпидемической ситуации по туберкулезу в регионе.

Заболеваемость туберкулезом постоянного детского населения (ф. 8) в СЗФО в 2021 г. представлена на рис. 2.

В сравнении с другими регионами РФ показатель заболеваемости детей и подростков в СЗФО (дети

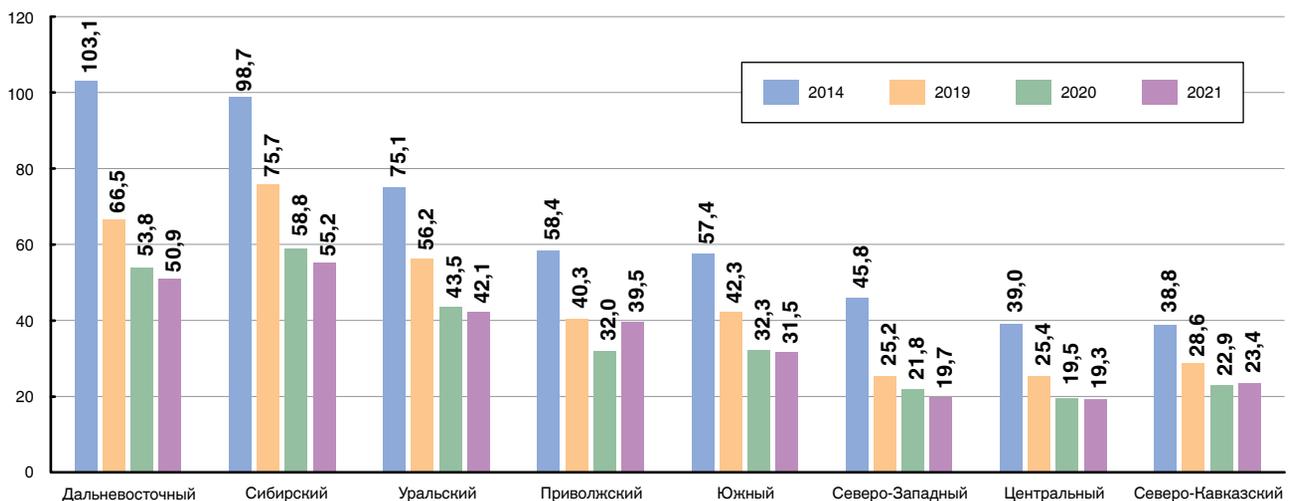
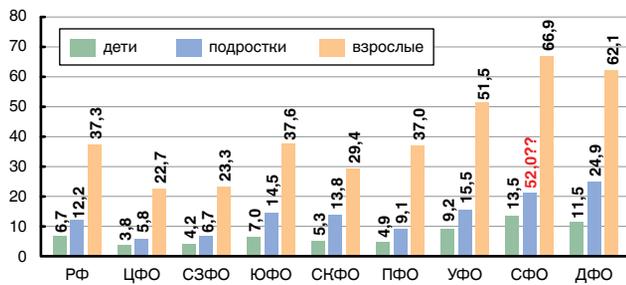


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом в Северо-Западном федеральном округе по сравнению с другими регионами России с 2014 по 2021 г. (на 100 000 населения)

Fig. 1. Tuberculosis incidence in the Northwestern Federal District compared to other regions of Russia from 2014 to 2021 (per 100,000 population)



**Рис. 2.** Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в федеральных округах РФ в 2020 г. (на 100 000 тыс. населения)

Примечание: РФ – Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ)

**Fig. 2.** Tuberculosis incidence in children and adolescents in the federal districts of the Russian Federation in 2020 (per 100,000 population)

Note: RF – Russian Federation; CF – Central Federal District; NWFD – Northwestern Federal District; SFD – Southern Federal District; NCFD – North Caucasian Federal District; VFD – Privolzhsky Federal District; UFD – Ural Federal District; SFD – Siberian Federal District; FEFD – Far Eastern Federal District))

от 0 до 14 лет – 4,2 и подростков в возрасте от 15 до 17 лет – 6,7 на 100 тыс. контингента) благоприятный и наиболее сопоставим с данными ЦФО.

Для выявления корреляционной зависимости между наиболее значимыми эпидемиологическими показателями был проведен анализ данных в регионах СЗФО за несколько лет.

На первом этапе проанализированы показатели заболеваемости туберкулезом населения и заболеваемости детского населения (0 до 17 лет) на 100 тыс. контингента в регионах СЗФО с 2017 по 2021 г. (табл. 1).

Согласно представленным в табл. 1 данным, в 2017 г. наиболее высокий показатель заболеваемости был в Новгородской области (43,2 на 100 тыс. населения), тогда как самый низкий показатель отмечался в Вологодской области (21,4 на 100 тыс. населения). Предполагалось, что при таких показателях в данных регионах должен быть наиболее высокий и низкий показатель заболеваемости детского населения, но самый высокий показатель отмечался в Калининградской области (13,1 на 100 тыс. детского населения). В 2020 г. самый высокий показатель заболеваемости туберкулезом среди всех регионов был в Республике Коми (28,8 на 100 тыс. населения), а самый низкий – в Вологодской области (12,2 на 100 тыс. населения). Это положение сохранилось и в 2021 г. Республика Коми осталась регионом с самым высоким показателем заболеваемости (27,7 на 100 тыс. населения), а Вологодская область – с самым низким показателем (10,4 на 100 тыс. населения).

В то же время в Республике Карелия и НАО в 2020 г., при заболеваемости населения 15,9 и 13,6 на 100 тыс. населения соответственно, больных туберкулезом детей не выявлено, а в 2021 г. показатель

**Таблица 1.** Показатели заболеваемости населения и заболеваемости детей (0 до 17 лет) на 100 тыс. контингентов (ф. 8) в регионах Северо-Западного федерального округа (2017-2021 гг.)

**Table 1.** Incidence in the general population and incidence of children (0 to 17 years old) per 100,000 contingents (Form 8) in the regions of the Northwestern Federal District (2017-2021)

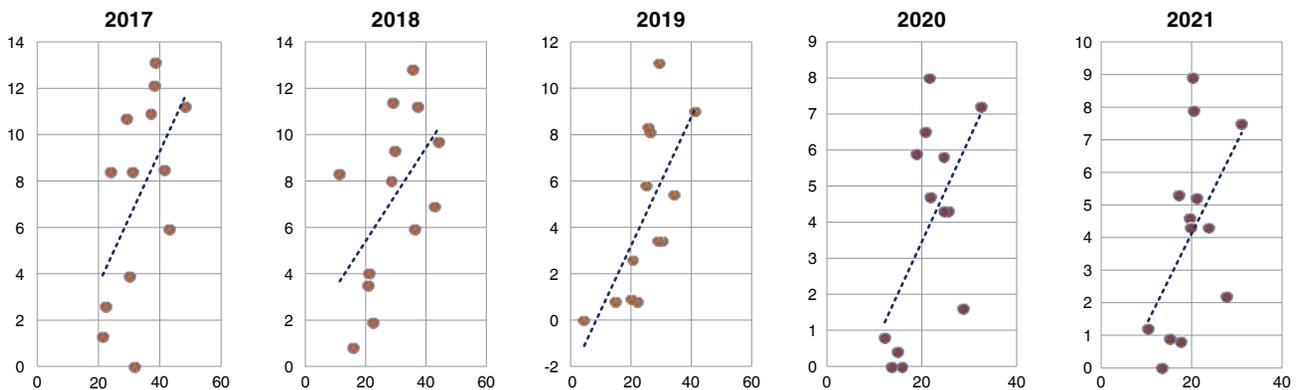
Годы/регион	2017		2018		2019		2020		2021	
	заболеваемость населения	заболеваемость детей (0 до 17 лет)	заболеваемость населения	заболеваемость детей (0 до 17 лет)	заболеваемость населения	заболеваемость детей (0 до 17 лет)	заболеваемость населения	заболеваемость детей (0 до 17 лет)	заболеваемость населения	заболеваемость детей (0 до 17 лет)
Российская Федерация	48,3	11,2	44,4	9,7	41,2	9	32,5	7,2	31,1	7,5
СЗФО	31,3	8,4	28,6	8	25,2	5,8	21,8	4,7	19,7	4,6
Р. Коми	41,7	8,5	42,8	6,9	34,3	5,4	28,8	1,6	27,7	2,2
Р. Карелия	30,3	3,9	21,1	4	22,1	0,8	15,9	0	17,7	0,8
Архангельская обл.	22,5	2,6	20,8	3,5	20,1	0,9	15	0,4	15,3	0,9
Ненецкий АО	31,8	0	11,4	8,3	4,5	0	13,6	0	13,5	0
Вологодская обл.	21,4	1,3	15,8	0,8	14,9	0,8	12,2	0,8	10,4	1,2
Калининградская обл.	38,7	13,1	35,8	12,8	29,6	11,1	20,8	6,5	20,4	8,9
Ленинградская обл.	37,2	10,9	29,8	9,3	26,6	8,1	21,6	8	20,5	7,9
Мурманская обл.	24,0	8,4	22,4	1,9	20,7	2,6	18,9	5,9	17,3	5,3
Новгородская обл.	43,2	5,9	36,5	5,9	30,6	3,4	25,7	4,3	19,9	4,3
Псковская обл.	38,3	12,1	37,3	11,2	29	3,4	24,7	4,3	23,9	4,3
Санкт-Петербург	29,2	10,7	29,1	11,4	25,8	8,3	24,7	5,8	21,2	5,2

заболеваемости у детей от 0 до 17 лет составил 0,8 и 0 на 100 тыс. населения.

Несмотря на определенное несоответствие представленных данных, проведенный корреляционный анализ показывает положительную корреляцию между общей заболеваемостью туберкулезом населения и заболеваемостью туберкулезом детского населения (рис. 3) за все годы (2017-2021 гг.).

Также был проведен корреляционный анализ данных заболеваемости и смертности от туберкулеза в регионах СЗФО с 2017 по 2021 г., которые представлены в табл. 2.

Согласно представленным в табл. 2 данным, при наиболее высоком показателе заболеваемости населения туберкулезом в 2017 г. в Новгородской области и наиболее низком – в Вологодской области показатели смертности от туберкулеза были 4,1 и 2,8 на 100 тыс. населения соответственно. При этом наиболее неблагоприятным регионом по смертности от туберкулеза была Псковская область (5,8 на 100 тыс. населения при заболеваемости 38,4 на 100 тыс. населения), а самая низкая смертность отмечалась в НАО (2,3 на 100 тыс. населения при заболеваемости 31,8 на 100 тыс. населения).



**Рис. 3.** Корреляционная зависимость между показателями заболеваемости населения (ось X) и заболеваемости детей (0 до 17 лет) (ось Y) на 100 тыс. в регионах Северо-Западного федерального округа с 2017 по 2020 г. (A – 2017; B – 2018; C – 2019; D – 2020; E – 2021)

**Fig. 3.** Correlation between incidence in the general population

(X-axis) and morbidity rates of children (0 to 17 years) (Y-axis) per 100,000 population in the regions of the Northwestern Federal District from 2017 to 2020 (A – 2017; B – 2018; C – 2019; D – 2020; E – 2021)

**Таблица 2.** Показатели заболеваемости и смертности по туберкулезу на 100 тыс. населения в регионах (ф. 8) Северо-Западного федерального округа (2017-2021 гг.)

**Table 2.** Tuberculosis incidence and mortality for tuberculosis per 100,000 people in the regions (Form 8) of the Northwestern Federal District (2017-2021)

Регион	2017		2018		2019		2020		2021	
	заболеваемость	смертность								
Российская Федерация	48,3	6,5	44,4	5,9	41,2	5,2	32,5	4,5	31,1	4,7
СЗФО	31,3	4	28,6	3,6	25,2	2,8	21,8	2,3	19,7	2,6
Р. Коми	41,7	5,2	42,8	6,1	34,3	5,5	28,8	2,9	27,7	3,4
Р. Карелия	30,3	4,3	21,1	3,7	22,1	1,6	15,9	1,6	17,7	2,1
Архангельская обл.	22,5	2,4	20,8	2,1	20,1	1,6	15	1,3	15,3	1,8
Ненецкий АО	31,8	2,3	11,4	0	4,5	0	13,6	2,3	13,5	2,3
Вологодская обл.	21,4	2,8	15,8	2,4	14,9	1,6	12,2	1,6	10,4	1,5
Налининградская обл.	38,7	3,2	35,8	3,3	29,6	2,9	20,8	2,4	20,4	1,9
Ленинградская обл.	37,2	4,8	29,8	5,8	26,6	4,4	21,6	2,5	20,5	3,0
Мурманская обл.	24,0	4,8	22,4	2,9	20,7	1,3	18,9	2,3	17,3	2,6
Новгородская обл.	43,2	4,1	36,5	3,1	30,6	1,8	25,7	1,8	19,9	2,0
Псковская обл.	38,3	5,8	37,3	7,3	29	4,5	24,7	4,5	23,9	5,4
Санкт-Петербург	29,2	4	29,1	2,9	25,8	2,7	24,7	2,3	21,2	2,7

К 2020 г. сохранилась стабильно положительная тенденция по туберкулезу постоянного населения в Вологодской области, где показатель заболеваемости снизился до 12,2, а показатель смертности до 1,6 на 100 тыс. населения. В 2021 г. данная тенденция сохранилась (заболеваемость – 10,4, а смертность – 1,5 на 100 тыс. населения). Наиболее высокий показатель заболеваемости туберкулезом в 2020 г. отмечался в Республике Коми (28,8) при показателе смертности 2,9 на 100 тыс. населения.

В 2020 и 2021 г. (табл. 2) в Псковской области смертность от туберкулеза была наиболее высокой среди всех регионов СЗФО (4,5 и 5,4 на 100 тыс. населения). Наиболее благоприятная ситуация отмечалась в Архангельской области, где показатель смертности зафиксирован на самых минимальных значениях – 1,3 и 1,8 на 100 тыс. населения при заболеваемости 15,0 и 15,3 на 100 тыс. населения.

Проведенный далее корреляционный анализ между показателями заболеваемости и смертности от туберкулеза в регионах СЗФО демонстрирует наличие прямой корреляционной зависимости (рис. 4).

В табл. 3 представлены коэффициенты корреляции между некоторыми показателями.

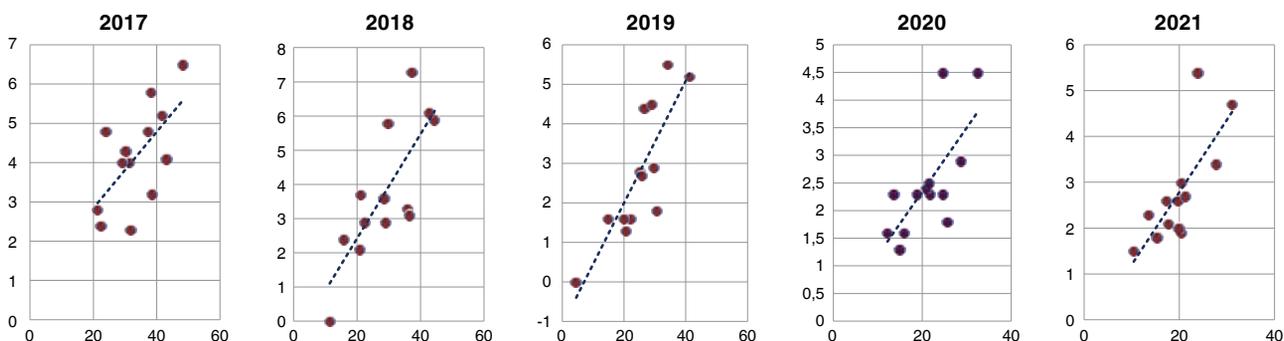
Из табл. 3 видно, что положительная корреляционная зависимость с повышением показателя кор-

реляции с 2017 по 2021 г. отмечена по показателям заболеваемость населения / заболеваемость детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно ( $r = 0,55$  в 2017 г., в 2020 г. –  $r = 0,60$  и 2021 г. –  $r = 0,53$ ). Более выраженные связи отмечались между заболеваемостью и смертностью населения с нарастанием показателя корреляции от 0,64 до 0,70. Наряду с полученными закономерностями, отмечается иная тенденция при анализе данных по заболеваемости и охвату населения профилактическими осмотрами на туберкулез. Коэффициент корреляции снижается с 2017 ( $r = 0,72$ ) по 2020 г. ( $r = 0,32$ ), что свидетельствует об отрицательной тенденции проведения скринингового обследования населения, и это снижает объективность оценки показателя заболеваемости туберкулезом.

В 2021 г. охват ПОН в СЗФО составил 58,7% и был самым низким среди всех федеральных округов. На этом фоне эпидемиологические показатели в СЗФО одни из самых низких в РФ.

В 2019-2021 гг. в регионах СЗФО охват ПОН на туберкулез снизился примерно на 30% (рис. 5).

Как представлено на рис. 5, в 2019 г. максимальный процент охвата ПОН на туберкулез был в НАО (75,8%) и снизился в 2020 г. до 58,4%, не изменился в 2021 г. (58,3%). Минимальный показатель в



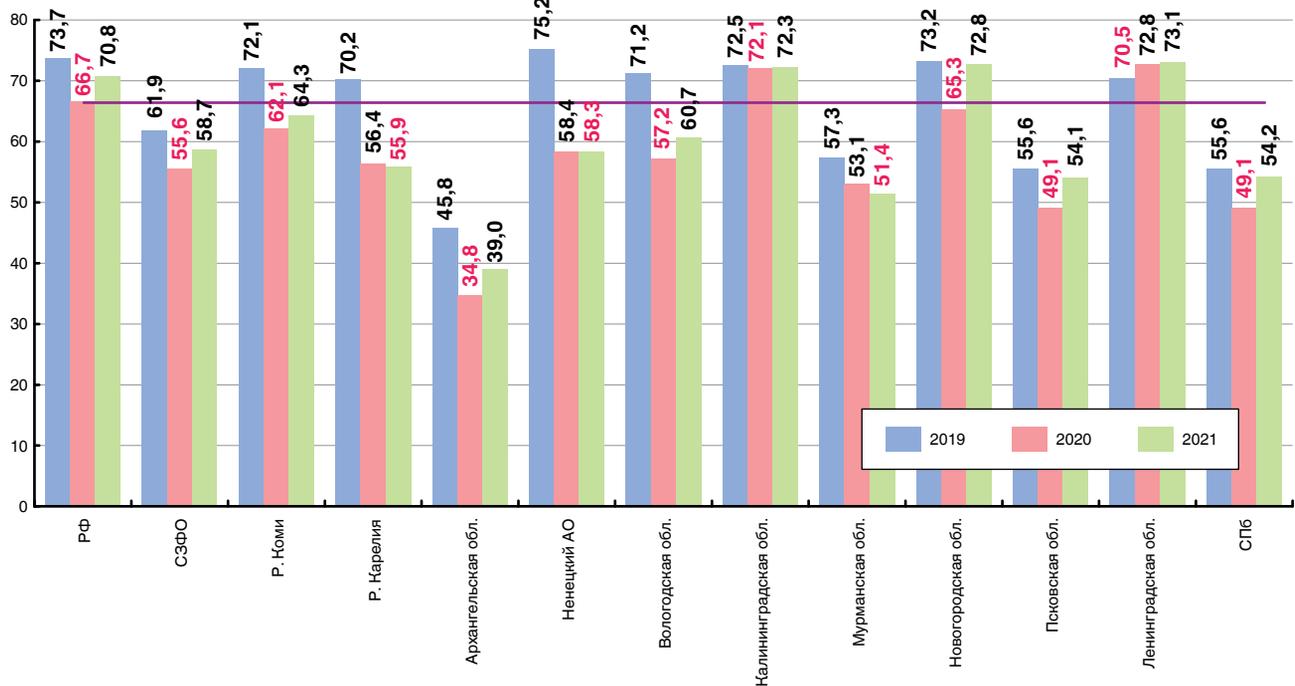
**Рис. 4.** Корреляция между показателями заболеваемости (ось X) и смертности (ось Y) от туберкулеза в регионе на 100 тыс. населения в регионах Северо-Западного федерального округа с 2017 по 2020 г. (A – 2017; B – 2018; C – 2019; D – 2020; E – 2021)

**Fig. 4.** Correlation between tuberculosis incidence (X-axis) and mortality (Y-axis) in the region per 100,000 population in the regions of the Northwestern Federal District from 2017 to 2020 (A – 2017; B - 2018; C – 2019; D - 2020; E – 2021)

**Таблица 3.** Корреляционная зависимость между некоторыми эпидемиологическими показателями Северо-Западного федерального округа (2017-2021 гг.)

**Table 3.** Correlation between some epidemiological rates of the Northwestern Federal District (2017-2021)

Первый показатель	Заболеваемость населения	Заболеваемость населения	Заболеваемость населения	Заболеваемость детей (0 до 17 лет)
Второй показатель	Охват ПОН	Заболеваемость детей (0 до 17 лет)	Смертность населения	Смертность населения
Год	Коэффициент корреляции $r$			
2017	0,72	0,55	0,64	0,67
2018	0,41	0,54	0,78	0,37
2019	0,09	0,69	0,84	0,64
2020	0,32	0,60	0,70	0,47
2021	0,40	0,53	0,76	0,32



**Рис. 5.** Объем периодического обследования населения на туберкулез в регионах СЗФО РФ за период с 2019 по 2021 г. (%)

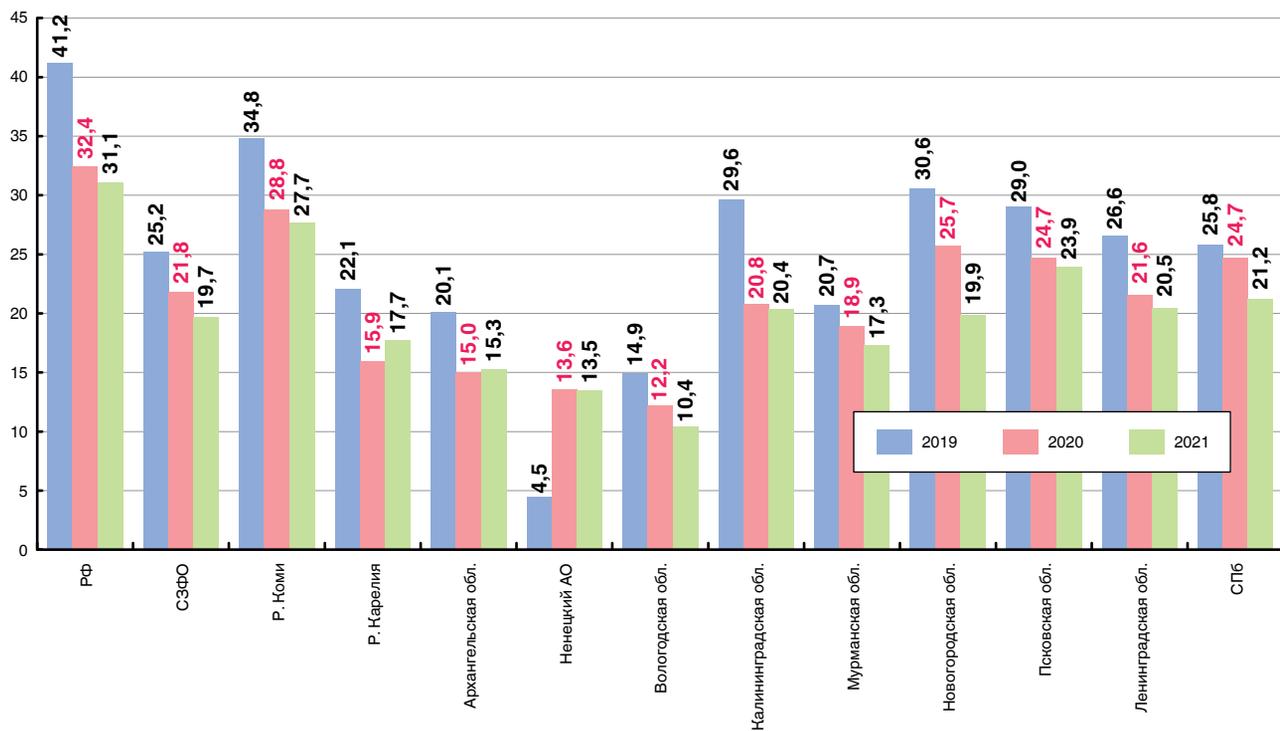
**Fig. 5.** The scope of regular screening of population for tuberculosis in the regions of the Northwestern Federal District of the Russian Federation from 2019 to 2021 (%)

2019 г. отмечался в Архангельской области (45,8%), который в 2020 г. снизился до 34,8% и несколько повысился (до 39,0%) в 2021 г.

Согласно представленным на рис. 6 данным, различия между показателями заболеваемости

туберкулезом в 2019-2021 гг. в регионах существенно различались, как и процент охвата ПОН на туберкулез.

На фоне снижения показателя охвата ПОН на туберкулез динамика снижения заболеваемости на-



**Рис. 6.** Заболеваемость туберкулезом в регионах Северо-Западного округа в 2019-2021 гг.

**Fig. 6.** Tuberculosis incidence in the regions of the North-Western District in 2019-2021

селения может быть расценена как положительная. Представленная тенденция будет оказывать соответствующее влияние на показатель заболеваемости детского населения, как было показано выше.

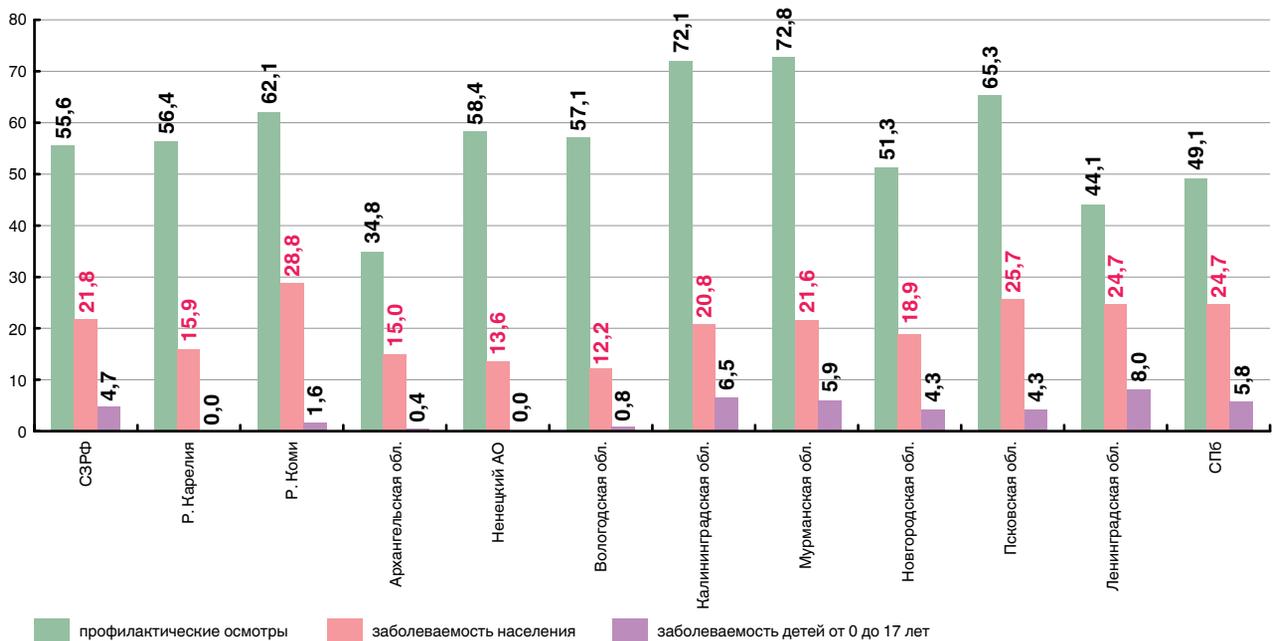
Следует отметить, что в конце 80-х годов охват ПОН составлял 75%, что позволило к концу 90-х годов достичь наиболее благоприятного показателя заболеваемости туберкулезом – 34,0 на 100 тыс. населения [9]. В настоящее время нет четких критериев оценки ПОН на туберкулез, от которого может зависеть выявление новых случаев заболевания у взрослых и у подростков. В то же время наиболее четко обозначена необходимость охвата не менее 95% подростков от 15 до 18 лет флюорографическим обследованием согласно Санитарно-эпидемическим требованиям по профилактике инфекционных болезней 3.3686-21 от 28.01.2021 г. В одном из исследований доказана значимость рентгенологического обследования населения только при проведении флюорографического обследования не менее чем у 95% населения для выявления патологии легких [6]. Таким образом, при низком охвате рентгенологическим обследованием населения в регионе показатели заболеваемости не будут объективными из-за отсутствия сведений о необследованном населении. Правильная организация профилактического флюорографического обследования может повысить охват населения до 94,7%, снизив долю лиц, уклоняющихся от флюорографического обследования [7, 8]. При низком охвате периодическим обследованием населения возможно распространение полученных эпидемиологических данных по региону и на необследованных граждан

рассчитав общий показатель для 95% населения, приняв его за максимально эффективным.

Сопоставление данных заболеваемости взрослого и детского населения с учетом данных об охвате ПОН на туберкулез в 2020 г. представлено на рис. 7.

Результаты проведенного далее кластерного анализа с выявлением наиболее эпидемически благоприятных (низкие показатели) и неблагоприятных (высокие показатели) регионов СЗФО по совокупности показателей: процент охвата периодическим обследованием населения, показатель общей заболеваемости населения, показатель заболеваемости детского населения, смертности от туберкулеза, представлены на рис. 8.

Как представлено на рис. 8, Санкт-Петербург и Псковская область с 2017 по 2021 г. являются стабильно неблагоприятными регионами по эпидемической ситуации среди всех регионов СЗФО, что может требовать мероприятий по выявлению причин данной ситуации. В 2020 г. Мурманская область и Республика Коми по совокупности эпидемиологических показателей присоединились к неблагоприятным регионам, однако Мурманская область в 2021 г. перешла в кластер средних регионов. Эпидемически благоприятные регионы меняются ежегодно, что характеризует отсутствие стабильных результатов по проводимым комплексным мероприятиям по туберкулезу. В 2017 и 2018 г. в благоприятный и средний кластер вошли Вологодская область и НАО, тогда как в 2020 и 2021 г. в благоприятный кластер включены Калининградская, Ленинградская и Новгородские области, которые стабильно улучшают свои показатели.



**Рис. 7.** Охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез (%), заболеваемость туберкулезом взрослого и детского населения на 100 тыс. населения в 2020 г.

**Fig. 7.** Coverage of the population with preventive screening for tuberculosis (%), incidence of tuberculosis in adults and children per 100,000 population in 2020

кластер	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
регион/год	2017			2018			2019			2020			2021		
Р. Коми		Р. Коми			Р. Коми			Р. Коми				Р. Коми			Р. Коми
Р. Карелия	Р. Карелия					Р. Карелия		Р. Карелия			Р. Карелия			Р. Карелия	
Архангельская обл.	Архангельская обл.					Архангельская обл.			Архангельская обл.		Архангельская обл.			Архангельская обл.	
Ненецкий АО		Ненецкий АО		Ненецкий АО			Ненецкий АО				Ненецкий АО			Ненецкий АО	
Вологодская обл.	Вологодская обл.					Вологодская обл.	Вологодская обл.				Вологодская обл.			Вологодская обл.	
Калининградская обл.			Калининградская обл.		Калининградская обл.			Калининградская обл.		Калининградская обл.			Калининградская обл.		
Ленинградская обл.			Ленинградская обл.		Ленинградская обл.			Ленинградская обл.		Ленинградская обл.			Ленинградская обл.		
Мурманская обл.	Мурманская обл.					Мурманская обл.			Мурманская обл.			Мурманская обл.		Мурманская обл.	
Новгородская обл.		Новгородская обл.			Новгородская обл.			Новгородская обл.		Новгородская обл.			Новгородская обл.		
Псковская обл.			Псковская обл.		Псковская обл.				Псковская обл.			Псковская обл.			Псковская обл.
СПб			СПб			СПб			СПб			СПб			СПб

**Рис. 8.** Кластерный анализ регионов СЗФО с применением метода  $k$ -средних при коэффициенте 0,6 по совокупности эпидемиологических показателей, где 1 – благоприятный регион (голубой цвет), 2 – средний регион (зеленый цвет) и 3 – неблагоприятный регион (коричневый цвет)

**Fig. 8.** Cluster analysis of the regions of the NWFD using the  $k$ -means method with a coefficient of 0.6 for a set of epidemiological rates where 1 is the region with favorable situation (blue), 2 is the region with moderate situation (green), and 3 is the region with unfavorable situation (brown)

Проведенный анализ основан на результатах имеющихся показателей, однако результаты могут существенно измениться при повышении объема профилактического флюорографического обследования населения, которое существенно снизилось на фоне пандемии COVID-19 в 2020 г.

В табл. 4 представлен расчет эпидемиологических показателей регионов СЗФО в 2020 г. с применением коэффициента полного охвата ПОН, т. е. с учетом возможных результатов необследованного населения.

Согласно представленным в табл. 4 данным, самый высокий коэффициент низкого охвата ПОН на туберкулез получен в Архангельской (2,7) и Псковской областях (2,1), а также в Санкт-Петербурге (1,9). С учетом ПОН прогностически наиболее высокий показатель заболеваемости туберкулезом населения будет в Псковской области (51,9 на 100 тыс. населения), в Санкт-Петербурге (46,9), в Республике Коми (43,2) и в Архангельской области (40,5 на 100 тыс. населения). Относительно заболеваемости туберкулезом детей прогностически

**Таблица 4. Расчет эпидемиологических показателей регионов СЗФО в 2020 г. с учетом коэффициента низкого охвата ПОН на туберкулез**

*Table 4. Calculation of epidemiological rates in regions of NWFD in 2020 with consideration of the coefficient of low coverage of population with preventive screening for tuberculosis*

Регион	Охват ПОН на туберкулез (%)		Фактический и прогностический показатель заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения		Фактический и прогностический показатель заболеваемости детей (1 до 17 лет) на 100 тыс. населения	
	фактический показатель	коэффициент низкого охвата ПОН	фактический показатель	прогностический показатель с учетом коэффициента низкого охвата ПОН	фактический показатель	прогностический показатель с учетом коэффициента низкого охвата ПОН
СЗФО	55,6	1,7	21,8	37,6	4,7	7,9
Р. Коми	62,1	1,5	28,8	43,2	1,6	2,4
Р. Карелия	56,4	1,7	15,9	27,1	0	0
Архангельская обл.	34,8	2,7	15	40,5	0,4	1,08
Ненецкий АО	58,4	1,6	13,6	21,8	0	0
Вологодская обл.	57,1	1,7	12,2	20,7	0,8	1,36
Калининградская обл.	72,1	1,3	20,8	27,1	6,5	8,5
Ленинградская обл.	72,8	1,3	21,6	28,1	8	10,4
Мурманская обл.	53,1	1,9	18,9	35,5	5,9	11,2
Новгородская обл.	65,3	1,4	25,7	35,9	4,3	6,02
Псковская обл.	44,1	2,1	24,7	51,9	4,3	9,03
Санкт-Петербург	49,1	1,9	24,7	46,9	5,8	11,02

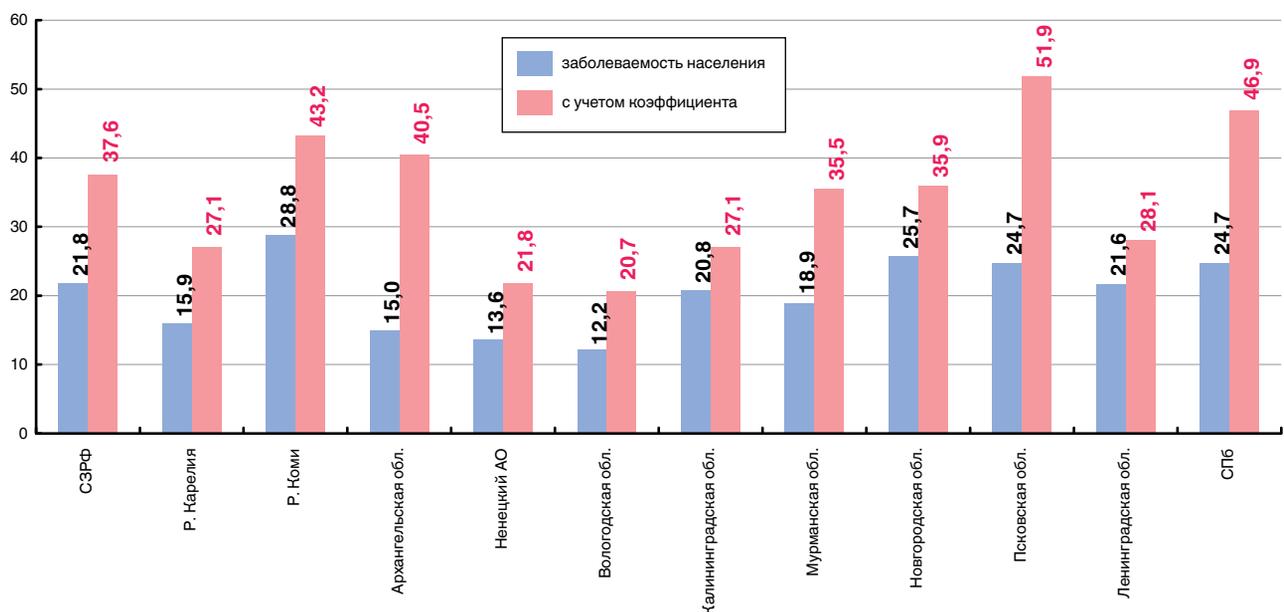
неблагоприятными регионами будут Мурманская область (11,2 на 100 тыс. детского населения) и Санкт-Петербург (11,02), а также Ленинградская (10,4) и Псковская (9,03) области.

На рис. 9 представлено сравнение фактического и расчетного показателя заболеваемости населения в регионах СЗФО в 2020 г. с учетом коэффициента низкого охвата ПОН на туберкулез.

Как можно видеть на рис. 9, наиболее неблагоприятными регионами являются Псковская область, Санкт-Петербург, Республика Коми и Архангель-

ская область, что значимо совпадает с результатами проведенного кластерного анализа по четырем показателям.

Косвенным подтверждением правильности расчета проведенного анализа с получением данных о наиболее неблагоприятных регионах могут служить данные иммунологического обследования детского населения, которое реагирует изменением частоты положительных ответов на пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [1], обладающей высокой эффективностью при выяв-



**Рис. 9. Сравнение фактического и расчетного показателей заболеваемости населения в регионах СЗФО в 2020 г. с учетом коэффициента низкого охвата ПОН на туберкулез**

*Fig. 9. Comparison of actual and estimated incidence rates of the population in the regions of the NWFD in 2020 taking into account the coefficient of low coverage of screening for tuberculosis*

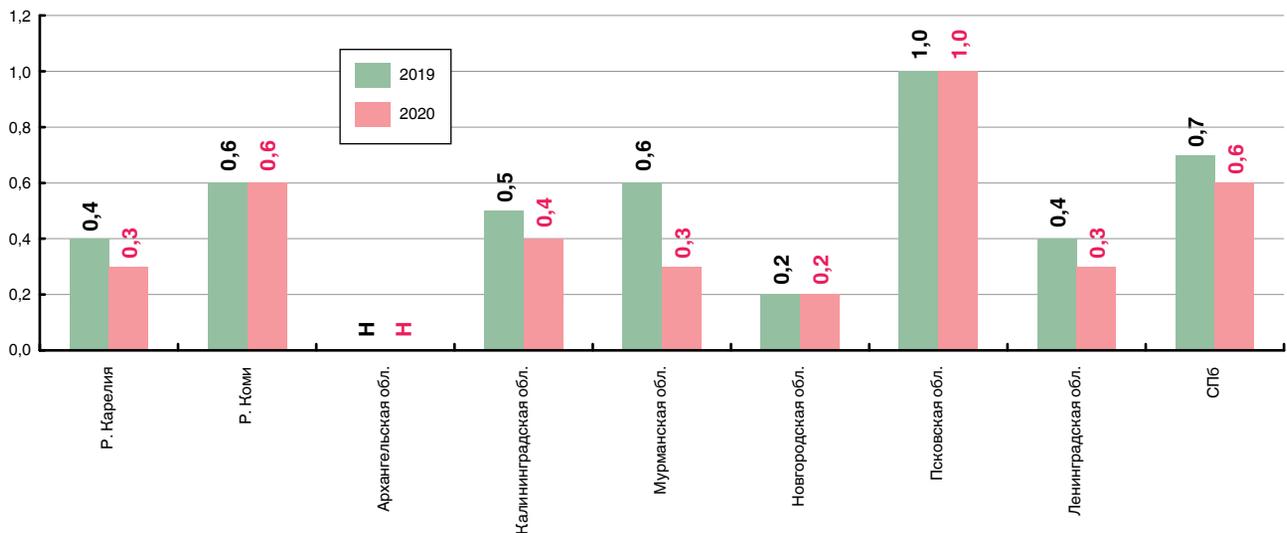
Заключение

лении латентной туберкулезной инфекции у детей [2, 13].

Данные о детях с положительной пробой с АТР в регионах СЗФО представлены на рис. 10.

Как представлено на рис. 10, наиболее высокий процент положительных проб с АТР у детей получен именно в неблагоприятных по расчетным данным регионах (Псковская область, г. Санкт-Петербург, Республика Коми). Следует отметить, что по Архангельской области результаты по пробе с АТР не представлены в 2019 и 2020 г.

Проведенный анализ данных наглядно демонстрирует возможность определения эпидемически благоприятных или неблагоприятных регионов, используя четыре показателя: охват населения периодическим обследованием, показатель заболеваемости взрослого населения, показатель заболеваемости детского населения в возрасте от 0 до 17 лет и смертность от туберкулеза. Аналогичные кластерному анализу данные



**Рис. 10.** Процент положительных результатов пробы АТР у детей в регионах СЗФО в 2019 и 2020 г.

**Fig. 10.** Percentage of positive TRA test results in children in the NWFD regions in 2019 and 2020

возможно получить при расчете коэффициента низкого охвата ПОН на туберкулез, который позволяет рассчитать эпидемиологические показатели с учетом корректного обследования не менее 95% населения. Процент положительных результатов по пробе с АТР также является объективным критерием, отражающим распространенность латентной туберкулезной инфекции среди детского населения региона. Полученные данные, с учетом примененных критериев оценки эпидемиологической ситуации, позволили в регионах СЗФО выявить наиболее неблагоприятные по туберкулезу территории, к которым относятся Псковская область, г. Санкт-Петербург и Республика Коми. При этом первые два региона занимают данную

позицию стабильно с 2017 по 2021 г. Архангельская область может быть отнесена к регионам, где не все данные были предоставлены (результаты пробы с АТР у детей).

Неблагоприятные показатели по заболеваемости детского населения могут быть определены с учетом коэффициента низкого охвата населения ПОН, так как доказано наличие корреляционной зависимости между заболеваемостью взрослого населения и заболеваемостью туберкулезом детей в возрасте от 0 до 17 лет. Несмотря на официальные данные по эпидемиологии туберкулеза у детей, прогностически неблагоприятными являются Мурманская область, г. Санкт-Петербург, Ленинградская и Псковская области в 2020 и 2021 г.

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

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

**Авторы статьи выражают искреннюю благодарность за помощь в сборе данных коллегам:** Гудыревой В. А., Водопьянову С. А. (Республика Коми), Нильва М. Б., Беляевой Е. Н. (Республика Карелия), Кулижской А. И., Перхину Д. В., Марьяндышеву А. О. (Архангельская обл.), Зуборевой С. В., Туркину Е. Н. (Калининградская обл.), Анопченко А. Ю., Пресновой М. Э. (Мурманская обл.), Евмиловой О. В., Карпову А. В. (Новгородская обл.), Бокатину А. А. (Псковская обл.), Барминой Н. А., Корнееву Ю. В. (Ленинградская обл.), Захаровой О. П., Лозовской М. Э. (Санкт-Петербург), Галкину В. Б. (Центр мониторинга ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
2. 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. 99, № 3. – С. 121-129.
3. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. – М.: Практическая медицина, 2011. – 39 с.
4. Нечаева О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 7-19.
5. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. С. А. Стерликов, О. Б. Нечаева, И. М. Сон, С. А. Попов, В. С. Бурькин, С. Б. Пономарев, В. В. Тестов, Л. И. Русакова, С. В. Корниенко, О. В. Струкова, Д. А. Кучерявая, О. В. Обухова, А. В. Дергачев / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – С. 81.
6. Рыжкин С. А., Михайлов М. К., Зарипов Р. А. Основные этапы становления и перспективные направления развития системы массовой профилактической флюорографии органов грудной клетки // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 2. – С. 134-140.
7. Стерликов С. А. Организационные аспекты повышения эффективности профилактических флюорографических осмотров // Медицинский альянс. – 2013. – № 4. – С. 28-34.
8. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 280 с.
9. Comella-del-Barrío P., De Souza-Galvão M. L., Prat-Aymerich C., Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. 2021; 57: S2. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.11.016.
10. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The Lancet. – 2020. – № 395. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. McQuaid C. F., McCreesh N., Read J. M., Sumner T., Houben R. M. G. J., White R. G., Harris R. C. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden // Eur. Respir. J. – 2020. – № 56. – P 2001718. DOI: 10.1183/13993003.01718-2020.
12. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // Paed. Resp. Rev. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. S65.
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
14. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020. Accessed January. 2021; 4: 250.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization. – 2019. – 283p. ISBN 978-92-4-156571-4.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. 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 (data of meta analysis). *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
3. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh*. [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011. 39 p.
4. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 7-19. (In Russ.)
5. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, O.B. Nechaeva, I.M. Son, S.A. Popov, V.S. Burykhin, S.B. Ponomarev, V.V. Testov, L.I. Rusakova, S.V. Kornienko, O.V. Strukova, D.A. Kucheryavaya, O.V. Obukhova, A.V. Dergachev. S.A. Sterlikov, eds. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2018, pp. 81.
6. Ryzhkin S.A., Mikhajlov M.K., Zaripov R.A. The main stages of formation and promising directions for the development of the system of mass preventive fluorography of the chest organs. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2006, vol. 87, no. 2, pp. 134-140. (In Russ.)
7. Sterlikov S.A. Organizational aspects of increasing the effectiveness of preventive fluorographic examinations. *Meditsinskiy Alyans*, 2013, no. 4, pp. 28-34. (In Russ.)
8. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2011 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispol'zuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 280 p.
9. Comella-del-Barrío P., De Souza-Galvão M.L., Prat-Aymerich C., Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. 2021; 57: S2. doi: 10.1016/j.arbres.2020.11.016.
10. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, no. 395, pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. McQuaid C.F., McCreesh N., Read J.M., Sumner T., Houben R.M.G.J., White R.G., Harris R.C. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 56, pp. 2001718. doi: 10.1183/13993003.01718-2020.
12. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paed. Resp. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022.
14. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020. Accessed January. 2021; 4: 250.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, World Health Organization. 2019, 283 p. ISBN 978-92-4-156571-4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Старшинова Анна Андреевна**  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
факультетской терапии, начальник Управления научными исследованиями.  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Anna A. Starshinova**  
Almazov National Medical Research Center,  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Faculty Therapy Department,  
Head of Research Management Department.  
2, Akkuratova St.,  
St. Petersburg, 197341.

E-mail: starshinova\_777@mail.ru,  
starshinova\_aa@almazovcentre.ru  
ORCID: 0000-0002-9023-6986.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

**Довгалюк Ирина Федоровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник,  
руководитель направления «фтизиопедиатрия».  
Тел.: +7 (812) 297-22-63.  
E-mail: prdovgaluk@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

**Бельтюков Михаил Витальевич**

кандидат технических наук, старший научный сотрудник.  
E-mail: mikebat@mail.ru  
ORCID 0000-0002-3364-561X

**Яблонский Петр Казимирович**

доктор медицинских наук, директор.  
E-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-4385-9643

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

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

Email: starshinova\_777@mail.ru,  
starshinova\_aa@almazovcentre.ru  
ORCID: 0000-0002-9023-6986.

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

**Irina F. Dovgaluk**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Leading Researcher,  
Head of Phthisiopediatrics Direction.  
Phone: +7 (812) 297-22-63.  
Email: prdovgaluk@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

**Mikhail V. Beltyukov**

Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher,  
Email: mikebat@mail.ru  
ORCID 0000-0002-3364-561X

**Petr K. Yablonskiy**

Doctor of Medical Sciences, Director.  
Email: piotr\_yablonskii@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-4385-9643

**Dmitry A. Kudlay**

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

Поступила 05.02.2022

Submitted as of 05.02.2022



## Поражение легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии. Сходство и различие

Е. А. БОРОДУЛИНА, Е. С. ВДОУШКИНА, Е. В. ЯКОВЛЕВА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

В регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции необходима дифференциальная диагностика поражений легких, обусловленных COVID-19 и пневмоцистной пневмонией (ПП).

Основные жалобы при COVID-19 и ПП схожи и включают одышку, слабость, кашель, лихорадку и рентгенологический синдром «матовое стекло». При этом выделение мокроты чаще встречалось при ПП. Наиболее важными отличиями стали частая anosmia при COVID-19 и ее отсутствие при ПП, частое выявление орофарингеального кандидоза при ПП, что не встречалось при COVID-19.

Определение концентрации гепсидина в сыворотке обладает высоким диагностическим потенциалом и указывает на большую вероятность COVID-19, чем пневмоцистной пневмонии при значениях  $\leq 768,044$  пг/мл (ROC AUC 0,977;  $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** COVID-19, ВИЧ, пневмоцистная пневмония, матовое стекло, поражение легких

**Для цитирования:** Бородулина Е. А., Вдоушкина Е. С., Яковлева Е. В. Поражение легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии. Сходство и различие // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 59-64. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-59-64>

## Lung Injury in COVID-19 and Pneumocystis Pneumonia. Similarities and Differences

E. A. BORODULINA, E. S. VDOUSHKINA, E. V. YAKOVLEVA

Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

In the regions with the high prevalence of HIV infection, it is necessary to perform differential diagnosis of lung injury caused by COVID-19 and pneumocystis pneumonia.

The main complaints in COVID-19 and pneumocystis pneumonia are similar and include dyspnea, weakness, cough, fever, and ground glass radiographic syndrome. However, sputum production was more common in pneumocystis pneumonia. The most important differences were frequent anosmia in COVID-19 and its absence in pneumocystis pneumonia, frequent detection of oropharyngeal candidiasis in pneumocystis pneumonia which was not seen in COVID-19.

Serum hepcidin concentration has a high diagnostic potential and indicates a greater likelihood of COVID-19 than pneumocystis pneumonia at values  $\leq 768.044$  pg/ml (ROC AUC 0.977;  $p < 0.001$ ).

**Key words:** COVID-19, HIV, pneumocystis pneumonia, ground glass, lung injury

**For citations:** Borodulina E. A., Vdoushkina E. S., Yakovleva E. V. Lung injury in COVID-19 and pneumocystis pneumonia. Similarities and differences. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 59-64 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-59-64>

Для корреспонденции:

Бородулина Елена Александровна  
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Correspondence:

Elena A. Borodulina  
Email: borodulinbe@yandex.ru

Работа системы здравоохранения в течение двух лет вынужденно находилась в рамках приоритета борьбы с новым вирусным заболеванием COVID-19, характеризующимся преимущественно поражением легких. Мультифокальные изменения легочной ткани по типу матового стекла, выявляемые при компьютерной томографии (КТ), являются основным проявлением как при COVID-19, так и при других нозологиях, что затрудняет дифференциальную диагностику, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [1, 4, 5, 6]. В условиях пандемии при поступлении в инфекционный (ковидный) госпиталь по результатам клинико-рентгенологической картины врачи первично расценивают пациента как больного с вероятным COVID-19 [5, 6, 10].

Необходимость проведения дифференциальной диагностики COVID-19 возникает у лиц с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и), в первую очередь с интерстициальной пневмонией, вызванной дрожжеподобным грибом *Pneumocystis jirovecii* – пневмоцистной пневмонией (ПП). Число ежегодных случаев ПП/ВИЧ-и составляет 400 000 во всем мире, при этом летальность составляет около 15%.

Несмотря на различную этиологию и патогенез, поражение легочной ткани при COVID-19 и ПП имеет много схожих характеристик: жалоб, рентгенологических особенностей и лабораторных данных. Диагностика ПП у больных ВИЧ-инфекцией сложна из-за отсутствия патогномоничных клинических признаков, почти всегда сочетания нескольких оппортунистических заболеваний на фоне иммуносупрессии [3].

Цель исследования: сравнить данные обследования на этапе диагностики у пациентов с ПП на фоне ВИЧ-инфекции и у пациентов с COVID-19 с поражением легких.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное сравнительное обсервационное исследование. Подбор пациентов осуществлялся в соответствии с критериями включения и исключения.

В исследование методом сплошной выборки было включено:

- 68 пациентов инфекционного «ковидного» госпиталя с поражением легких при COVID-19 (группа 1);
- 44 пациента пульмонологических отделений городской больницы и Областного центра профилактики и борьбы со СПИДом с ПП на фоне ВИЧ-инфекции (группа 2).

Период исследования – с 01.05.2020 г. по 01.11.2020 г. Все учреждения оснащены рентгенологическим отделением с возможностью проведения КТ, лабораторией, отделением реанимации и интенсивной терапии с респираторной поддержкой различных уровней.

Критерии включения: пациенты 18 лет и старше, наличие клинико-рентгенологических признаков поражения легочной ткани, лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 в группе 1, лабораторно подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции и установленный диагноз ПП в группе 2.

Критерии исключения: туберкулез в группах 1 и 2, ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния в группе 1, иммунодефицитные состояния, кроме ВИЧ-инфекции, в группе 2, COVID-19 в группе 2; состояния, требующие нахождения в отделении реанимации, в группе 1 и в группе 2.

В группе 1 новая коронавирусная инфекция подтверждена у всех пациентов положительным результатом теста на ДНК вируса SARS-CoV-2 методом обратной транскриптазы. Результаты КТ органов грудной клетки выявили следующие объемы поражения: КТ-1 – у 60,3% (41 пациент); КТ-2 – у 33,8% (23); КТ-3 – у 5,9% (4).

В группе 2 у всех пациентов ВИЧ-инфекция диагностирована методом иммуноферментного анализа (ИФА) с последующим подтверждением специфичности антител в реакции иммунного блоттинга (в соответствии с «Методическими рекомендациями о проведении обследования на ВИЧ-инфекцию» от 06.08.2007 г. № 5950-РХ). По классификации, утвержденной приказом МЗ РФ № 166 от 17.03.2006 г. и рекомендованной для применения в России, у всех пациентов была 4-я стадия ВИЧ-инфекции.

У пациентов групп 1 и 2 были получены отрицательные результаты мокроты на возбудитель туберкулеза – микроскопия по Цилю – Нильсену и молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF,

а значительно позже – посев (Bactec MGIT) в лаборатории противотуберкулезной службы. ПП диагностировали по клинико-рентгенологическим и анамнестическим данным. Методом микроскопии индуцированной мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа пневмоцисты обнаружены всего в 34,1% (15/44) случаев. В соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых», раздел 2 «Лечение вторичных и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции», а также Приказом Минздрава РФ от 20.11.2018 г. № 796н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (обследование в целях установления диагноза и подготовки к лечению)», диагноз ПП был основан на положительном эффекте от назначения специфической терапии (триметоприм-сульфаметоксазол). По данным КТ у них выявлены распространенные изменения обоих легких с поражением интерстициальной ткани, с рассеянием очагов или с сочетанием этих изменений.

В обеих группах данные анамнеза, предъявляемых жалоб, физикально-лабораторно-инструментального обследования учитывались на момент поступления в стационар. Демографические показатели включали возраст и пол пациента. Оценивались температура тела, наличие кашля, характер мокроты при ее наличии, наличие одышки, слабости, жалоб на похудение и кровохарканье. Сатурация кислорода измерялась в приемном покое с помощью портативного пульсоксиметра при поступлении и в динамике. Клинический анализ крови пациентов обеих групп проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex KX-21N с дополнительным определением СОЭ по Панченкову. Определение ферритина осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+» фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария) с применением коммерческих наборов реактивов фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария, Германия). Определение гепсидина проводили методом ИФА набором «ELISA Kit for Hepsidin (Heps)» (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» производства «Вектор-Бест» (Россия).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.10.2020 г.). Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc 19.2.6. Statistical Software. Статистически значимыми считали различия между группами при вероятности случайного различия  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Проанализировано распределение пациентов по возрасту и полу (табл. 1). Пациенты группы 2

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп по полу и возрасту

Table 1. Characteristics of the examined groups by gender and age

Группа	Медиана возраста, лет	Количество обследованных пациентов			
		всего, л	мужчины, % (абс.)	женщины, % (абс.)	
1	COVID-19	58 (49; 66,5)	68	16,2 (11)	83,8 (57)
2	ПП/ВИЧ-и	40 (39; 41)	44	63,6 (28)	36,3 (16)
Итого			112	39	73

статистически значимо чаще имеют более молодой возраст,  $p < 0,001$ , вероятно, это связано с тем, что при COVID-19 госпитализируются чаще пациенты старших возрастных групп, так как у них это заболевание протекает тяжелее.

ВИЧ-инфекция у пациентов группы 2 была на поздних клинических стадиях: 4В стадия – у 72,7% (32 пациента), 5-я стадия – у 27,3% (12 пациентов). Медианное значение количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов составило 34,5 (13; 57) кл/мл; 69,05% (29/44) пациентов имели менее 50 кл/мл.

Ведущими жалобами в обеих группах были слабость, одышка, кашель, выделение мокроты, повышение температуры тела (рис. 1). Кроме того, 23,5% (16 пациентов) группы 1 предъявляли жалобу на потерю обоняния, что совсем не встречалось у пациентов группы 2,  $p = 0,001$ . При этом пациенты группы 2 нередко предъявляли жалобу на чувство жжения и дискомфорта в ротовой полости, появление белого налета на языке и щеках – у 72,7% (32/44) был диагностирован орофарингеальный кандидоз. Среди пациентов группы 1 орофарингеальный кандидоз не наблюдался,  $p = 0,0026$ .

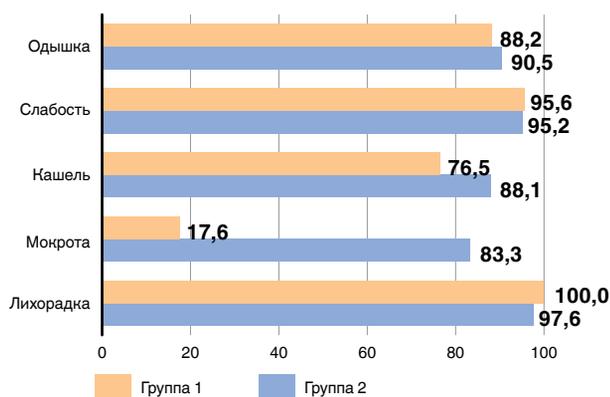


Рис. 1. Основные жалобы, предъявляемые пациентами обеих групп при поступлении

Fig. 1. The main complaints presented by the patients of both groups at admission

По уровню сатурации гемоглобина кислородом выявлено статистически значимое отличие между группами: медиана 95 (94; 97)% – в группе 1 и 90,5 (88; 94)% – в группе 2,  $p < 0,001$ .

В клиническом анализе крови, выполненном всем пациентам в 1-е сут госпитализации, по показателям воспаления (СОЭ и уровень лейкоцитов) значимых отличий между группами не выявлено: медиана

СОЭ – 27 (18; 39) мм/ч в группе 1 и 28 (23,5; 41) мм/ч в группе 2,  $p = 0,19$ ; медиана лейкоцитов – 6,7 (4,9; 8,4)  $\times 10^9$ /л в группе 1 и 6,8 (4,65; 9,1)  $\times 10^9$ /л в группе 2,  $p = 0,756$ . Медианные значения уровня тромбоцитов также не имели статистически значимых отличий: 199 (156,5; 239,5)  $\times 10^9$ /л в группе 1 и 221,5 (180; 242)  $\times 10^9$ /л в группе 2,  $p = 0,064$ .

Выявлены отличия в группах 1 и 2 по показателям красной крови: медианные значения эритроцитов (4,49 (4,1; 4,87) и 3,34 (3,0; 3,89)  $\times 10^{12}$ /л) и гемоглобина (137,5 (122,5; 147,5) и 109 (89; 177) г/л соответственно,  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

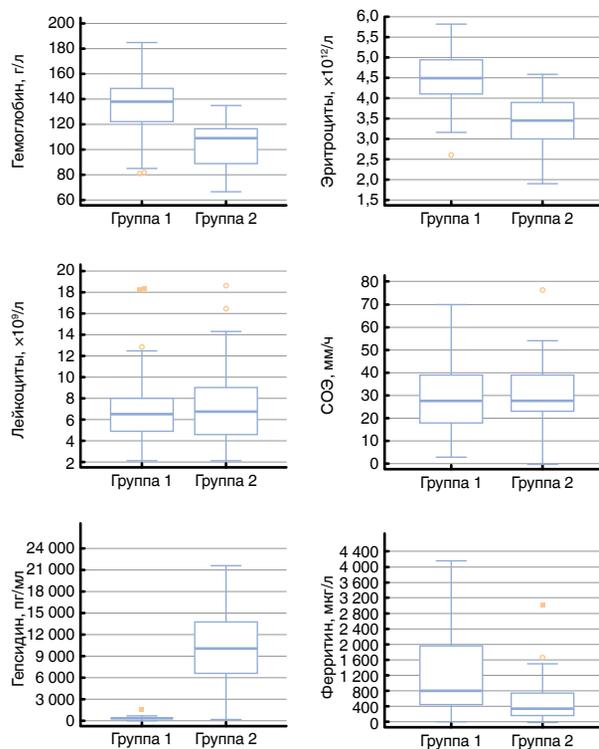
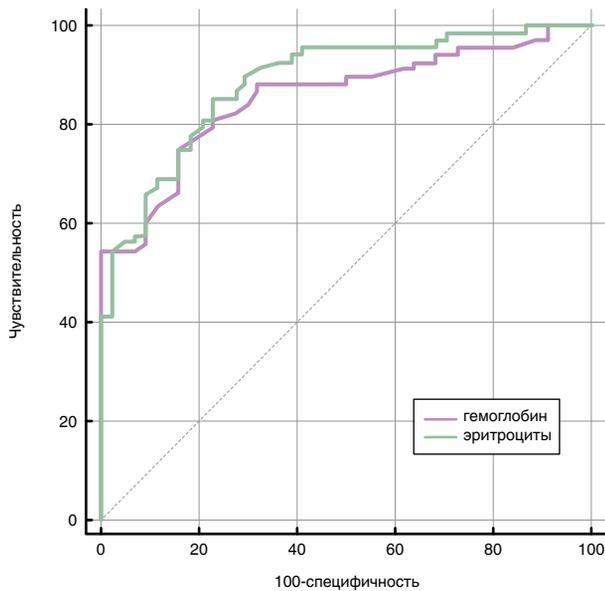


Рис. 2. Диаграммы диапазона показателей клинического анализа крови, гепсидина и ферритина в сыворотке крови пациентов групп 1 и 2

Fig. 2. Diagrams of the range of parameters of a clinical blood count, hepcidin and ferritin in the blood serum of patients in Groups 1 and 2

Статистически значимые отличия показателей красной крови представляют больший интерес в дифференциально-диагностическом поиске, в связи с чем нами были построены ROC-кривые гемоглобина и эритроцитов пациентов изучаемых групп. Для гемоглобина: ROC AUC 0,855;  $p < 0,001$ ; чувствительность 75%; специфичность 84%; порог

отсечения > 122 г/л. Для эритроцитов: ROC AUC 0,887;  $p < 0,001$ ; чувствительность 85,3%; специфичность 77,3%; порог отсечения >  $3,9 \times 10^9$ /л (рис. 3).



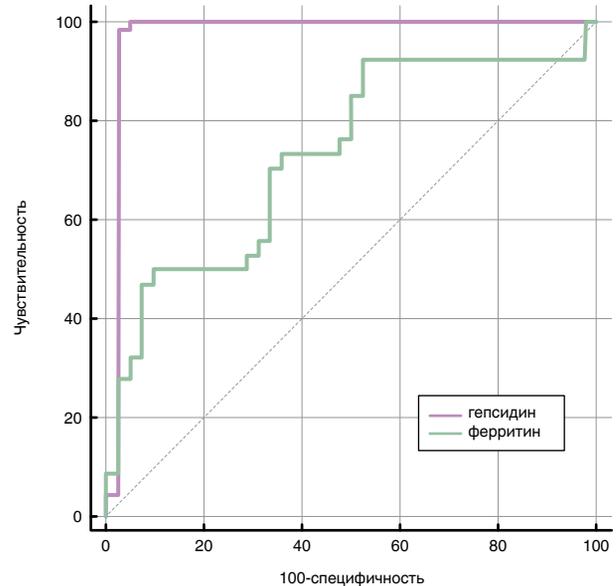
**Рис. 3.** ROC-кривые показателей гемоглобин и эритроциты  
*Fig. 3.* ROC-curves of parameters of hemoglobin and erythrocytes

В сыворотке крови обследуемых пациентов нами также определены гепсидин и ферритин – показатели воспаления и метаболизма железа. Медиана гепсидина 474,8 (381,7; 565,1) пг/мл в группе 1 и 10 442,5 (7 505,0; 14 175,0) пг/мл в группе 2,  $p < 0,001$ . Референтные значения по инструкции производителя 600-23 300 пг/мл. Референтные значения ферритина – 30-400 мкг/л для мужчин и 15-150 мкг/л для женщин. Для оценки дифференциально-диагностических возможностей данных показателей также применен метод ROC-анализа. Для гепсидина: ROC AUC 0,977;  $p < 0,001$ ; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%; порог отсечения  $\leq 768,044$  пг/л. Для ферритина: ROC AUC 0,745;  $p < 0,001$ ; чувствительность 50%; специфичность 90,5%; порог отсечения > 928,7 мкг/л (рис. 4).

Между изученными показателями воспаления и параметрами клинического анализа крови внутри

**Таблица 2.** Ранговая корреляция показателей внутри групп  
*Table 2.* Rank correlation of parameters within groups

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	коэффициент корреляции Спирмена / уровень значимости $p$		коэффициент корреляции Спирмена / уровень значимости $p$	
	гепсидин	ферритин	гепсидин	ферритин
СОЭ	-0,048 / 0,699	-0,2 / 0,101	-0,00454 / 0,977	-0,038 / 0,81
Лейкоциты	-0,162 / 0,19	-0,102 / 0,41	0,165 / 0,3	-0,164 / 0,3
Гемоглобин	0,077 / 0,53	-0,019 / 0,88	0,127 / 0,42	0,019 / 0,9
Эритроциты	0,136 / 0,27	-0,064 / 0,61	0,276 / 0,08	-0,049 / 0,76
Тромбоциты	0,003 / 0,98	-0,085 / 0,49	0,102 / 0,52	-0,094 / 0,55



**Рис. 4.** ROC-кривые показателей гепсидин и ферритин  
*Fig. 4.* ROC curves for hepcidin and ferritin

групп корреляционных связей не выявлено (метод корреляции рангов Спирмена; табл. 2).

### Заключение

На основании проведенного исследования нами были выделены основные сходства и различия COVID-19 и ПП. Дифференциальная диагностика данных заболеваний в период пандемии COVID-19 является актуальной задачей практического здравоохранения по ряду причин: 1) в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции ПП часто диагностируется по клинико-anamnestическим данным из-за ограниченных возможностей проведения бронхоскопии и лабораторной диагностики пневмоцист; 2) диагностическое тестирование может дать ложноотрицательные результаты при обоих заболеваниях; 3) немалая доля пациентов с ПП узнает о своем положительном ВИЧ-статусе только на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: в нашем исследовании таких было 9,1% (4/44) пациентов с ПП.

Основные жалобы при COVID-19 и при ПП схожи и включают одышку, слабость, кашель, лихорад-

ку. При этом выделение мокроты чаще встречалось при ПП. Наиболее важными отличиями стали частая аносемия при COVID-19 и ее отсутствие при ПП, а также частое выявление орофарингеального кандидоза при ПП, что не встречалось при COVID-19 [2].

По данным КТ двусторонние затемнения по типу матового стекла часто выявляются как при ПП, так и при COVID-19, но для COVID-19 более характерно поражение периферических отделов легких, тогда как при ПП такая особенность не прослеживается [8, 9, 11, 12]. Кроме того, нередкой находкой при ПП являются тонкостенные кисты [7].

У пациентов с поражением легких при COVID-19 продемонстрирована роль ферритина

как маркера тяжелого течения болезни [13]. В нашем исследовании выявлено, что дифференциально-диагностический потенциал ферритина при COVID-19 и ПП/ВИЧ-и неудовлетворительный: ROC AUC 0,745; чувствительность 50%; специфичность 90,5%.

В нашем исследовании также установлено, что гепсидин – регулятор метаболизма железа и положительный реактант острой фазы воспаления – обладает высоким диагностическим потенциалом и указывает на большую вероятность COVID-19, чем ПП/ВИЧ-и при значениях  $\leq 768,044$  пг/мл (ROC AUC 0,977;  $p < 0,001$ ; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%).

**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. Аверьянов А. В., Сотникова А. Г., Лесняк В. Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19 // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 87-92.
2. Бородулина Е. А., Яковлева Е. В., Поваляева Л. В., Вдощкина Е. С., Суханова А. Е. Сравнительное исследование гепсидина сыворотки крови пациентов с поражением легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 11. – С. 645-649 DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-645-649>.
3. Викторова И. Б., Зимина В. Н., Дегтярева С. Ю., Кравченко А. В. Заболевания легких при ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 5-18. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-5-18.
4. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андропова Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Здзитовецкий Д. Э., Калинина 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.
5. Akiyama Y. et al. Non-COVID-19 patients with life-threatening diseases who visited a fever clinic: a single-center, observational study in Tokyo, Japan // Intern. Med. – 2020. – Vol. 59, № 24. – P. 3131-3133. DOI: 10.2169/internalmedicine.5614-20.
6. Coleman J. J., Manavi K., Marson E. J. et al. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question // Postgrad Med. J. – 2020. – Vol. 96, № 1137. – P. 392-398. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-137979.
7. Fujii T., Nakamura T., Iwamoto A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features // J. Infect. Chemotherapy. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 1-7. doi: 10.1007/s10156-006-0484-5.
8. Hanfi S. H., Lalani T. K., Saghir A., McIntosh L. J., Lo H. S., Kotecha H. M. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know // J. Thorac. Imaging. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. W1-W10. doi: 10.1097/RTI.0000000000000554.
9. Hochhegger B., Zanon M., Altmayer S., Mandelli N. S., Stüker G., Mohammed T. L. et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide // Br. J. Radiol. – 2021. – Vol. 94, № 1118. – P. 20200703. doi: 10.1259/bjr.20200703. Epub 2020 Dec 9.
10. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients // Am. J. Roentgenol. – 2020. – Vol. 215, № 1. – P. 87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
11. Yehouenou T., Onka B., El Bakkari A., Jerguigue H., Latib R., Omor Y. An etiology of ground - glass images during COVID-19: Pneumocystis jirovecipneumonia // Open Med. Case Rep. – 2022. – Apr 14. – 10:2050313X221091391. doi: 10.1177/2050313X221091391. eCollection 2022. PMID: 35449529.
12. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia:

#### REFERENCES

1. Averyanov A.V., Sotnikova A.G., Lesnyak V.N. Pneumocystis pneumonia mimicking COVID-19. *Klinicheskaya Praktika*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 87-92. (In Russ.)
2. Borodulina E.A., Yakovleva E.V., Povalyayeva L.V., Vdoushkina E.S., Sukhanova A.E. Comparative study of the serum hepcidin level of patients with pneumonia in COVID-19 and pneumocystis pneumonia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2021, vol. 66, no. 11, pp. 645-649. (In Russ.) doi: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-645-649>.
3. Viktorova I.B., Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Kravchenko A.V. Respiratory diseases in HIV-infected patients (review). *Journal Infektologii*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 5-18. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-5-18.
4. 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., Korsunskiy I.A., Kudlay 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 infektionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p.
5. Akiyama Y. et al. Non-COVID-19 patients with life-threatening diseases who visited a fever clinic: a single-center, observational study in Tokyo, Japan. *Intern. Med.*, 2020, vol. 59, no. 24, pp. 3131-3133. doi: 10.2169/internalmedicine.5614-20.
6. Coleman J.J., Manavi K., Marson E.J. et al. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad Med. J.*, 2020, vol. 96, no. 1137, pp. 392-398. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137979.
7. Fujii T., Nakamura T., Iwamoto A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J. Infect. Chemotherapy*, 2007, vol. 13, no. 1, pp. 1-7. doi: 10.1007/s10156-006-0484-5.
8. Hanfi S.H., Lalani T.K., Saghir A., McIntosh L.J., Lo H.S., Kotecha H.M. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know. *J. Thorac. Imaging*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. W1-W10. doi: 10.1097/RTI.0000000000000554.
9. Hochhegger B., Zanon M., Altmayer S., Mandelli N.S., Stüker G., Mohammed T.L. et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. *Br. J. Radiol.*, 2021, vol. 94, no. 1118, pp. 20200703. doi: 10.1259/bjr.20200703. Epub 2020 Dec 9.
10. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am. J. Roentgenol.*, 2020, vol. 215, no. 1, pp. 87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
11. Yehouenou T., Onka B., El Bakkari A., Jerguigue H., Latib R., Omor Y. An etiology of ground - glass images during COVID-19: Pneumocystis jirovecipneumonia. *Open Med. Case Rep.*, 2022, Apr 14, 10:2050313X221091391. doi: 10.1177/2050313X221091391. eCollection 2022. PMID: 35449529.
12. Zhao W., Zhong Z., Xie X., Yu Q., Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia:

a multicenter study // *Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214, № 5. – P. 1072–1077.  
doi: 10.2214/AJR.20.22976.

13. Zhou C., Chen Y., Ji Y., He X., Xue D. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19 // *Med. Sci. Monit.* – 2020. – Sep 26. – № 26. – P. e926178. DOI: 10.12659/MSM.926178.

a multicenter study. *Am. J. Roentgenol.*, 2020, vol. 214, no. 5, pp. 1072–1077.  
doi: 10.2214/AJR.20.22976.

13. Zhou C., Chen Y., Ji Y., He X., Xue D. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Med. Sci. Monit.*, 2020, Sep 26, no. 26, pp. e926178. doi: 10.12659/MSM.926178.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48.  
Тел.: 8 (846) 374-10-04 (доб. 4763).

**Бородулина Елена Александровна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

**Вдоушкина Елизавета Сергеевна**  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru

**Яковлева Елена Вадимовна**  
очный аспирант кафедры  
фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: elena130894@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Samara State Medical University,  
48, Pionerskaya St.,  
Samara, 443099.  
Phone: +7 (846) 374-10-04 (ext. 4763).

**Elena A. Borodulina**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.  
Email: borodulinbe@yandex.ru

**Elizaveta S. Vdoushkina**  
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Phthisiology and Pulmonology Department.  
Email: e.s.vdoushkina@samsmu.ru

**Elena V. Yakovleva**  
Post-graduate Student of Phthisiatry  
and Pulmonology Department.  
Email: elena130894@mail.ru

Поступила 15.05.2022

Submitted as of 15.05.2022

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

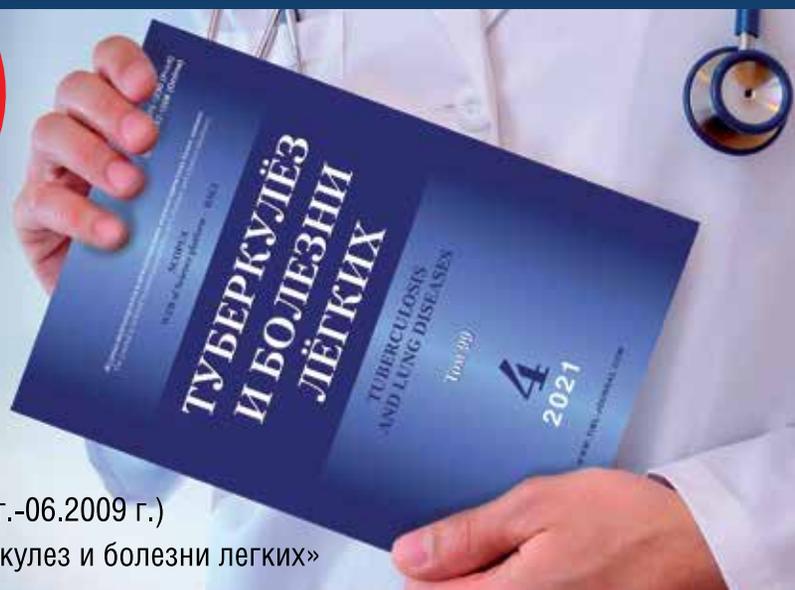
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 Г.

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

# ИММУНО-БИТ

ДИАГНОСТИКА И КОНТРОЛЬ  
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА  
ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ



## ОЦЕНКА УРОВНЯ ДНК TREC И KREC У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА –

ОБОСНОВАННЫЙ И ПЕРСПЕКТИВНЫЙ  
МЕТОД КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО  
ИММУНИТЕТА, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛИТ  
ЛУЧШЕ КОНТРОЛИРОВАТЬ БОЛЕЗНЬ  
И ПРЕДУПРЕЖДАТЬ ВОЗМОЖНЫЕ  
ОСЛОЖНЕНИЯ.<sup>1</sup>

1. Корсунский И.А., Кудлай Д.А. Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;2:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-19-24

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама



**Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл.,  
Петушинский район, пос. Вольгинский,  
ул. Заводская, стр. 273

Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Sirturo™**

 **Generium**

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

 **phs Фармстандарт**