

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

---

11  
2022

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

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

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

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

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

 **Generium**

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

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

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 100  
**11**  
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, ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

**БРИНО Николай Иванович**

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

**ВЛАСОВ Василий Викторович**

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

**ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович**

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

**КРАСНОВ Владимир Александрович**

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

**КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич**

член-корреспондент РАН, 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

**ОВСЯННИНА 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**

член-корреспондент РАН, 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

11  
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**

Corresponding Member of RAS, 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 Phthysiology,  
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**

Corresponding Member of RAS, 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 Phthysiology, 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 Phthysiology  
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, № 11, 2022

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

**Периодичность** – 12 раз в год

**Тираж** – 1 000 экз.

**Подписка через ГК «Урал-Пресс»:**

индекс – 71460;

**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

**Главный редактор**

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

**Ответственный секретарь**

проф. О. В. Ловачева

**Научный редактор**

к.б.н. Д. В. Вахрушева

**Зав. редакцией**

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Издатель:** ООО «НЬЮ ТЕРРА»

**Тел.:** +7 (499) 665 28 01

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

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Корректор**

Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

**Типография:** «Город»

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

**Подписано в печать:** 31 октября 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. 11, 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:** october 31, 2022

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

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

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

## COVID-19

Возможности нормализации психоэмоционального статуса детей с туберкулезом органов дыхания в стационаре в условиях пандемии COVID-19

*Шелоумова О. С., Золотова Н. В.* ..... 6

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г.

*Аксенова В. А., Стерликов С. А., Нучерявая Д. А., Гордина А. В., Панкова Я. Ю., Васильева И. А.* ..... 13

Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области

*Лапшина И. С., Цыбикова Э. Б., Котловский М. Ю.* ..... 20

Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г.

*Богородская Е. М., Слогодная Л. В., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А.* ..... 29

Лекарственная чувствительность клинических изолятов *Mycobacterium avium* complex

*Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Соловьева Н. С.* ..... 39

Факторы риска летального исхода от туберкулеза в субъекте с низкой плотностью населения (Камчатском крае)

*Громов А. В., Стерликов С. А., Михайлова Ю. В.* ..... 48

## ОБЗОР

Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции

*Нурурика А. В., Веселова Е. И., Паролина Л. Е., Ловачева О. В.* ..... 56

## COVID-19

- Possibilities to improve the psycho-emotional state of children with respiratory tuberculosis in in-patient settings during the COVID-19 pandemic  
*Sheloumova O. S., Zolotova N. V.* ..... 6

## ORIGINAL ARTICLES

- Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022  
*Aksenova V. A., Sterlikov S. A., Kucheryavaya D. A., Gordina A. V., Pankova Ya. Yu., Vasilyeva I. A.* ..... 13
- Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast  
*Lapshina I. S., Tsybikova E. B., Kotlovskiy M. Yu.* ..... 20
- Screening for tuberculosis infection in children and adolescents by two intracutaneous tests: with tuberculin and tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021  
*Bogorodskaya E. M., Slogotskaya L. V., Shamuratova L. F., Sevostyanova T. A.* ..... 29
- Drug susceptibility of clinical isolates of *Mycobacterium avium* complex  
*Starkova D. A., Zhuravlev V. Yu., Solovieva N. S.* ..... 39
- Risk factors of lethal outcomes of tuberculosis in a region with low population density (Kamchatskiy kray)  
*Gromov A. V., Sterlikov S. A., Mikhaylova Yu. V.* ..... 48

## REVIEW

- Safety of chemotherapy of MDR/XDR-TB patients in high HIV prevalence settings  
*Kukurika A. V., Veselova E. I., Parolina L. E., Lovacheva O. V.* ..... 56



## Возможности нормализации психоэмоционального статуса детей с туберкулезом органов дыхания в стационаре в условиях пандемии COVID-19

О. С. ШЕЛОУМОВА, Н. В. ЗОЛотова

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить изменения показателей психоэмоционального статуса у детей с туберкулезом органов дыхания (ТОД) в стационаре после психокоррекции с применением релаксационных техник, техник осознанности (майндфулнесс) и телефонного консультирования.

**Материалы и методы.** В исследование включены 64 ребенка с ТОД в возрасте 6-13 лет, разделенные на 2 группы: обследованные до начала пандемии COVID-19 (январь 2019 г. – февраль 2020 г.) ( $n = 30$ ) и обследованные во время пандемии COVID-19 (март 2020 г. – февраль 2022 г.) ( $n = 34$ ). В этих группах изучены уровни нервно-психической напряженности, тревоги и эмоционального возбуждения у детей. Также представлены данные сравнительной оценки изменения показателей психоэмоционального статуса в группе детей, обследованных во время пандемии, после 2 мес. психокоррекционной работы.

**Результаты.** У детей, поступивших в стационар во время пандемии COVID-19, достоверно чаще выявлялись отклонения от нормы показателей психоэмоционального статуса по сравнению с детьми, госпитализированными до начала пандемии COVID-19. После 2 мес. психокоррекционной работы с применением релаксационных техник, майндфулнесс и телефонного консультирования у большинства детей отмечалась нормализация показателей психоэмоционального статуса.

**Ключевые слова:** психологическое сопровождение, пандемия COVID-19, дети, туберкулез органов дыхания

**Для цитирования:** Шелоумова О. С., Золотова Н. В. Возможности нормализации психоэмоционального статуса детей с туберкулезом органов дыхания в стационаре в условиях пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-6-12>

## Possibilities to Improve the Psycho-Emotional State of Children with Respiratory Tuberculosis in In-Patient Settings during the COVID-19 Pandemic

O. S. SHELOUMOVA, N. V. ZOLOTOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate changes in parameters of psycho-emotional state in children with respiratory tuberculosis (RTB) in in-patient settings after psychological management using relaxation and mindfulness practices and telephone counseling.

**Subjects and Methods.** 64 children ill with respiratory tuberculosis aged 6-13 years old were enrolled in the study and divided into 2 groups: those examined before the start of the COVID-19 pandemic (January 2019 – February 2020) ( $n = 30$ ) and those examined during the COVID-19 pandemic (March 2020 – February 2022) ( $n = 34$ ). In the groups, the levels of emotional tension, anxiety and excitement in children were studied. The article also presents comparative assessment of changes in the parameters of psycho-emotional state in the group of children examined during the pandemic and after 2 months of psychological management.

**Results.** Children admitted to the hospital during the COVID-19 pandemic were significantly more likely to have abnormal parameters of psychoemotional state versus children hospitalized before the start of the COVID-19 pandemic. After 2 months of psychological management using relaxation and mindfulness practices and telephone counseling, most children demonstrated improvement of their psycho-emotional state parameters.

**Key words:** psychological support, COVID-19 pandemic, children, respiratory tuberculosis

**For citations:** Sheloumova O. S., Zolotova N. V. Possibilities to improve the psycho-emotional state of children with respiratory tuberculosis in in-patient settings during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 6-12 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-6-12>

Для корреспонденции:

Шелоумова Оксана Сергеевна

E-mail: oksanasheloumova@yandex.ru

Correspondence:

Oksana S. Sheloumova

Email: oksanasheloumova@yandex.ru

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стала не только причиной чрезвычайной ситуации международного значения в области общественного физического здоровья, но и оказала негативное влияние на психическое здоровье населения. Несмотря на то что дети и подростки не входили в группу риска по тяжелому течению COVID-19,

данные проведенных исследований указывали на наличие множества угроз их психическому здоровью, связанных с пандемией и последующими ограничениями [13, 17]. Было показано, что дети и подростки испытывали высокий уровень тревоги, депрессии, ряд других психопатологических симптомов во время вынужденной изоляции и после ее

окончания. Выраженность этих расстройств могла усиливаться по мере увеличения срока изоляции [6, 7, 12]. Также было отмечено, что тяжесть симптомов эмоциональных и поведенческих расстройств коррелировала с возрастом: во время изоляции дети более младшего возраста демонстрировали худшее поведенческое и эмоциональное функционирование и больше симптомов эмоциональных расстройств, чем подростки [14].

В наиболее уязвимом положении оказались дети, проходившие стационарное лечение во время действия противоэпидемических ограничений [1]. Во время пандемии COVID-19, помимо оторванности от дома и привычной обстановки, они столкнулись с невозможностью видеться с близкими из-за отмены посещений, что явилось дополнительным фактором риска психологической дезадаптации. Было показано, что ограничения на посещения в больницах снижали эмоциональную поддержку, способность справляться с трудностями и устойчивость как у детей, так и у их родителей [15]. Это обусловило необходимость поиска дополнительных методов психологического сопровождения детей, проходящих стационарное лечение ТОД в стационаре во время пандемии.

Ряд авторов освещают опыт использования телефона, веб-чатов и электронной почты в оказании психологической помощи детям и подросткам во время пандемии. Отмечаются эффективность данных методов и их преимущества во время изоляции, когда трудно получить доступ к очным услугам и поддержке [3, 4]. Наряду с этим, результаты исследований указывают на эффективность применения майндфулнесс для снижения уровня стресса, тревоги, повышения навыков эмоциональной регуляции у детей с различными соматическими заболеваниями [11, 16, 18]. Данные систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований указывают на то, что онлайн-программы осознанности могут использоваться в качестве дополнительных вмешательств при оказании психологической помощи во время пандемии COVID-19 [19]. Также отмечается эффективность релаксационных техник для уменьшения дистресса, тревоги и депрессии у подростков [8]. В то же время в научных исследованиях и литературе не освещены вопросы включения данных методов в программы психологического сопровождения детей с ТОД в стационаре в период пандемии COVID-19.

Цель исследования: оценить изменения показателей психоэмоционального статуса у детей с ТОД в стационаре после психокоррекции с применением релаксационных техник, майндфулнесс и телефонного консультирования.

### Материалы и методы

В исследование включены 64 ребенка в возрасте 6-13 лет, поступивших на стационарное лече-

ние по поводу ТОД в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»), из них 46 (72%) девочек и 18 (28%) мальчиков. До начала пандемии COVID-19 (январь 2019 г. – февраль 2020 г.) обследовано 30 пациентов, составивших группу А. Во время пандемии COVID-19 (март 2020 г. – февраль 2022 г.) – 34 пациента, составивших группу Б.

На первом этапе исследования проводилось сравнительное изучение уровня нервно-психической напряженности, тревоги и эмоционального возбуждения у детей в группах А и Б. На втором этапе – сравнительная оценка изменения показателей психоэмоционального статуса в группе Б после психокоррекции.

Оценка показателей психоэмоционального статуса детей в группах А и Б проводилась в первую неделю после госпитализации, а также в группе Б повторно через 2 мес. после начала проведения психокоррекционной работы. Использовалась проективная методика – цветовой тест Люшера (ЦТЛ), отличающаяся простотой выполнения, быстротой проведения, доступностью для детей с различным уровнем интеллектуального, речевого и культурного развития, что является особенно актуальным в условиях федерального медицинского учреждения. Среди достоинств данного метода следует отметить возможность проведения многократных повторных тестирований для оценки динамики показателей психоэмоционального статуса. Это возможно благодаря закрытости от пациента психологического содержания методики, что помогает избежать влияния установки обследуемого на результаты диагностики [2].

Методика предусматривает математический анализ цветовых выборов пациентов в соответствии с расчетными формулами. Основным показателем является стандартное отклонение (СО) от аутогенной нормы, определяющее уровень нервно-психической напряженности. В практике психологического сопровождения пациентов младшего детского отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» к отклоняющемуся от нормы уровню нервно-психической напряженности относят показатели СО, равные или превышающие 4 балла. Данному численному значению соответствует средний уровень нервно-психической напряженности, при котором у человека в привычной обстановке, с четким разделением времени отдыха и нагрузки, может сохраняться нормальное психоэмоциональное состояние. В случае госпитализации, когда нагрузка на адаптационные механизмы организма является постоянной и чрезмерной, данное значение СО может свидетельствовать о высоком риске дезадаптации.

В статистическом анализе полученных данных использовался критерий Фишера (угловое преобразование Фишера). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Результаты сравнительного анализа показателей психоэмоционального статуса детей из исследованных групп представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в целом число детей с наличием отклонений по уровню нервно-психической напряженности достоверно преобладало в группе Б по сравнению с группой А (79,4 и 43,3% пациентов соответственно,  $p < 0,01$ ). Так, в группе Б доля детей с повышенным уровнем нервно-психической напряженности почти в 6 раз превышала таковую в группе А (38,2 и 6,6% пациентов соответственно,  $p < 0,01$ ). Нормативный уровень нервно-психической напряженности диагностировался достоверно реже среди пациентов группы Б по сравнению с пациентами группы А (20,6 и 56,7% пациентов соответственно,  $p < 0,01$ ).

Число детей с наличием отклонений по уровню эмоционального возбуждения также достоверно преобладало в группе Б по сравнению с группой А (52,9 и 20,0% пациентов соответственно,  $p < 0,01$ ). При этом в группе Б существенно преобладала доля детей со сниженным уровнем эмоционального возбуждения по сравнению с группой А (35,3 и 3,3% пациентов соответственно,  $p < 0,01$ ). Оптимальный уровень эмоционального возбуждения диагностировался достоверно реже среди пациентов группы Б по сравнению с пациентами группы А (47,1 и 80,0% пациентов соответственно,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, по результатам проведенного исследования, у детей, поступивших в стационар во время пандемии COVID-19 (группа Б), достоверно чаще выявлялись отклонения от нормы ряда показателей психоэмоционального статуса

по сравнению с детьми, госпитализированными до начала пандемии COVID-19 (группа А). Это обусловило необходимость дополнения психокоррекционной программы для детей с ТОД в стационаре, применявшейся в ФГБНУ «ЦНИИТ» до пандемии, релаксационными техниками, майндфулнесс и телефонным консультированием (рис.). Включение данных методов было направлено на расширение возможностей оказания психологической поддержки пациентам. В качестве основного метода психокоррекции у детей как до, так и во время пандемии COVID-19 использовалась когнитивно-поведенческая терапия, подтвердившая свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях [5, 9, 10]. В частности, применялись техники когнитивного реструктурирования, обучения адаптивным копинг-стратегиям и навыкам решения проблем, экспозиционные и поведенческие техники.

Алгоритм определения траектории психологического сопровождения пациентов не отличался от применявшегося до пандемии и основывался на оценке уровня нервно-психической напряженности по ЦТЛ:

1) наличие нормативного уровня нервно-психической напряженности ( $CO < 4$ ) являлось показанием для проведения психопрофилактической работы, направленной на создание условий для оптимальной адаптации к стационару с учетом возрастных и индивидуальных особенностей пациентов, с проведением плановых психодиагностических обследований для своевременного выявления признаков психологической дезадаптации;

2) наличие отклоняющегося от нормы уровня нервно-психической напряженности ( $CO \geq 4$ ) яв-

**Таблица 1. Показатели психоэмоционального статуса пациентов**

**Table 1. Parameters of the psycho-emotional state of patients**

Характеристики	Группа А (n = 30), абс. (%)	Группа Б (n = 34), абс. (%)
Уровень нервно-психической напряженности		
Незначительный (нормативный) 1-3 балла	17 (56,7)	7 (20,6)***
Средний (4 балла)	11 (36,7)	12 (35,3)
Повышенный (5 баллов)	2 (6,6)	13 (38,2)***
Выраженный (6-7 баллов)	0	2 (5,9)
Всего отклонений от нормы по уровню нервно-психической напряженности	13 (43,3)	27 (79,4)***
Уровень эмоционального возбуждения		
Оптимальный (4-5 баллов)	24 (80,0)	16 (47,1)**
Избыточный (6-7 баллов)	5 (16,7)	6 (17,6)
Сниженный (2-3 балла)	1 (3,3)	12 (35,3)***
Всего отклонений от нормы по уровню эмоционального возбуждения	6 (20,0)	18 (52,9)**
Тревога		
Наличие тревоги	20 (66,7)	27 (79,4)
Отсутствие тревоги	10 (33,3)	7 (20,6)

*Примечание:* статистическая значимость между группами А и Б по угловому преобразованию Фишера \* –  $p < 0,05$ ;

\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$



**Рис.** Алгоритм психологического сопровождения детей с ТОД в ФГБНУ «ЦНИИТ»; \* – внедрено во время пандемии COVID-19

**Fig.** Procedure for psychological support of children with respiratory tuberculosis in Central Tuberculosis Research Institute; \* – implemented during the COVID-19 pandemic

лялось показанием для проведения психокоррекционной работы, направленной на нормализацию психоэмоционального статуса пациентов.

После оценки психоэмоционального статуса во время пандемии COVID-19 осуществлялось информирование о возможности телефонного консультирования. Несмотря на то что всем госпитализированным пациентам сообщался телефон медицинского психолога и проводилось разъяснение, какими способами ребенок при необходимости получения психологической поддержки мог связаться со специалистом, за данным видом психологической помощи обращались только пациенты с отклоняющимся от нормы уровнем нервно-психической напряженности. Дети дошкольного возраста использовали для этого голосовые сообщения, школьники чаще прибегали к письменным обращениям, в ряде случаев осуществлялось консультирование по телефону.

Психокоррекционная работа предварялась формированием качественного терапевтического альянса между медицинским психологом и ребенком, основной характеристикой которого являлось установление доверительных рабочих отношений и необходимого уровня контакта. Это достигалось с помощью приемов присоединения и техник активного слушания. Наряду с этим, у ребенка создавалась мотивация на психологическую работу. Для этого проводилась «нормализация» текущего эмоционального состояния ребенка – объяснение того, что в трудной ситуации есте-

ственно испытывать негативные эмоции, информирование о том, что можно научиться управлять ими, демонстрация связи между чувствами, мыслями и поведением.

Далее проводилось обучение ребенка техникам самопомощи (релаксационные техники и майндфулнесс). Выработка навыков использования техник проводилась под руководством медицинского психолога. В дальнейшем ребенку предлагалось самостоятельно закреплять навыки, отмечая возникающие трудности для дальнейшего обсуждения со специалистом. Помимо вышеуказанных приемов психокоррекционной работы, с каждым ребенком проводилось обсуждение характерных для него источников положительных эмоций, например различных приятных занятий и увлечений, выбор тех из них, заниматься которыми было возможно в стационаре. Также проводилось информирование о важности такой активности для аккумуляции положительных эмоций и саморегуляции настроения.

Результаты сравнительной оценки изменения показателей психоэмоционального статуса в группе Б после 2 мес. психокоррекционной работы представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, после 2 мес. психокоррекционной работы наблюдалась положительная динамика характеристик эмоционального статуса пациентов: у подавляющего большинства детей отмечались оптимальный уровень эмоционального возбуждения и редуция тревоги, уровень нерв-

**Таблица 2.** Показатели психоэмоционального статуса пациентов группы Б ( $n = 34$ ) до и после психокоррекции

*Table 2.* Parameters of the psycho-emotional state of patients in Group Б ( $n = 34$ ) before and after psychological management

Характеристики	При поступлении, абс. (%)	После 2 мес. психокоррекционной работы, абс. (%)
<b>Уровень нервно-психической напряженности</b>		
Незначительный (нормативный), 1-3 балла	7 (20,6)	34 (100,0)***
Средний (4 балла)	12 (35,3)	0
Повышенный (5 баллов)	13 (38,2)	0
Выраженный (6-7 баллов)	2 (5,9)	0
Всего отклонений от нормы по уровню нервно-психической напряженности	27 (79,4)	0
<b>Уровень эмоционального возбуждения</b>		
Оптимальный (4-5 баллов)	16 (47,1)	30 (88,3)***
Избыточный (6-7 баллов)	6 (17,6)	1 (2,9)*
Сниженный (2-3 балла)	12 (35,3)	3 (8,8)**
Всего отклонений от нормы по уровню эмоционального возбуждения	18 (52,9)	4 (11,7)***
<b>Тревога</b>		
Наличие тревоги	27 (79,4)	3 (8,8)***
Отсутствие тревоги	7 (20,6)	31 (91,2)***

*Примечание:* статистическая значимость по угловому преобразованию Фишера \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$

но-психической напряженности всех детей снизился до нормативного.

### Заклучение

1. У детей, поступивших в стационар для лечения ТОД во время пандемии COVID-19, чаще выявлялись отклонения от нормы ряда показателей психоэмоционального статуса по сравнению с детьми, госпитализированными до начала пандемии COVID-19. Разница в числе пациентов с наличием

отклонений по уровню нервно-психической напряженности и эмоционального возбуждения была статистически значимой ( $p < 0,01$ ).

2. После 2 мес. психокоррекционной работы с применением релаксационных техник, майндфулнесс и телефонного консультирования отмечалась положительная динамика характеристик эмоционального статуса пациентов. Статистически значимо снизилось число детей с наличием отклонений от нормы по уровню нервно-психической напряженности, эмоционального возбуждения и тревоги ( $p < 0,001$ ).

**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. Курганова Ю. Е., Шербакова А. М., Хохлова А. Ю., Белозерская О. В., Шербаков А. П., Васильева Е. А., Мамина К. Л. Психологическое сопровождение детей, находящихся на длительном лечении в условиях изоляции // Вызовы пандемии COVID-19: психическое здоровье, дистанционное образование, интернет-безопасность: сб. материалов. Т. 1. – М.: Издательство ФГБОУ ВО «МГППУ», 2020. – С. 196-210.
2. Прохоров А. О. Методики диагностики и измерения психических состояний личности. – М.: ПЕР СЭ, 2004. – 176 с.
3. Andersson G. Internet interventions: Past, present and future // *Internet Interventions*. – 2018. – № 12. – P. 181-188. doi: 10.1016/j.invent.2018.03.008.
4. Batchelor S., Stoyanov S., Pirkis J., Kolves K. Use of kids helpline by children and young people in Australia during the COVID-19 pandemic // *J. Adolesc. Health*. – 2021. – Vol. 68, № 6. – P. 1067-1074. doi:10.1016/j.jadohealth.2021.03.015.
5. Butler A. C., Chapman J. E., Forman et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses // *Clin. Psychol. Rev.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 17-31. doi: 10.1016/j.cpr.2005.07.003.
6. Daniunaite I., Truskauskaitė-Kuneviciene I., Thoresen S., Zelviene P., Kazlauskas E. Adolescents amid the COVID-19 pandemic: A prospective study of psychological functioning // *Child Adolesc. Psych. Ment. Health*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 45. doi:10.1186/s13034-021-00397-z.

### REFERENCES

1. Kurtanova Yu.E., Scherbakova A.M., Khokhlova A.Yu., Belozerskaya O.V., Scherbakov A.P., Vasilyeva E.A., Mamina K.L. *Psikhologicheskoye soprovozhdeniye detey, nakhodyashchikhsya na dlitelnom lechenii v usloviyakh izolyatsii. Vyzovy pandemii COVID-19: psikhicheskoye zdorovye, distantsionnoye obrazovaniye, internet-bezopasnost: sb. Materialov.* [Psychological support for children undergoing long-term treatment in isolation. Challenges of the COVID-19 Pandemic: Mental Health, Distance Education, Internet Security. Collection of articles], vol. 1, Moscow, Izdatelstvo FGBOU VO MGPPU Publ., 2020, pp. 196-210. (In Russ.)
2. Prokhorov A.O. *Metodiki diagnostiki i izmereniya psikhicheskikh sostoyaniy lichnosti.* [Methods for diagnosing and measuring the mental states of a person]. Moscow, PER SE Publ., 2004, 176 p.
3. Andersson G. Internet interventions: Past, present and future. *Internet Interventions*, 2018, no. 12, pp. 181-188. doi: 10.1016/j.invent.2018.03.008.
4. Batchelor S., Stoyanov S., Pirkis J., Kolves K. Use of kids helpline by children and young people in Australia during the COVID-19 pandemic. *J. Adolesc. Health*, 2021, vol. 68, no. 6, pp. 1067-1074. doi:10.1016/j.jadohealth.2021.03.015.
5. Butler A.C., Chapman J.E., Forman et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clin. Psychol. Rev.*, 2006, vol. 26, no. 1, pp. 17-31. doi: 10.1016/j.cpr.2005.07.003.

7. Duan L., Shao X., Wang Y., Huang Y., Miao J., Yang X., Zhu G. An investigation of mental health status of children and adolescents in china during the outbreak of COVID-19 // *J. Affect. Disorders.* – 2020. – Vol. 275. P. 112-118. doi:10.1016/j.jad.2020.06.029.
8. Hamdani S. U., Zill-E-Huma, Zafar S. W., Suleman N., Um-Ul-Baneen, Waqas A., Rahman A. Effectiveness of relaxation techniques 'as an active ingredient of psychological interventions' to reduce distress, anxiety and depression in adolescents: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Ment. Health. Syst.* – 2022. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35765083/> (accessed: 14.09.2022).
9. Hofmann S. G., Asnaani A., Vonk I. J. J. et al. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses // *Cogn. Ther. Res.* – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 427-440. doi: 10.1007/s10608-012-9476-1.
10. Hofmann S. G., Smits J. A. J. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J. Clin. Psych.* – 2008. – Vol. 69, № 4. – P. 621-632. doi: 10.4088/jcp.v69n0415.
11. Lack S., Brown R., Kinser P. A. An integrative review of yoga and mindfulness-based approaches for children and adolescents with asthma // *J. Pediatr. Nurs.* – 2020. – Vol. 52. – P. 76-81. doi: 10.1016/j.pedn.2020.03.006.
12. Magson N. R., Freeman J. Y. A., Rapee R. M., Richardson C. E., Oar E. L., Fardouly J. Risk and protective factors for prospective changes in adolescent mental health during the COVID-19 pandemic // *J. Youth Adolesc.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 44-57. doi: 10.1007/s10964-020-01332-9.
13. Marques de Miranda D., da Silva Athanasio B., Sena Oliveira A. C., Simoes-E-Silva A. C. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? // *Int. J. Disaster Risk Reduct.* – 2020. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929399/> (accessed: 14.09.2022).
14. Matalí-Costa J., Camprodon-Rosanas E. COVID-19 lockdown in Spain: Psychological impact is greatest on younger and vulnerable children // *Clin. Child Psychol. Psychiatry.* – 2021. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879715/> (accessed: 14.09.2022).
15. McLoone J., Wakefield C. E., Marshall G. M., Pierce K., Jaffe A., Bye A., Kennedy S. E., Drew D., Lingam R. It's made a really hard situation even more difficult: The impact of COVID-19 on families of children with chronic illness // *PLoS One.* – 2022. [Electronic resource] URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0273622> (accessed: 14.09.2022).
16. Rastogi R. G., Arnold T. L., Borrero-Mejias C., Hastriter E. V., Hickman C., Karnik K. T., Lewis K. S., Little R. D. Non-pharmacologic and mindful-based approaches for pediatric headache disorders: a review // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 78. doi: 10.1007/s11916-021-00993-w.
17. Saddik B., Hussein A., Albanna A., Elbarazi I., Al-Shujairi A., Temsah M., Halwani, R. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on adults and children in the United Arab Emirates: A nationwide cross-sectional study // *BMC Psychiatry.* – 2021. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941119/> (accessed: 14.09.2022).
18. Stritter W., Everding J., Luchte J., Eggert A., Seifert G. Yoga, Meditation and Mindfulness in pediatric oncology – A review of literature // *Complement Ther. Med.* – 2021. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808385/> (accessed: 14.09.2022).
19. Yeun Y.R., Kim S.D. Psychological effects of online-based mindfulness programs during the COVID-19 pandemic: A systematic review of randomized controlled trials // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2022. [Electronic resource] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162646/> (accessed: 14.09.2022).
6. Daniunaite I., Truskauskaitė-Kuneviciene I., Thoresen S., Zelviene P., Kazlauskas E. Adolescents amid the COVID-19 pandemic: A prospective study of psychological functioning. *Child Adolesc. Psych. Ment. Health*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 45. doi:10.1186/s13034-021-00397-z.
7. Duan L., Shao X., Wang Y., Huang Y., Miao J., Yang X., Zhu G. An investigation of mental health status of children and adolescents in china during the outbreak of COVID-19. *J. Affect. Disorders*, 2020, vol. 275, pp. 112-118. doi:10.1016/j.jad.2020.06.029.
8. Hamdani S.U., Zill-E-Huma, Zafar S.W., Suleman N., Um-Ul-Baneen, Waqas A., Rahman A. Effectiveness of relaxation techniques 'as an active ingredient of psychological interventions' to reduce distress, anxiety and depression in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Ment. Health, Syst.* 2022. Epub, Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35765083/> (Accessed: 14.09.2022).
9. Hofmann S.G., Asnaani A., Vonk I.J.J. et al. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cogn. Ther. Res.*, 2012, vol. 36, no. 5, pp. 427-440. doi: 10.1007/s10608-012-9476-1.
10. Hofmann S.G., Smits J.A.J. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J. Clin. Psych.*, 2008, vol. 69, no. 4, pp. 621-632. doi: 10.4088/jcp.v69n0415.
11. Lack S., Brown R., Kinser P.A. An integrative review of yoga and mindfulness-based approaches for children and adolescents with asthma. *J. Pediatr. Nurs.*, 2020, vol. 52, pp. 76-81. doi: 10.1016/j.pedn.2020.03.006.
12. Magson N.R., Freeman J.Y.A., Rapee R.M., Richardson C.E., Oar E.L., Fardouly J. Risk and protective factors for prospective changes in adolescent mental health during the COVID-19 pandemic. *J. Youth Adolesc.*, 2021, vol. 50, no. 1, pp. 44-57. doi: 10.1007/s10964-020-01332-9.
13. Marques de Miranda D., da Silva Athanasio B., Sena Oliveira A.C., Simoes-E-Silva A.C. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *Int. J. Disaster Risk Reduct.*, 2020. Epub, Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929399/> (Accessed: 14.09.2022).
14. Matalí-Costa J., Camprodon-Rosanas E. COVID-19 lockdown in Spain: Psychological impact is greatest on younger and vulnerable children. *Clin. Child Psychol. Psychiatry*, 2021, Epub, Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879715/> (Accessed: 14.09.2022).
15. McLoone J., Wakefield C.E., Marshall G.M., Pierce K., Jaffe A., Bye A., Kennedy S.E., Drew D., Lingam R. It's made a really hard situation even more difficult: The impact of COVID-19 on families of children with chronic illness. *PLoS One*, 2022. Epub. Available: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0273622> (Accessed: 14.09.2022).
16. Rastogi R.G., Arnold T.L., Borrero-Mejias C., Hastriter E.V., Hickman C., Karnik K.T., Lewis K.S., Little R.D. Non-pharmacologic and mindful-based approaches for pediatric headache disorders: a review. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2021, vol. 25, no. 12, pp. 78. doi: 10.1007/s11916-021-00993-w.
17. Saddik B., Hussein A., Albanna A., Elbarazi I., Al-Shujairi A., Temsah M., Halwani, R. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on adults and children in the United Arab Emirates: A nationwide cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 2021, Epub. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941119/> (Accessed: 14.09.2022).
18. Stritter W., Everding J., Luchte J., Eggert A., Seifert G. Yoga, Meditation and Mindfulness in pediatric oncology – A review of literature. *Complement Ther. Med.*, 2021, Epub. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808385/> (Accessed: 14.09.2022).
19. Yeun Y.R., Kim S.D. Psychological effects of online-based mindfulness programs during the COVID-19 pandemic: A systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Environ Res. Public Health*, 2022. Epub, Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162646/> (Accessed: 14.09.2022).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

**Шеломова Оксана Сергеевна**

научный сотрудник лаборатории изучения психологических проблем туберкулеза.

E-mail: [oksanasheloumova@yandex.ru](mailto:oksanasheloumova@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-2253>

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya,  
Moscow, 107564.

**Oksana S. Sheloumova**

Researcher of Laboratory for Study of Psychological Problems Associated with Tuberculosis.

Email: [oksanasheloumova@yandex.ru](mailto:oksanasheloumova@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2323-2253>

**Золотова Наталья Владимировна**

*старший научный сотрудник, заведующая лабораторией  
изучения психологических проблем туберкулеза.*

*Тел.: 8 (499) 785-91-54.*

*E-mail: zolotova\_n@mail.ru*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4394>*

**Natalya V. Zolotova**

*Senior Researcher, Head of Laboratory for Study  
of Psychological Problems Associated with Tuberculosis.*

*Phone: +7 (499) 785-91-54.*

*Email: zolotova\_n@mail.ru*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0048-4394>*

Поступила 14.08.2022

Submitted as of 14.08.2022



## Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г.

В. А. АКСЕНОВА<sup>1,3</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>1,2</sup>, Д. А. КУЧЕРЯВАЯ<sup>2</sup>, А. В. ГОРДИНА<sup>1</sup>, Я. Ю. ПАНКОВА<sup>2</sup>,  
И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», Москва, РФ

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

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализированы динамика эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и влияющие на нее факторы. Изучены сведения статистических форм мониторинга туберкулеза и данные оперативного мониторинга за максимально доступный период. Установлено, что в 2021 г. произошел рост заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет, который был статистически значимым ( $p < 0,05$ ) в группе 7-14 лет (с 5,6 до 6,3 на 100 000 детей 7-14 лет), что может быть связано с пандемией COVID-19: повышение эпидемической опасности источников туберкулезной инфекции и увеличение экспозиции их воздействия на детей, прежде всего школьного возраста, которые были переведены на дистанционное обучение. Рост заболеваемости туберкулезом детей, находящихся в контакте с больными туберкулезом, с 143,8 до 183,0 на 100 000 контактных детей может быть дополнительно обусловлен снижением возможности разобщения контактов путем госпитализации детей в туберкулезные санатории. Ожидается ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу у детей из-за выросшей миграции населения из страны с неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу – Украины. Продолжилось снижение смертности детей от туберкулеза; предпосылок для его роста в 2022 г. нет.

**Ключевые слова:** туберкулез у детей, эпидемиология туберкулеза, прогноз эпидемической ситуации по туберкулезу

**Для цитирования:** Аксенова В. А., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Гордина А. В., Панкова Я. Ю., Васильева И. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 13-19. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>

## Tuberculosis Situation in Children in 2021 and the Prospects of its Change in 2022

V. A. AKSENOVA<sup>1,3</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>1,2</sup>, D. A. KUCHERYAVAYA<sup>2</sup>, A. V. GORDINA<sup>1</sup>, YA. YU. PANKOVA<sup>2</sup>,  
I. A. VASILYEVA<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

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

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article analyzes changes in the epidemic tuberculosis situation in children and factors influencing it. Data from tuberculosis statistical surveillance forms and on-line monitoring data for the biggest available period were studied. It was found that in 2021, tuberculosis incidence increased in children of 0-14 years old, and this increase was statistically significant ( $p < 0.05$ ) in the group of children of 7-14 years old (from 5.6 to 6.3 per 100,000 children of 7-14 years old), which may be related to the COVID-19 pandemic: increased epidemic risk of tuberculosis infection sources and increased exposure of children primarily of school age, who were switched to distant learning.

The increase in tuberculosis incidence among children exposed to tuberculosis patients from 143.8 to 183.0 per 100,000 exposed children may be further attributed to decreased dissociating of contacts by hospitalizing children to tuberculosis sanatoria. The epidemic tuberculosis situation in children is expected to deteriorate due to increased migration from the country with an unfavorable tuberculosis situation, i.e. Ukraine. Tuberculosis mortality in children continued to decline; there were no signs that it would increase in 2022.

**Key words:** tuberculosis in children, epidemiology of tuberculosis, prognosis of the epidemic tuberculosis situation

**For citations:** Aksenova V. A., Sterlikov S. A., Kucheryavaya D. A., Gordina A. V., Pankova Ya. Yu., Vasilyeva I. A. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 13-19 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>

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

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

Изучение эпидемиологии туберкулеза у детей способствует объективной оценке эпидемической ситуации по туберкулезу в целом, поскольку туберкулез у детей чаще всего развивается в результате

первичного заражения, при непосредственном контакте с источником туберкулезной инфекции [10]. При этом важными факторами, влияющими на восприимчивость организма к туберкулезной инфек-

ции, являются характер и продолжительность контакта с источником туберкулезной инфекции [5].

В последнее время российская фтизиатрия столкнулась с рядом вызовов, потенциально оказывающих существенное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу.

Первым из этих вызовов стала пандемия COVID-19, которая пришла в Российскую Федерацию в марте 2020 г. Многие специалисты отмечали угрозу пандемии для системы оказания противотуберкулезной помощи детям, что связано с несвоевременным выявлением больных туберкулезом детей [12, 13]. В РФ по итогам 2020 г. отмечались: снижение числа детей, взятых на диспансерное наблюдение по поводу контакта с больным туберкулезом; снижение охвата химио-профилактикой туберкулеза подлежащих лиц; снижение охвата детей мероприятиями по иммунодиагностике и флюорографии; увеличение числа детей с впервые выявленными остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза; снижение госпитализаций в туберкулезные стационары и санатории [6].

Вторым из вызовов явился увеличенный приток мигрантов с Украины начиная с 2021 г. По состоянию на 9 сентября 2022 г. число беженцев с Украины достигло уже 4 млн человек, причем 628 тыс. из них – дети (ТАСС со ссылкой на силовые структуры) [7]. При этом эпидемическая ситуация по туберкулезу на Украине более неблагоприятная по сравнению с Российской Федерацией [8], что может серьезно повлиять на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации и делает необходимым анализ не только форм еже-

годного статистического наблюдения, но также и оперативного мониторинга.

Цель исследования: оценить динамику эпидемической ситуации по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее развития в 2022 г.

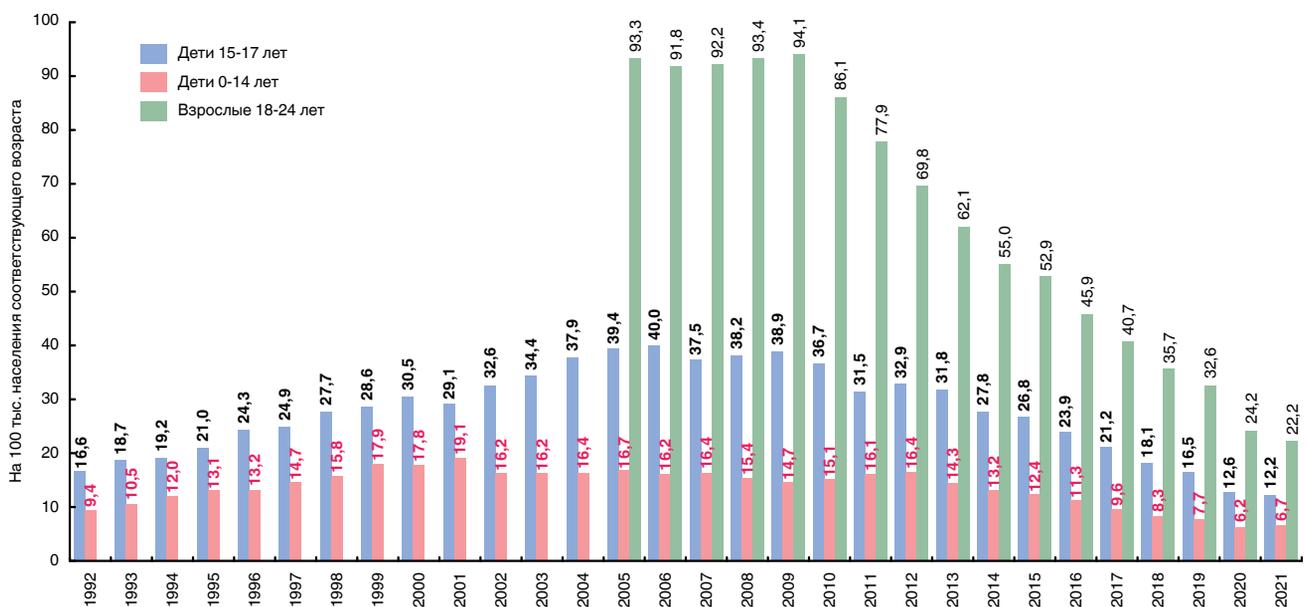
## Материалы и методы

Анализировали сведения форм Федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (далее ф. № 8), № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее ф. № 33) в целом по Российской Федерации и по субъектам Российской Федерации за максимально доступный период времени (с 1992 по 2021 г.), а также данные оперативного мониторинга в соответствии с формами, регламентированными Приказом Минздрава России от 05.02.2010 № 61 «О порядке организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным туберкулезом». Методики расчета показателей изложены в публикациях [1, 6, 9].

При оценке динамики показателей рассчитывали 95%-ные доверительные интервалы (метод углового преобразования Фишера), вероятность отклонения нулевой гипотезы об отсутствии динамики показателей ( $p$ ).

## Результаты и обсуждение

Динамика показателя заболеваемости детей 0-14, 15-17 лет, а также молодых (18-24 года) взрослых показана на рис. 1.



**Рис. 1.** Динамика показателя заболеваемости туберкулезом детей 0-14, 15-17 лет, а также молодых взрослых в возрасте 18-24 лет в целом по Российской Федерации (источник: ф. № 8)

**Fig. 1.** Changes in tuberculosis incidence among children aged 0-14, 15-17 years, and young adults aged 18-24 years in the Russian Federation as a whole (Source: Form no. 8)

При анализе возрастной динамики установлено следующее:

- раньше всего (начиная с 2002 г.) наступила стабилизация показателя заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет;
- снижение заболеваемости туберкулезом детей 15-17 лет и молодых взрослых в возрасте 18-24 лет началось синхронно (2011 г.), однако темп снижения заболеваемости туберкулезом молодых взрослых был выше. Устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет началось позже (2013 г.); это может быть связано с внедрением компьютерной томографии для уточнения диагноза и тестов с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при проведении профилактических осмотров;
- в 2021 г. продолжилось снижение заболеваемости туберкулезом молодых взрослых ( $p < 0,05$ ), в то время как заболеваемость детей 15-17 лет изменилась статистически малозначимо ( $p > 0,05$ ), а заболеваемость детей 0-14 лет выросла ( $p < 0,05$ );
- отмечается уменьшение различий в показателях заболеваемости туберкулезом детей 0-14, 15-17 лет и молодых взрослых. Эта тенденция проявляется и далее при анализе заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет (рис. 2).

В течение наблюдаемого периода отмечалось ускоренное снижение заболеваемости туберкулезом детей 5-6 лет. Это привело к сокращению различий по заболеваемости туберкулезом среди детей разных возрастных групп. В 2021 г. отмечался статистически значимый рост показателя заболеваемости туберкулезом детей 7-14 лет. Это может быть обусловлено ростом продолжительности и интенсивности контакта детей этого возраста с больными туберкулезом:

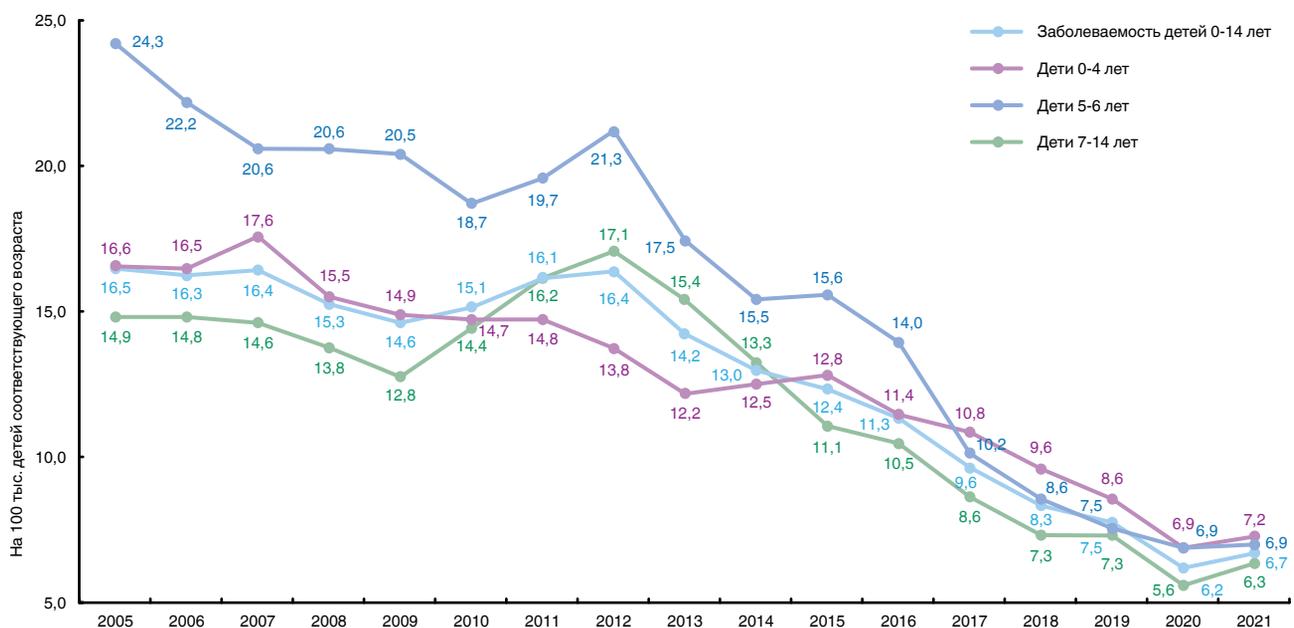
1) в связи с ростом доли больных туберкулезом с бактериовыделением, а также с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [2], т. е. увеличением его эпидемической опасности;

2) увеличением продолжительности контакта вследствие перехода детей школьного возраста на дистанционный режим обучения [11], уменьшением возможности разобщения контакта вследствие сокращения госпитализации детей из групп риска в туберкулезные санатории [6].

Для проверки данной гипотезы была проанализирована заболеваемость туберкулезом детей из контакта с больным туберкулезом (IVA группа диспансерного наблюдения – ГДН) (рис. 3).

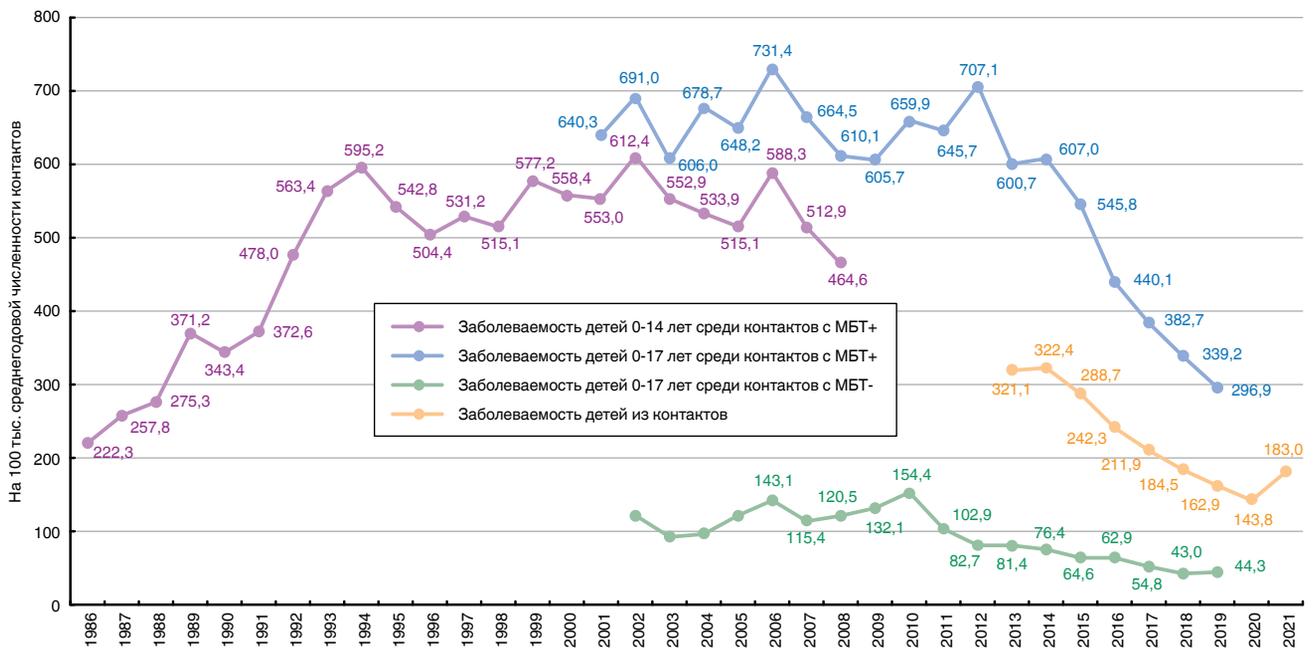
При рассмотрении динамики заболеваемости зафиксирован рост в 2021 г. заболеваемости детей 0-17 лет из IVA ГДН. Подобный рост наблюдался в 1987 г. и был предвестником ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу [9]. Можно провести определенные параллели современной ситуации, когда выявление больных туберкулезом ухудшилось в результате снижения охвата взрослого населения профилактическими осмотрами на туберкулез [6], с ситуацией 2007 г., когда ухудшилось выявление взрослых больных туберкулезом в результате массовой радиофобии после аварии на Чернобыльской АЭС [4]. Определенное влияние оказало снижение возможностей по изоляции детей из контакта с больными туберкулезом в детских туберкулезных санаториях [6].

В связи с внедрением новых групп диспансерного наблюдения в соответствии с Приказом Минздрава России № 127н от 13.03.2019 г. «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или нахо-



**Рис. 2.** Динамика показателя заболеваемости туберкулезом детей различных возрастных групп в целом по Российской Федерации в 2005-2021 гг.

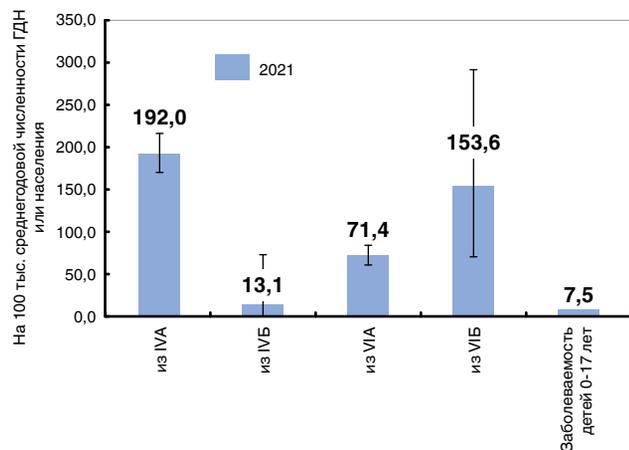
**Fig. 2.** Changes in tuberculosis incidence among children of different age groups in the Russian Federation in 2005-2021



**Рис. 3.** Заболеваемость детей из контакта с больными туберкулезом, РСФСР и Российская Федерация, 1986-2021 гг., ф. № 33. За рассматриваемый период несколько раз (в 2002, 2009 и 2020 г.) менялась система учета детей из IV ГДУ, поэтому существуют разрывы в данных

**Fig. 3.** Incidence in children exposed to tuberculosis patients, RSFSR and the Russian Federation, 1986-2021, Form no. 33. During the period under review, the registration system of children from Group IV of dispensary follow-up changed several times (in 2002, 2009, and 2020), so there were gaps in the data

дившимися в контакте с источником туберкулеза, а также с лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза», нами также было проведено изучение заболеваемости детей 0-17 лет, наблюдающихся в обновленных группах риска по заболеванию туберкулезом (рис. 4).



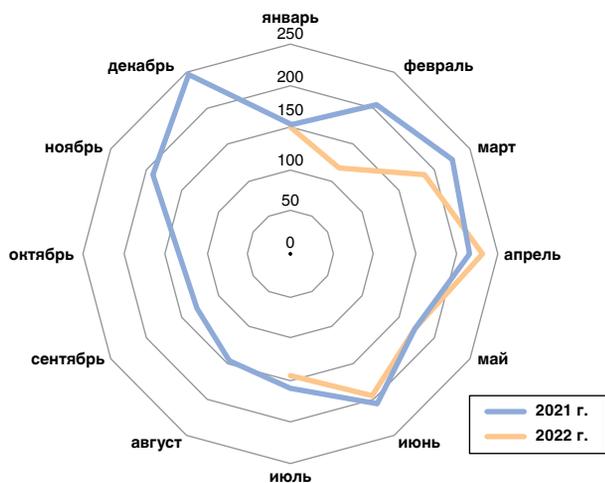
**Рис. 4.** Заболеваемость детей 0-17 лет из групп риска по заболеванию туберкулезом, регламентированных Приказом Минздрава России № 127н от 13.03.2019 г., Российская Федерация, 2021 г.

**Fig. 4.** Incidence in children of 0-17 years old from tuberculosis risk groups regulated by Edict no. 127n by the Ministry of Health of Russia as of March 13, 2019, Russian Federation, 2021

Наиболее высокой была заболеваемость среди детей из контакта с больным туберкулезом (IVA ГДН) и у детей с впервые выявленными остаточными изменениями после спонтанно излеченного туберкулеза (VIБ ГДН). У детей с проявлениями туберкулезной инфекции, выявленными методами иммунодиагностики (VIA ГДН), заболеваемость почти в 10 раз выше, чем среди всех детей. Что касается детей из контакта с больными туберкулезом сельскохозяйственными животными, то риск заболевания туберкулезом у них не отличался статистически значимо от всех детей в возрасте от 0 до 17 лет ( $p > 0,05$ ).

Современная система статистического наблюдения, включая данные оперативного мониторинга, позволяет оперативно отслеживать регистрацию больных туберкулезом детей и сопоставлять их с прошлогодними данными за аналогичный период. Это позволяет оперативно регистрировать изменения эпидемической ситуации по туберкулезу. Динамика числа заболевших туберкулезом детей 0-14 лет представлена на рис. 5.

В целом за период с января по июль 2022 г. было впервые выявлено 1 200 больных туберкулезом детей 0-14 лет (за аналогичный период предыдущего года – 1 341 ребенок). Снижение числа впервые выявленных больных туберкулезом детей по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года составило 10,5%. Однако следует отметить, что данное снижение отмечалось за счет снижения



**Рис. 5.** Динамика числа впервые выявленных больных туберкулезом детей с января по июль 2022 г. по сравнению с аналогичным периодом 2021 г. Данные оперативного мониторинга

**Fig. 5.** Changes in the number of new pediatric tuberculosis cases from January to July 2022 versus the same period in 2021. Routine monitoring data

числа зарегистрированных больных туберкулезом детей в феврале и марте 2022 г. В апреле-июле 2022 г. число впервые выявленных больных туберкулезом детей не отличалось существенно от прошлогоднего. В Российскую Федерацию с Украины в качестве беженцев прибыло 628 тыс. детей [3], при значении показателя заболеваемости детей 0-14 лет на Украине 7,4 (в РФ – 6,7) на 100 000 детей 0-14 лет. Даже если не учитывать более высокую заболеваемость туберкулезом детей 15-17 лет и более низкие пока-

затели активного выявления больных туберкулезом детей на Украине, это обеспечит регистрацию за предстоящее полугодие дополнительно как минимум 23 детей. Если же учитывать наличие беженцев, не обследованных на наличие туберкулеза, а также больных туберкулезом детей, не выявленных на Украине, количество впервые выявленных больных туберкулезом детей среди мигрантов после проведения среди них ежегодного планового профилактического осмотра в России может вырасти в несколько раз.

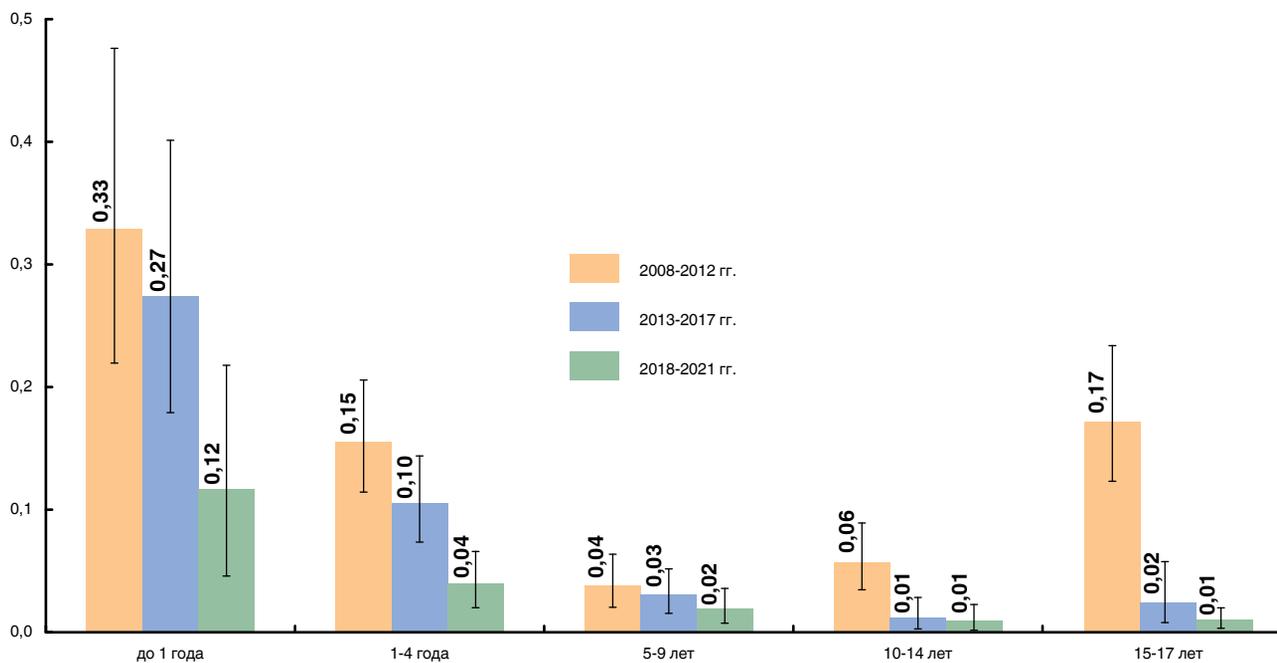
Показатель смертности от туберкулеза детей продолжил снижаться (рис. 6).

Наиболее высокая смертность от туберкулеза детей в возрасте до года, которая, по-видимому, обусловлена отсутствием вакцинации БЦЖ при рождении или наличием в близком окружении ребенка невыявленного источника туберкулезной инфекции и заражением ребенка до выработки у него поствакцинального иммунитета. Смертность от туберкулеза детей прочих возрастных групп статистически значимо не отличается.

По данным оперативного мониторинга, за период с января по июль 2022 г. от туберкулеза умер 1 ребенок, в то время как за аналогичный период предыдущего года от туберкулеза умерло 3 ребенка. Таким образом, рост показателя смертности от туберкулеза детей не ожидается.

### Заклучение

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в 2021 г. и первой половине 2022 г. стабильна. Настораживает небольшой, однако статистически значимый рост



**Рис. 6.** Смертность от туберкулеза детей разного возраста в пятилетние периоды: 2008-2012 гг., 2013-2017 гг. и четырехлетний период 2018-2021 гг.

**Fig. 6.** Tuberculosis mortality in children of different ages over five-year periods: 2008-2012, 2013-2017, and the four-year period of 2018-2021

заболеваемости туберкулезом детей 7-14 лет, связанный прежде всего с увеличением эпидемической опасности и продолжительности контакта с больными туберкулезом взрослыми во время пандемии COVID-19. Необходимо как можно быстрее обследовать на туберкулез всех детей, прибывших с Украины.

Для предупреждения заболевания детей из контактов необходимо развивать сеть туберкулезных

санаторно-курортных учреждений для разобщения контактов и проведения контролируемой химио-профилактики. Для детей из IV и VI ГДН необходимо проведение общеукрепляющих мероприятий (что возможно также в условиях санатория общего профиля) для предотвращения перехода латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез.

**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., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
2. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туб. и болезни легких. – 2022. – № 3. – С. 6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
3. В Россию прибыли свыше 2,2 млн беженцев с Украины и из Донбасса. Available at: <https://iz.ru/1357503/2022-06-30/v-rossiiu-pribyli-svyshe-22-mln-bezhentcev-s-ukrainy-i-iz-donbassa>.
4. Приймак А. А., Кучеров А. Л., Дукарский Б. Г., Черний А. Н. Состояние и перспективы профилактической флюорографии в РСФСР // Пробл. туб. – 1991. – № 9. – С. 11-14.
5. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. – М.: Весть Мир, 2001. – 192 с.
6. Русакова Л. И., Кучерявая Д. А., Стерликов С. А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 2. – С. 553-577. DOI: 10.24412/2312-2935-2021-2-553-577.
7. Свыше 4 млн беженцев прибыли в РФ с начала СВО с территорий Донбасса и Украины. Available at: <https://argumenti.ru/world/2022/09/788599>.
8. Ступак В. С., Михайлова Ю. В., Аверьянова Е. Л., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитам в России и на Украине // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 4. – С. 298-315. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-4-298-315.
9. Шилова М. В. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу. – Методические рекомендации. М., 2007. – 56 с.
10. Штефко В. Г. Туберкулез легких и конституция. – Москва, Ленинград: Гос. мед. изд-во, 1930. – 92 с.
11. Эпидемия коронавируса: воздействие на сферу образования. – М.: Счетная палата Российской Федерации, 2020. – 12 с.
12. Buonsenso D., Iodicec F., Bialad J. S., Golettie D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone // *Pulmonology*, 2020. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.013.
13. Togun T., Kampmann B., Stoker N. G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2020. – № 21. DOI: 10.1186/s12941-020-00363-1.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

#### REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
2. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
3. *V Rossiiu pribyli svyshe 2,2 mln bezhentsev s Ukrainy i iz Donbassa*. [More than 2.2 million refugees from Ukraine and Donbas arrived in Russia]. Available at: <https://iz.ru/1357503/2022-06-30/v-rossiiu-pribyli-svyshe-22-mln-bezhentcev-s-ukrainy-i-iz-donbassa>.
4. Pryimak A.A., Kucherov A.L., Dukarsky B.G., Cherniy A.N. Status and prospects of preventive fluorography in the RSFSR. *Probl. Tub.*, 1991, no. 9, pp. 11-14. (In Russ.)
5. Rider G.L. *Epidemiologicheskie osnovy borby s tuberkulezom*. [Epidemiological basics of tuberculosis control]. Moscow, Vest Mir Publ., 2001, 192 p.
6. Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the system of tuberculosis care in the Russian Federation. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2021, no. 2, pp. 553-577. (In Russ.) doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-553-577.
7. *Svyshe 4 mln bezhentsev pribyli v RF s nachala SVO s territoriy Donbassa i Ukrainy*. [Over 4 million refugees have arrived in the Russian Federation since the beginning of the SMO from Donbas and Ukraine]. Available at: <https://argumenti.ru/world/2022/09/788599>.
8. Stupak V.S., Mikhaylova Yu.V., Averyanova E.L., Sterlikov S.A. Epidemic situation on tuberculosis, HIV and viral hepatitis in Russia and Ukraine. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2022, no. 4, pp. 298-315. (In Russ.) doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-298-315.
9. Shilova M.V. *Metodika analiza epidemiologicheskoy situatsii po tuberkulezu: metodicheskiye rekomendatsii*. [Methods of analysis for tuberculosis epidemic situation. Guidelines], Moscow, 2007, 56 p.
10. Shtefko V.G. *Tuberkulez legkikh i konstitutsiya*. [Pulmonary tuberculosis and body type]. Moscow, Leningrad, Gos. Med. Izd-vo Publ., 1930, 92 p.
11. *Epidemiya koronavirusa: vozdeystviye na sferu obrazovaniya*. [Coronavirus epidemic: impact on education]. Moscow, Schetnaya Palata Rossiyskoy Federatsii Publ., 2020, 12 p.
12. Buonsenso D., Iodicec F., Bialad J.S., Golettie D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone. *Pulmonology*, 2020. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.013.
13. Togun T., Kampmann B., Stoker N.G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2020, no. 21. doi: 10.1186/s12941-020-00363-1.

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Аксенова Валентина Александровна**

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

**Стерликов Сергей Александрович**

доктор медицинских наук,  
заведующий отделом эпидемиологии и мониторинга  
туберкулеза и ВИЧ-инфекции.  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN-код: 8672-4853

**Гордина Александра Вадимовна**

научный сотрудник отдела детско-подросткового  
туберкулеза.  
E-mail: gordina.al@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9990-8187  
SPIN-код: 8524-8750

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
заведующая кафедрой фтизиатрии ЛФ.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7.  
Тел.: + 7 (495) 6311515, доб. 1001.  
E-mail: nmrc@nmrc.ru  
ORCID 0000-0002-0637-7955

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

**Кучерявая Дарья Александровна**

главный специалист отдела статистики.  
E-mail: koekoedaria@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5771-3701  
SPIN-код: 5991-0098

**Панкова Яна Юрьевна**

старший научный сотрудник отдела общественного  
здоровья и демографии.  
E-mail: pankovaya@mednet.ru  
ORCID: 0000-0003-3461-226X

**Valentina A. Aksenova**

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

**Sergey A. Sterlikov**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Department for Tuberculosis  
and HIV Epidemiology and Monitoring.  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN-code: 8672-4853

**Aleksandra V. Gordina**

Researcher of Tuberculosis Children and Adolescents  
Department.  
Email: gordina.al@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9990-8187  
SPIN-code: 8524-8750

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Pirogov Russian National Research Medical University,  
Head of Phthisiology Department,  
General Medicine Faculty.  
1, Bd. 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.  
Phone: + 7 (495) 6311515, ext. 1001.  
Email: nmrc@nmrc.ru  
ORCID 0000-0002-0637-7955

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

**Darya A. Kucheryavaya**

Chief Specialist of Statistics Department.  
Email: koekoedaria@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5771-3701  
SPIN-code: 5991-0098

**Yana Yu. Pankova**

Senior Researcher of Health  
and Demography Department.  
Email: pankovaya@mednet.ru  
ORCID: 0000-0003-3461-226X

Поступила 15.10.2022

Submitted 15.10.2022



## Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области

И. С. ЛАПШИНА<sup>1</sup>, Э. Б. ЦЫБИКОВА<sup>2</sup>, М. Ю. КОТЛОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского», г. Калуга, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определение групп риска заболевания туберкулезом (ТБ) среди взрослого населения в Калужской области.

**Материалы и методы:** сведения из форм федерального статистического наблюдения № 8, 33, 12, 36 и 37 за 2015-2021 гг., данные Росстата о численности населения Калужской области. Для анализа данных использован критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона.

**Результаты.** Определены 8 групп повышенного риска заболевания ТБ среди взрослого населения: «лица с ВИЧ-инфекцией»; «лица из контакта с больными ТБ с бактериовыделением»; «лица с наркотической зависимостью»; «лица из учреждений Федеральной службы исполнения наказаний»; «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет», «лица БОМЖ»; «мигранты»; «лица с алкогольной зависимостью». Анализ факторов, оказывающих негативное влияние на течение ТБ органов дыхания, показал, что наибольший риск развития тяжелого течения болезни был зарегистрирован только в группах повышенного риска заболевания ТБ: «лица с ВИЧ-инфекцией», «лица с наркотической зависимостью»; «лица с алкогольной зависимостью»; «лица БОМЖ»; «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет»; «лица, находившиеся в контакте с больными ТБ с МБТ+».

**Ключевые слова:** туберкулез, группы риска заболевания туберкулезом, пациенты с ВИЧ-инфекцией, бездомные, мигранты, лица с наркотической и алкогольной зависимостью

**Для цитирования:** Лапшина И. С., Цыбикова Э. Б., Котловский М. Ю. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 20-28. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>

## Groups at High Risk of Developing Respiratory Tuberculosis among Adult Population of Kaluga Oblast

I. S. LAPSHINA<sup>1</sup>, E. B. TSYBIKOVA<sup>2</sup>, M. YU. KOTLOVSKIY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kaluga State University Named after K. E. Tsiolkovski, Kaluga, Russia

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to determine groups at high risk of developing tuberculosis (TB) among adult population of Kaluga Oblast.

**Subjects and Methods:** data from Federal Statistical Surveillance Forms no. 8, 33, 12, 36, and 37 for 2015-2021, Rosstat data on the population of Kaluga Oblast. Pearson's chi-square test ( $\chi^2$ ) was used for data analysis.

**Results.** Among adult population, 8 groups facing the high risk of developing tuberculosis have been identified: HIV-positive individuals, people exposes to tuberculosis patients with a positive result of sputum testing, drug users, inmates staying in institutions of the Federal Penitentiary Service, individuals not screened for  $\geq 2$  years, homeless, migrants, and persons with alcohol addiction. According to results of analysis of factors that had a negative impact on the course of respiratory tuberculosis, the highest risk of developing a severe course was registered only in groups at advanced risk of tuberculosis: HIV-positive individuals, drug users, persons with alcohol addiction, homeless, individuals not screened for  $\geq 2$  years, and people exposes to tuberculosis patients with a positive result of sputum testing.

**Key words:** tuberculosis, tuberculosis risk groups, HIV patients, homeless people, migrants, people with drug and alcohol addiction

**For citations:** Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 20-28 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>

Для корреспонденции:

Цыбикова Эржени Батожагаловна  
E-mail: [erzheny2014@yandex.ru](mailto:erzheny2014@yandex.ru)

Correspondence:

Erzheni B. Tsybikova  
Email: [erzheny2014@yandex.ru](mailto:erzheny2014@yandex.ru)

В настоящее время в России эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) значительно улучшилась, и в некоторых субъектах Российской Федерации (РФ) она стала оцениваться как благополучная [8]. В Калужской области за последние 12 лет заболеваемость ТБ снизилась в 2,7 раза – с 72,3 до 26,5

на 100 тыс. населения, а заболеваемость ТБ органов дыхания (ТОД) среди взрослых в 2,8 раза – с 64,8 до 23,1 на 100 тыс. населения. Данные позитивные изменения происходили на фоне высокого охвата взрослого населения профилактическими осмотрами, направленными на раннее выявление ТБ (скри-

нинг), доля которого в 2021 г. составляла 69,8% от общей численности населения области. Вместе с тем общеизвестно, что при улучшении эпидемической ситуации по ТБ эффективность скрининга снижается, поскольку для выявления 1 пациента с ТБ приходится осматривать все большее число здоровых лиц [9, 11, 13, 14]. В связи с этим скрининг должен фокусироваться на тех группах населения, в которых имеется риск заболевания ТБ. Например, в работах авторов [12, 15] показано, что при улучшении эпидемической ситуации по ТБ уровень заболеваемости ТБ остается высоким только в некоторых уязвимых группах населения, таких как заключенные, бездомные и потребители наркотических средств. Анализ случаев ТБ среди этих групп риска показал, что заболеваемость ТБ среди них в 7-18 раз выше по сравнению с остальным населением. Кроме того, наличие чрезвычайно высокой доли пациентов с ВИЧ-инфекцией среди потребителей наркотических средств приводит к высокой смертности среди тех из них, у кого был выявлен ТБ. Эти данные подчеркивают важность раннего выявления ТБ среди групп социального риска, в том числе с использованием скрининга. В работе [16] также подчеркивается, что в странах с низкой заболеваемостью случаи ТБ регистрируются только в группах риска заболевания туберкулезом (ГРЗ ТБ), к которым относятся бездомные, лица, имеющие алкогольную и наркотическую зависимость, а также среди иммигрантов. Организация скрининга среди данных групп населения имеет решающее значение для достижения контроля над ТБ.

В России организация скрининга проводится в соответствии с нормативным документом Минздрава России [5], согласно которому в зависимости от уровня заболеваемости ТБ в субъекте РФ скрининг с использованием метода флюорографии должен ежегодно или один раз в два года охватывать все население данного субъекта РФ. Кроме того, в данном документе перечислены группы граждан, относящихся к группе риска заболевания ТБ, для которых предусмотрено более частое прохождение скрининга (1 или 2 раза в год).

В связи с вышеуказанным в субъектах РФ, в которых эпидемическая ситуация по ТБ значительно улучшилась, возникла настоятельная потребность в оценке существующих групп риска заболевания ТБ и сроков их обследования с использованием скрининга.

Цель исследования: определение групп риска заболевания ТОД среди взрослого населения в Калужской области.

### Материалы и методы

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе в 2015-2021 гг. в Калужской области были изучены группы населения с повышенным риском заболевания ТБ (ГРЗ ТБ) [5]. В данных группах

проведен анализ частоты выявления ТБ по сравнению с таковой среди населения, не относящегося к данным ГРЗ ТБ. Сведения о численности лиц, находившихся в контакте с пациентами с ТБ, а также о числе пациентов с ТБ, выявленных среди них, были получены из формы федерального статистического наблюдения (ФФСН) № 33. Сведения о впервые выявленных пациентах с ТБ были получены из ФФСН № 8. Для анализа использованы данные из ФФСН № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания», формы ФФСН № 36 «Сведения о контингентах психических больных» и ФФСН № 37 «Сведения о больных алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией», а также данные Росстата о численности населения Калужской области за период с 2015 по 2021 г. Сведения о числе пациентов с ТБ среди лиц, относящихся к подследственным (СИЗО) и находившихся в учреждениях ФСИН, были получены из журнала Центральной врачебной комиссии Калужской туберкулезной больницы, в котором были зарегистрированы результаты консультаций всех впервые выявленных пациентов с ТБ из данных организаций для контроля за правильностью постановки диагноза и назначения противотуберкулезной терапии.

На втором этапе исследования проведен анализ факторов – предполагаемых предикторов тяжелого течения ТОД у пациентов, заболевших ТБ в ГРЗ ТБ.

Всего в исследование включен 2 261 случай заболевания ТОД среди взрослых лиц ( $\geq 18$  лет) Калужской области в 2015-2021 гг. Среди них было 1 663 (73,5%) мужчины и 598 (26,5%) женщин. ТОД у 1 484/2 261 (65,6%) пациентов был выявлен во время скрининга, у остальных 673/2 261 (29,8%) пациентов при их самостоятельном обращении с клиническими проявлениями в медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь (ПМСП). Кроме того, в исследование были включены 104/2 261 (4,6%) случая заболевания ТОД, выявленные в результате посмертной диагностики. Среди впервые выявленных пациентов с ТОД 549/2 261 (24,3%) составляли мигранты.

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v.2.8.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия признавались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В табл. 1 представлено 14 ГРЗ ТБ в соответствии с Перечнем из нормативного документа [5], которые были разделены на 2 раздела в зависимости от наличия медицинских или социальных рисков.

**Таблица 1.** Перечень групп риска заболевания ТБ (всего 14 групп), разделенный на разделы «Наличие медицинских рисков» (11 групп) и «Наличие социальных рисков» (3 группы)

**Table 1.** List of groups at high risk of tuberculosis (14 groups in total) divided into sections of medical risks (11 groups) and social risks (3 groups)

№	ГРЗ ТБ (14 групп)
<b>Раздел 1 «Наличие медицинских рисков»</b>	
1	Лица, находившиеся в контакте с больным ТБ с бактериовыделением (МБТ+)
2	Пациенты с ВИЧ-инфекцией
3	Пациенты, состоящие под диспансерным наблюдением в психиатрических мед. организациях
4	Лица с алкогольной зависимостью, состоящие под диспансерным наблюдением в наркологических мед. организациях
5	Лица с наркотической зависимостью, состоящие под диспансерным наблюдением в наркологических мед. организациях
6	Подследственные (СИЗО) и лица, находящиеся в учреждениях ФСИН
7	Пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания
8	Пациенты с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки
9	Пациенты с сахарным диабетом
10	Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ) в виде кортикостероидных препаратов, лучевой и цитостатической терапии, блокаторов ФНО- $\alpha$ , генно-инженерных биологических препаратов
11	Лица, не проходившие скрининг два года и более
<b>Раздел 2 «Наличие социальных рисков»</b>	
1	Лица без определенного места жительства (БОМЖ)
2	Мигранты
3	Декретированные контингенты

По разделу социальных рисков были включены только мигранты, поскольку ни одного беженца за рассматриваемый период времени в Калужской области не зарегистрировано.

Из исследования были исключены три ГРЗ ТБ, перечисленных в нормативном документе [5], поскольку за период с 2015 по 2021 г. в них не выявлено ни одного пациента с ТБ. Из 1 раздела исключены следующие группы: «пациенты с ТБ, снятые с диспансерного учета в связи с выздоровлением», «лица, освобожденные из следственного изолятора (СИЗО) и учреждений ФСИН», «лица, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания».

На первом этапе определены ГРЗ ТБ, в которых ТОД был диагностирован значительно чаще по сравнению с населением Калужской области,

не входящим в данную ГРЗ ТБ. Исследование проводилось ежегодно в период с 2015 по 2021 г. Результаты исследования позволили определить 7 таких ГРЗ ТБ: «лица, находившиеся в контакте с пациентами с ТБ с МБТ+»; «пациенты с ВИЧ-инфекцией»; «лица с наркотической зависимостью»; «лица из СИЗО и ФСИН»; «лица БОМЖ», «мигранты» «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет» (табл. 2). При этом разница сравнения между контингентами в данных 7 ГРЗ ТБ была статистически значимой.

Таким образом, только 7 из 14 ГРЗ ТБ, представленных в нормативном документе [5], были определены нами как наиболее значимые группы риска заболевания ТБ среди населения Калужской области.

Далее определены ГРЗ ТБ, также входящие в перечень основных групп в нормативном докумен-

**Таблица 2.** Высокая частота выявления ТОД в разных ГРЗ ТБ по сравнению с населением, не включающим лиц из этой ГРЗ ТБ. Калужская область, 2015-2021 гг., абс./%

**Table 2.** High incidence of respiratory tuberculosis in different risk groups compared to population that does not include individuals from this risk group, Kaluga Oblast, 2015-2021, abs., %

Контингенты	Частота выявления туберкулеза, абс./%							p
	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	
<b>Лица, находившиеся в контакте с больным ТБ с МБТ+</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	481 0,06%	379 0,05%	324 0,04%	321 0,04%	317 0,04%	204 0,03%	212 0,03%	p < 0,0001
в данной группе риска	4 0,5%	4 0,4%	3 0,4%	4 0,3%	3 0,3%	2 0,3%	3 0,4%	
<b>Пациенты с ВИЧ-инфекцией</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	453 0,05%	357 0,04%	306 0,04%	294 0,04%	295 0,04%	186 0,02%	200 0,02%	p < 0,0001
в данной группе риска	32 1,8%	26 1,5%	21 1,1%	31 1,7%	25 1,2%	20 0,9%	15 0,7%	

**Таблица 2. Окончание**  
**Table 2. Ending**

Контингенты	Частота выявления туберкулеза, абс/%							p
	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	
<b>Лица с наркотической зависимостью</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	482 0,06%	378 0,05%	327 0,04%	323 0,04%	318 0,04%	204 0,03%	212 0,03%	p < 0,05
в данной группе риска	3 0,2%	5 0,4%	0 0,0%	2 0,2%	2 0,2%	2 0,2%	3 0,2%	
<b>Лица из СИЗО и ФСИН</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	461 0,06%	362 0,04%	307 0,04%	298 0,04%	301 0,04%	186 0,02%	196 0,02%	p < 0,001
в данной группе риска	24 0,48%	21 0,42%	20 0,41%	27 0,6%	19 0,34%	20 0,41%	19 0,45%	
<b>Лица БОМЖ</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	466 0,06%	368 0,04%	316 0,04%	309 0,04%	310 0,04%	195 0,02%	204 0,03%	p < 0,0001
в данной группе риска	19 4,1%	15 3,4%	11 2,6%	16 4,0%	10 2,9%	11 3,7%	11 4,8	
<b>Мигранты</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	373 0,04%	295 0,04%	225 0,03%	252 0,03%	238 0,03%	173 0,02%	156 0,02%	p < 0,0001
в данной группе риска	112 0,26%	88 0,22%	102 0,34%	73 0,31%	82 0,29%	33 0,16%	59 0,16%	
<b>Лица, не проходившие скрининг ≥ 2 лет</b>								
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	410 0,05%	314 0,04%	268 0,03%	273 0,04%	258 0,03%	159 0,02%	170 0,02%	p < 0,0001
в данной группе риска	75 0,13%	69 0,12%	59 0,11%	52 0,09%	62 0,12%	47 0,08%	45 0,07%	

те [5], но среди которых в Калужской области ТБ регистрировался значительно реже или с такой же частотой, как и среди населения, не входящего в данные ГРЗ ТБ (табл. 3).

В группе риска «пациенты с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки» в течение всего 7-летнего анализируемого периода не выявлено различий в частоте регистрации ТОД по сравне-

нию с населением, в котором данная группа риска отсутствует ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

В 2016 г. случаи ТОД в группе риска «пациенты с сахарным диабетом» встречались реже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с населением, в котором данная группа риска отсутствует. В 2015 г., 2018-2021 гг. статистически значимых различий также не установлено ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

**Таблица 3. Низкая частота выявления ТОД в разных ГРЗ ТБ по сравнению с населением, не включающим лиц из этой ГРЗ ТБ. Калужская область, 2015-2021 гг., абс/%**

**Table 3. Low incidence of respiratory tuberculosis in different risk groups compared to population that does not include individuals from this risk group, Kaluga Oblast, 2015-2021, abs., %**

Контингенты	Частота выявления туберкулеза абс/%						
	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
<b>Пациенты, состоящие на Д-учете в психиатр. мед. организациях</b>							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	477 0,06%	373 0,05%	322 0,04%	319 0,04%	315 0,04%	198 0,02%	212 0,03%
в данной группе риска	8* 0,12%	10*** 0,16%	5* 0,08%	6*** 0,1%	5* 0,08%	8*** 0,13%	3* 0,05%
<b>Лица с алкогольной зависимостью, состоящие на Д-учете в нарколог. мед. организациях</b>							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	460 0,06%	379 0,05%	325 0,04%	307 0,04%	313 0,04%	201 0,02%	210 0,03%
в данной группе риска	25*** 0,22%	4* 0,04%	2* 0,02%	18*** 0,2%	7* 0,08%	5* 0,06%	5* 0,05%
<b>Пациенты с хроническими неспецифическими болезнями органов дыхания</b>							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	471 0,06%	367 0,04%	318 0,04%	316 0,04%	304 0,04%	198 0,02%	209 0,03%
в данной группе риска	14*** 0,11%	16*** 0,13%	9* 0,06%	9* 0,06%	16*** 0,09%	8* 0,05%	6* 0,03%

Таблица 3. Окончание  
Table 3. Ending

Пациенты с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	478 0,06%	380 0,05%	322 0,04%	322 0,04%	317 0,04%	205 0,03%	215 0,03%
в данной группе риска	7* 0,1%	3* 0,04%	5* 0,07%	3* 0,04%	3* 0,04%	1* 0,02%	0 0,0%
Пациенты с сахарным диабетом							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	463 0,06%	378 0,05%	319 0,04%	313 0,04%	304 0,04%	198 0,03%	204 0,03%
в данной группе риска	22* 0,08%	5** 0,02%	8* 0,03%	12* 0,04%	16* 0,06%	8* 0,03%	11* 0,04%
Пациенты, получающие ИСТ							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	483 0,06%	382 0,05%	326 0,04%	323 0,04%	320 0,04%	203 0,02%	215 0,03%
в данной группе риска	2* 0,13%	1* 0,06%	1* 0,05%	2* 0,1%	0 0,0%	3*** 0,22%	0 0,0%
Декретированные контингенты							
среди населения, в котором данная группа риска отсутствует	485 0,06%	382 0,05%	324 0,04%	325 0,04%	318 0,04%	205 0,03%	215 0,03%
в данной группе риска	0 0,0%	1** 0,0017%	3** 0,0056%	0 0,0%	2** 0,0042%	1** 0,0021%	0 0,0%

Примечание: \* – разница статистически незначима,  $p > 0,05$ ; \*\* – значимо реже в группе риска ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – значимо чаще в группе риска ( $p < 0,05$ )

В группе риска «декретированные контингенты» случаи ТОД встречались эпизодически, а в 2015, 2018 и 2021 г. они и вовсе отсутствовали.

Таким образом, среди групп риска «пациенты с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки», «пациенты с сахарным диабетом», «декретированные группы» в течение всего анализируемого периода времени (2015-2021 гг.) случаи ТОД регистрировались значимо реже ( $p < 0,05$ ) или с такой же частотой ( $p > 0,05$ ), как и среди населения, в котором данные группы риска отсутствовали. В результате эти три группы риска в настоящее время не могут быть отнесены в Калужской области к группам повышенного риска заболевания ТОД.

Далее проведен сравнительный анализ в оставшихся 4 группах повышенного риска заболевания ТБ, перечисленных в табл. 1, это «пациенты, состоящие под диспансерным наблюдением у врачей-психиатров», «лица с алкогольной зависимостью, наблюдающиеся у врачей-наркологов», «пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания» и «пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ)». В данных группах случаи ТОД на протяжении 2015-2021 гг. регистрировались редко ( $p < 0,05$ ) или их число соответствовало таковому среди населения, в котором данная группа риска отсутствует ( $p > 0,05$ ). Периодически на протяжении одного года или двух лет случаи ТОД в данных группах риска регистрировались несколько чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с населением, в котором данные группы риска отсутствовали (табл. 3).

На рисунке представлена динамика заболеваемости ТОД среди ГРЗ ТБ «пациенты с психическими заболеваниями», «лица с алкогольной зависимостью», «пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания», «пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ)» за период с 2015 по 2021 г.

Прежде всего обращает на себя особое внимание кривая заболеваемости ТОД у пациентов с алкогольной зависимостью, характеризующаяся пери-

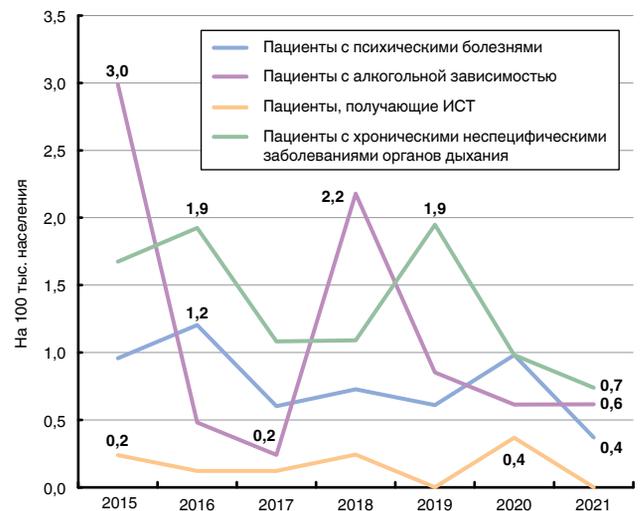


Рис. Заболеваемость ТОД среди взрослых лиц (≥ 18 лет) в ГРЗ ТБ, 2015-2021 гг. Показатель на 100 тыс. населения

Fig. Incidence of respiratory tuberculosis among adults (≥ 18 years) in the risk groups, 2015-2021, per 100,000 population

одами резкого подъема и спада почти до нулевых значений. Подобная динамика свидетельствует о неполной регистрации случаев ТОД в этой группе риска, поскольку далеко не все из них находятся под наблюдением у врачей-наркологов. Общеизвестно, что в настоящее время ТБ широко распространен среди лиц, имеющих низкий социальный статус, и безработных, которые зачастую имеют алкогольную зависимость [10]. В связи с этим, несмотря на отсутствие убедительных данных, следует по-прежнему относить пациентов с алкогольной зависимостью к группе повышенного риска заболевания ТБ в Калужской области.

Таким образом, результаты исследования позволили выявить для Калужской области 8 актуальных ГРЗ ТБ «лица, находившиеся в контакте с больными ТБ с МБТ+»; «пациенты с ВИЧ-инфекцией»; «лица с наркотической зависимостью»; «лица из СИЗО и ФСИН»; «лица БОМЖ», «мигранты» «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет» и «лица, имеющие алкогольную зависимость» (табл. 2).

Уровень заболеваемости ТОД среди лиц, входящих в ГРЗ ТБ «с психическими болезнями», «хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания» и «получающих ИСТ», был низкий и находился в диапазоне от 0,2 до 1,9 на 100 тыс. населения. В динамике кривые данных показателей характеризовались незначительным размахом ежегодных колебаний. В связи с этим вызывает большие сомнения необходимость считать вышеперечисленные группы группами риска заболевания ТБ в Калужской области.

На втором этапе исследования был проведен анализ факторов, оказывающих негативное влияние на течение ТБ, у заболевших ТБ лиц из ГРЗ ТБ (табл. 2-3). Для анализа выбраны следующие факторы: «метод выявления ТОД – скрининг или при самостоятельном обращении пациентов в ПМСП»; «посмертная диагностика ТБ»; «наличие бактериовыделения (МБТ+)»; «наличие МЛУ-ТБ» и «наличие деструкции легочной ткани (ДЛТ+)».

Наиболее часто факторы тяжелого течения ТОД наблюдались у заболевших ТБ лиц из таких ГРЗ ТБ, как «ВИЧ-инфекция», у них статистически значимо чаще были такие факторы, как «выявление при обращении», «наличие МБТ+» и «наличие МЛУ-ТБ» (табл. 4). В ГРЗ ТБ «лица БОМЖ» также имелось 4 фактора-предиктора тяжелого течения заболевания, которые встречались статистически значимо чаще, чем их отсутствие (табл. 4). В ГРЗ ТБ «лица с алкогольной зависимостью» таких факторов было 3, столько же в ГРЗ ТБ «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет». В ГРЗ ТБ «лица из контакта с больными ТБ с МБТ+» среди заболевших ТБ значимо чаще выявлялись ДЛТ, чем их отсутствие.

Отдельно необходимо выделить ГРЗ ТБ «лица из СИЗО и ФСИН» и «мигранты», в них наблюдалось статистически значимое преобладание факторов, способствующих благополучному течению ТБ [2]. Следует особо подчеркнуть хорошую организацию скрининга, направленного на раннее выявление ТБ, в учреждениях СИЗО и ФСИН.

Анализ факторов риска развития тяжелого течения ТОД в ГРЗ ТБ, имеющих низкий риск в

**Таблица 4. Частота разных факторов, влияющих на тяжесть течения ТОД у пациентов, заболевших ТБ в разных ГРЗ ТБ, признанных имеющими высокий риск в Калужской области, 2015-2021 гг., абс./%**

**Table 4. Frequency of various factors affecting the severity of the course of respiratory tuberculosis in tuberculosis patients from different risk groups recognized as having a high risk, Kaluga Oblast, 2015-2021, abs., %**

ГРЗ ТБ	Факторы и число пациентов с ТБ абс./%									
	метод выявления		посмертная диагностика		МБТ+		наличие МЛУ-ТБ		ДЛТ+	
	при обращении	скрининг	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет-
ВИЧ-инфекция	82 (13,2)*	73 (7,4)	4 (4,0)	155 (9,6)	108 (11,9)*	47 (6,6)	34 (17,5)*	121 (8,5)	77 (9,0)	82 (9,6)
Лица с наркотической зависимостью	7 (1,1)	8 (0,8)	0 (0,0)	15 (0,9)	11 (1,2)	4 (0,6)	5 (2,6)*	10 (0,7)	10 (1,2)	5 (0,6)
Лица БОМЖ	41 (6,6)*	33 (3,3)	15 (15,2)*	74 (4,6)	52 (5,7)*	22 (3,1)	12 (6,2)	62 (4,4)	59 (6,9)*	30 (3,5)
Лица с алкогольной зависимостью	32 (5,2)*	27 (2,7)	10 (10,1)*	59 (3,7)	39 (4,3)	20 (2,8)	11 (5,7)	48 (3,4)	46 (5,3)*	23 (2,7)
Лица, не проходившие скрининг $\geq 2$ лет	86 (13,9)*	74 (7,5)	4 (4)	160 (9,9)	115 (12,7)*	45 (6,4)	23 (11,8)	137 (9,6)	103 (11,9)*	57 (6,7)
Лица, из контакта с больным с ТБ с МБТ+	5 (0,8)	18 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (1,3)	11 (1,5)	2 (1,0)	21 (1,5)	18 (2,1)*	5 (0,6)
Лица из СИЗО и ФСИН	25 (4,0)	97 (9,8)*	1 (1,0)	122 (7,6)*	41 (4,5)	81 (11,4)*	6 (3,1)	116 (8,2)*	55 (6,4)	68 (8,0)
Мигранты	53 (7,9)	491 (33,1)*	5 (4,8)	544 (25,2)*	108 (10,7)	436 (38,1)*	12 (5,8)	532 (27,3)*	143 (14,3)	406 (32,3)*

*Примечание:* \* – внутри фактора различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); МБТ+ – наличие бактериовыделения; ДЛТ+ – наличие деструкции легочной ткани.

При обращении – выявлен при обращении в организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, с клиническими проявлениями ТБ; скрининг – выявлен с использованием метода флюорографии

Калужской области (табл. 5), показал, что только среди заболевших ТБ в группе «лица с сахарным диабетом» имелся риск развития деструкции легочной ткани. В остальных ГРЗ ТБ группах риск развития тяжелого течения при заболевании ТБ был минимальным.

Таким образом, в случае заболевания ТБ имеют риск тяжелого течения только лица из шести ГРЗ ТБ: «лица с ВИЧ-инфекцией»; «лица с наркотической зависимостью»; «лица с алкогольной зависимостью»; «лица БОМЖ»; «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет»; «лица, находившиеся в контакте с больными ТБ с МБТ+».

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что только 8 из 14 ГРЗ ТБ, представленных в нормативном документе [5], были значимыми в Калужской области, поскольку только в этих ГРЗ ТБ диагностирован ТБ значимо чаще по сравнению с населением, не входящим в группы риска. В состав 8 вышеуказанных групп вошли «лица, находившиеся в контакте с больным ТБ с МБТ+»; «лица с ВИЧ-инфекцией»; «лица с наркотической зависимостью»; «лица из СИЗО и ФСИН»; «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет»; «лица БОМЖ»; «мигранты»; «лица с алкогольной зависимостью».

В работах авторов [6] было показано, что в учреждениях ФСИН скрининг, направленный на раннее выявление ТБ, проводится 2 раза в год, что позволяет выявлять ТБ на ранних стадиях болезни, характеризующейся бессимптомным течением, что при своевременном назначении лечения позволяет

добиться успешного излечения ТБ у большинства пациентов.

Однако, учитывая факт, что в Калужской области в 2015-2021 гг. не было зарегистрировано ни одного случая ТБ среди лиц, освобожденных из учреждений ФСИН, можно предположить, что после освобождения из мест лишения свободы они не встают на учет в противотуберкулезные организации и, соответственно, не проходят скрининг в установленном порядке [5]. В связи с этим лица, освобожденные из учреждений ФСИН, должны на протяжении последующих 2 лет относиться к ГРЗ ТБ, для чего необходимо взаимодействие между противотуберкулезными организациями ФСИН и гражданского сектора.

Что касается трудовых мигрантов, то, несмотря на наличие среди них высокой доли пациентов с ТБ, выявленных активно во время скрининга на ранних стадиях болезни, уровень заболеваемости ТБ среди мигрантов значительно превышает таковой по сравнению с постоянным населением [4]. В связи с этим мигранты должны быть отнесены к ГРЗ ТБ.

Результаты исследования показали, что лица с алкогольной зависимостью, наблюдающиеся у врачей-наркологов, должны быть отнесены к ГРЗ ТБ, поскольку в настоящее время широкое распространение ТБ наблюдается прежде всего среди лиц с низким социальным статусом и безработных, зачастую имеющих алкогольную зависимость и уклоняющихся от прохождения скрининга [18].

Остальные ГРЗ ТБ, включающие «лиц с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки», «лиц с сахарным диабетом», а также «декретированные контингенты», в настоящее время могут быть исключены из ГРЗ ТБ в Калужской области,

**Таблица 5. Частота разных факторов, влияющих на тяжесть течения ТОД у пациентов, заболевших ТБ, в разных ГРЗ ТБ, признанных имеющими низкий риск. Калужская область, 2015-2021 гг., абс/%**

**Table 5. Frequency of various factors affecting the severity of the course of respiratory tuberculosis in tuberculosis patients from different risk groups recognized as having a low risk, Kaluga Oblast, 2015-2021, abs., %**

№	Группы риска	Факторы и число пациентов с ТБ абс/%									
		метод выявления		посмертная диагностика		наличие МБТ+		наличие МЛУ-ТБ		ДЛТ+	
		при обращении	скрининг	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет
1	Лица, состоящие на учете в психиатрических организациях	10 (1,6)	33 (3,3)*	1 (1,0)	43 (2,7)	20 (2,2)	23 (3,2)	4 (2,1)	39 (2,7)	19 (2,2)	25 (2,9)
2	Лица с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания	24 (3,9)	45 (4,5)	2 (2,0)	69 (4,3)	34 (3,8)	35 (4,9)	5 (2,6)	64 (4,5)	30 (3,5)	41 (4,8)
3	Лица с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки	9 (1,5)	11 (1,1)	0 (0,0)	20 (1,2)	10 (1,1)	10 (1,4)	1 (0,5)	19 (1,3)	9 (1,0)	11 (1,3)
4	Лица с сахарным диабетом	32 (5,2)	45 (4,5)	2 (2,0)	77 (4,8)	45 (5,0)	32 (4,5)	6 (3,1)	71 (5,0)	55 (6,4)*	24 (2,8)
5	Лица, получающие ИСТ	3 (0,5)	6 (0,6)	0 (0,0)	9 (0,6)	4 (0,4)	5 (0,7)	2 (1,0)	7 (0,5)	1 (0,1)	8 (0,9)*
6	Декретированные контингенты	0 (0,0)	7 (0,7)	0 (0,0)	7 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,6)	0 (0,0)	7 (0,5)	4 (0,5)	3 (0,4)

Примечание: \* – внутри фактора различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

поскольку в течение всего анализируемого периода (2015-2021 гг.) случаи ТОД среди них были диагностированы значимо реже ( $p < 0,05$ ) или с такой же частотой ( $p > 0,05$ ), как и среди населения, в котором данные группы риска отсутствовали. При этом пациенты из данных групп могут нуждаться в дополнительном обследовании с применением иммунологических тестов, которые доказали свою эффективность в детской популяции [3, 7, 17].

В ГРЗ ТБ «лица с психическими болезнями», «лица с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания» и «лица, получающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ)» случаи заболевания ТБ на протяжении 2015-2021 гг. регистрировались редко ( $p < 0,05$ ) или их число соответствовало таковому среди населения, в котором

лиц из данных групп не было ( $p > 0,05$ ). В связи с этим вызывает большие сомнения необходимость дальнейшего отнесения данных групп к ГРЗ ТБ в Калужской области.

Анализ факторов, оказывающих негативное влияние на течение ТОД, показал, что их возникновение наиболее вероятно при заболевании ТБ лиц из шести ГРЗ ТБ: «лица с ВИЧ-инфекцией»; «лица с наркотической зависимостью»; «лица с алкогольной зависимостью»; «лица БОМЖ»; «лица, не проходившие скрининг  $\geq 2$  лет»; «лица, находившиеся в контакте с больными ТБ с МБТ+».

В связи с этим лица, состоящие в данных ГРЗ ТБ, должны быть приоритетными для максимального привлечения их к скринингу, возможно с использованием иммунологических методик [1].

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Кузнецова А. Н., Докторова Н. П., Бородулин Б. Е., Калашникова Е. В. Возможности методики Enzyme-Linked Immunospot Assay (ELISPOT) в проведении противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-серопозитивных лиц // Иммунология. - 2021. - Т. 42, № 5. - С. 536-544. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-536-544>.
2. Корецкая Н. М., Элярт В. Ф., Левина Е. Б., Стыка О. Ю. Впервые выявленный туберкулез в пенитенциарной и гражданской системах здравоохранения Красноярского края // Сибирский медицинский журнал. - 2014. - Т. 128, № 5. - Р. 89-92.
3. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. - 2020. - Т. 99, № 3. - С. 121-129.
4. Лапшина И. С., Марапов Д. И., Костромцов С. В., Мьякишева Т. В., Салихов Б. У. Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 11. - С. 45-51. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-45-51> (Дата обращения 25.10. 2022).
5. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н. URL: <https://base.garant.ru/71688450/> (Дата обращения 25.10. 2022).
6. Провоторова С. В., Брико Н. И., Бразнников А. Ю., Форостов С. Д. Заболеваемость социально значимыми болезнями осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 14-21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-14-21> (Дата обращения 25.10. 2022).
7. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20, № 4. - Р. 207-213.
8. 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 // Туб. и болезни легких. - 2022. - Т. 100, № 9. - С. 46-58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-46-58> (Дата обращения 25.10. 2022).
9. Цыбикова Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI века (2004-2013 годы) // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. 2015. - Т. 43, № 3. <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/80/30/> (Дата обращения 25.10. 2022).
10. Цыбикова Э. Б., Долженко Е. Н., Виноградова Л. И., Крошилин А. В., Сабгайда Т. П. Оценка факторов риска, влияющих на результаты лечения

#### REFERENCES

1. Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N., Doktorova N.P., Borodulin B.E., Kalashnikova E.V. Possibilities of the Enzyme-Linked Immunospot Assay (ELISPOT) method in carrying out anti-tuberculosis measures in patients with HIV infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 5, pp. 536-544. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-536-544>.
2. Koretskaya N.M., Elyart V.F., Levina E.B., Styka O.Yu. New tuberculosis cases detected for the first time in the penitentiary and civil health systems of Krasnoyarsk Krai. *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2014, vol. 128, no. 5, pp. 89-92. (In Russ.)
3. 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). *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
4. Lapshina I.S., Marapov D.I., Kostromtsov S.V., Myakisheva T.V., Salikhov B.U. Impact of labor migration on tuberculosis situation in Kaluga Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 45-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-45-51> (Accessed 25.10. 2022).
5. On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis: Edict no. 124n as of March 21, 2017 by the Russian Ministry of Health (In Russ.) Available: <https://base.garant.ru/71688450/> (Accessed 25.10. 2022).
6. Provotorova S.V., Briko N.I., Brazhnikov A.Yu., Forostov S.D. The incidence of socially important diseases in convicts staying in correctional institutions of the penitentiary system in Lipetsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 14-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-14-21> (Accessed 25.10. 2022).
7. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskij Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
8. 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, pp. 46-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-46-58> (Accessed 25.10. 2022).
9. Tsybikova E.B. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia in the early XXI cent. (2004-2013). *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya [Elektronny Nauchny Zhurnal]*, 2015, vol. 43, no. 3. (In Russ.) <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/80/30/> (Accessed 25.10. 2022).
10. Tsybikova E.B., Dolzhenko E.N., Vinogradova L.L., Kroshilin A.V., Sabgayda T.P. Evaluation of risk factors affecting the treatment outcomes of new pulmonary

- впервые выявленных больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 12. - P. 40-46.
11. Abubakar I., Matteelli A. Towards tackling tuberculosis in vulnerable groups in the European Union: the E-DETECT TB consortium // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 5. - P. 332. DOI:10.1183/13993003.02604-2017 (Дата обращения 25.10. 2022).
  12. Golli A. L., Nițu M. F., Turcu F., Popescu M., Ciobanu-Mitrache L., Olteanu M. *Tuberculosis* remains a public health problem in Romania // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 2. - P. 226-231. doi:10.5588/IJTL.D.18.0270 (Дата обращения 25.10. 2022).
  13. Gupta R. K., Lipman M., Story A. Active case finding and treatment adherence in risk groups in the tuberculosis pre-elimination era // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 5. - P. 479-487. doi:10.5588/IJTL.D.17.0767 (Дата обращения 25.10. 2022).
  14. Gupta R. K., Lule S. A., Krutikov M. et al. Screening for tuberculosis among high-risk groups attending London emergency departments: a prospective observational study // *Eur. Respir. J.* - 2021. - № 57. - P. 2003831. <https://doi.org/10.1183/13993003.03831-2020> (Дата обращения 25.10. 2022).
  15. Munteanu I., Cioran N., van Hest R. et al. Tuberculosis surveillance in Romania among vulnerable risk groups between 2015 and 2017 // *Ther. Clin. Risk Manag.* - 2022. - Vol. 18, № 4. - P. 439-446. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S347748> (Дата обращения 25.10. 2022).
  16. Rastoder E., Shaker B. S., Naqibullah M. et al. Chest x-ray findings in tuberculosis patients identified by passive and active case finding: A retrospective study // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* - 2019. - № 14. - P. 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.01.003> (Дата обращения 25.10. 2022).
  17. 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 // *Paediatr. Resp. Rev.* - 2013. - Vol. 14, № 2. - P. 565.
  18. Story A., van Hest R., Hayward A. Tuberculosis and social exclusion // *BMJ.* - 2006. - Vol. 333 (7558). - P. 57-58. doi:10.1136/BMJ.333.7558.57 (Дата обращения 25.10. 2022).
  - tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 40-46. (In Russ.)
  11. Abubakar I., Matteelli A. Towards tackling tuberculosis in vulnerable groups in the European Union: the E-DETECT TB consortium. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 332. doi:10.1183/13993003.02604-2017 (Accessed 25.10. 2022).
  12. Golli A.L., Nițu M.F., Turcu F., Popescu M., Ciobanu-Mitrache L., Olteanu M. Tuberculosis remains a public health problem in Romania. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 2, pp. 226-231. doi:10.5588/IJTL.D.18.0270 (Accessed 25.10. 2022).
  13. Gupta R.K., Lipman M., Story A. Active case finding and treatment adherence in risk groups in the tuberculosis pre-elimination era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 5, pp. 479-487. doi:10.5588/IJTL.D.17.0767 (Accessed 25.10. 2022).
  14. Gupta R.K., Lule S.A., Krutikov M. et al. Screening for tuberculosis among high-risk groups attending London emergency departments: a prospective observational study. *Eur. Respir. J.* 2021, no. 57, pp. 2003831. <https://doi.org/10.1183/13993003.03831-2020> (Accessed 25.10. 2022).
  15. Munteanu I., Cioran N., van Hest R. et al. Tuberculosis surveillance in Romania among vulnerable risk groups between 2015 and 2017. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2022, vol. 18, no. 4, pp. 439-446. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S347748> (Accessed 25.10. 2022).
  16. Rastoder E., Shaker B.S., Naqibullah M. et al. Chest x-ray findings in tuberculosis patients identified by passive and active case finding: A retrospective study. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2019, no. 14, pp. 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.01.003> (Accessed 25.10. 2022).
  17. 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. *Paediatr. Resp. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 565.
  18. Story A., van Hest R., Hayward A. Tuberculosis and social exclusion. *BMJ.*, 2006, vol. 333 (7558), pp. 57-58. doi:10.1136/BMJ.333.7558.57 (Accessed 25.10. 2022).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Лапшина Ирина Сергеевна**

ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского»,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних  
болезней медицинского института.  
248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26.  
E-mail: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)  
ОРИСД: 0000-0003-1025-4592

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

**Цыбикова Эржени Батожаргаловна**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник  
отдела общественного здоровья и демографии.  
E-mail: [erzheny2014@yandex.ru](mailto:erzheny2014@yandex.ru)  
ОРИСД: 0000-0002-9131-3584

**Котловский Михаил Юрьевич**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник  
отдела научных основ организации здравоохранения.  
E-mail: [m.u.kotlovskiy@mail.ru](mailto:m.u.kotlovskiy@mail.ru)  
ОРИСД: 0000-0002-1037-2567

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Irina S. Lapshina**

Kaluga State University Named after K.E. Tsiolkovski,  
Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Department of Internal Medicine  
of Medical Institute.  
26, Stepana Razina St., Kaluga, 248023.  
Email: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0003-1025-4592

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

**Erzheni B. Tsybikova**

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher  
of Public Health and Demography Department.  
Email: [erzheny2014@yandex.ru](mailto:erzheny2014@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0002-9131-3584

**Mikhail Yu. Kotlovskiy**

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Department  
for Scientific Basis of Public Health Organization.  
Email: [m.u.kotlovskiy@mail.ru](mailto:m.u.kotlovskiy@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-1037-2567

Поступила 1.10.2022

Submitted as of 1.10.2022



## Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г.

Е. М. БОГОРОДСКАЯ<sup>1,2</sup>, Л. В. СЛОГОЦКАЯ<sup>1,2</sup>, Л. Ф. ШАМУРАТОВА<sup>1</sup>, Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценка эффективности массового скрининга на туберкулезную инфекцию у детей и подростков в г. Москве с использованием двух разных вариантов в соответствии с возрастом; определение влияния пандемии COVID-19 на эффективность кампании по показателям заболеваемости детей и подростков.

**Материалы и методы.** В 2021 г. с помощью пробы Манту было обследовано 758 634 ребенка в возрасте 0-7 лет, или 99,2% подлежащих обследованию. При нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом выполнялась дополнительно проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Детям 8-17 лет скрининг проводился только с помощью пробы с АТР. Был обследован 1 070 961 человек, или 97,9% от подлежащих обследованию.

**Результаты.** Показано, что проба с АТР при скрининге позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза. Проведение превентивной терапии лицам с положительной реакцией на пробу с АТР привело практически к отсутствию заболевания у них. Преобладание среди впервые выявленных лиц с посттуберкулезными изменениями над впервые выявленными случаями туберкулеза при снижении численности тех и других указывают на способность методов (АТР вместе с компьютерной томографией) выявлять малые формы активного заболевания и посттуберкулезные изменения. В 2021 г. в сравнении с 2020 г. число детей, выявленных с туберкулезом, статистически незначимо увеличилось за счет тех, кто не был выявлен в 2020 г. в связи с неполным охватом обследованием, связанным с распространением COVID-19. Показатели в 2021 г. тем не менее были ниже, чем в 2019 г., что подтверждает их положительную динамику.

**Вывод.** Скрининг с применением пробы с АТР эффективен, прост в выполнении и может использоваться в первичном звене здравоохранения.

**Ключевые слова:** туберкулезная инфекция, скрининг, иммунодиагностика, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, диаскинтест, дети и подростки

**Для цитирования:** Богородская Е. М., Слогодская Л. В., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 29-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>

## Screening for Tuberculosis Infection in Children and Adolescents by Two Intracutaneous Tests: with Tuberculin and Tuberculosis Recombinant Allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021

Е. М. BOGORODSKAYA<sup>1,2</sup>, L. V. SLOGOTSKAYA<sup>1,2</sup>, L. F. SHAMURATOVA<sup>1</sup>, T. A. SEVOSTYANOVA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow using two different options according to age; to determine impact of the COVID-19 pandemic on effectiveness of screening campaign judging by incidence rates in children and adolescents.

**Subjects and Methods.** In 2021, 758,634 children aged 0-7 years, or 99.2% of those to be screened, were screened using the Mantoux test. Should the reaction increase compared to the previous year, an additional test with the tuberculosis recombinant allergen (TRA) was performed. Children of 8-17 years old were screened only with TRA test. 1,070,961 people were examined, or 97.9% of those to be examined.

**Results.** It has been demonstrated that the test with TRA can be used as a screening tool and effectively identify patients with a high risk of tuberculosis development. The preventive therapy received by those positively responding to TRA test resulted in almost no disease in them. The predominance of new cases with post-tuberculosis changes over new cases of active tuberculosis while the number of both is decreasing indicates the ability of the methods (TRA together with computed tomography) to detect minor forms of the active disease and post-tuberculous changes. In 2021 versus 2020, the number of children diagnosed with tuberculosis did

not statistically significantly increase because of those who failed to be detected in 2020 due to incomplete coverage with screening related to spread of COVID-19. However, in 2021 the rates were lower than in 2019 which confirmed their positive change.

**Conclusion:** Screening with TRA test is effective, easy to perform and can be used in primary health care.

**Key words:** tuberculosis infection, screening, immunodiagnostics, test with tuberculosis recombinant allergen, diaskintest, children and adolescents

**For citations:** Bogorodskaya E. M., Slogotskaya L. V., Shamuratova L. F., Sevostyanova T. A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents by two intracutaneous tests: with tuberculin and tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 29-38 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>

*Для корреспонденции:*

Слогоцкая Людмила Владимировна  
E-mail: [lyu186@yandex.ru](mailto:lyu186@yandex.ru)

*Correspondence:*

Ludmila V. Slogotskaya  
Email: [lyu186@yandex.ru](mailto:lyu186@yandex.ru)

Согласно Глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о туберкулезе за 2020 г. [25], в 2019 г. во всем мире туберкулезом заболело около 10 млн человек. Из них более 25% не были диагностированы или не были зарегистрированы в ВОЗ. Дети в возрасте до 15 лет составляли примерно 12% случаев заболевания и 16% смертей от туберкулеза (из 1,4 млн). Относительно более высокая доля детских смертей требует улучшения выявления больных и последующего доступа к лечению маленьких пациентов [25]. В большинстве случаев смерти детей от туберкулеза диагноз был установлен посмертно [12].

В «Дорожной карте по ликвидации туберкулеза у детей и подростков» ВОЗ определяет выявление случаев туберкулеза у детей в качестве ключевого направления деятельности [31].

К основным факторам, приводящим к невыявлению туберкулеза у детей, относятся следующие: неспецифичные симптомы заболевания; инвазивные иммунологические тесты на туберкулез; недостаточность знаний у медработников по клинической интерпретации проявлений болезни в районах с наибольшим бременем туберкулеза. С учетом этих факторов в национальных и международных руководствах по охране здоровья детей отсутствуют стратегии систематического скрининга на туберкулез [23, 31].

Без решения вопроса о диагностике и лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) не будет решена задача снижения заболеваемости туберкулезом во всех странах. Это имеет важное значение для стимулирования разработок новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди тех, кто инфицирован микобактериями туберкулеза (МБТ) [27, 28].

Профилактическое лечение лиц, подверженных риску реактивации ЛТИ, – ключевой компонент стратегии ликвидации туберкулеза [27-29].

Кожные туберкулиновые пробы основаны на определении гиперчувствительности замедленно-

го типа в ответ на заражение МБТ, нетуберкулезными микобактериями или вакцинным штаммом BCG. Большинство антигенов, содержащихся в туберкулине, присутствует, помимо МБТ, в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и в нетуберкулезных микобактериях [6]. Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе), при этом ее чувствительность сильно зависит от границы положительного результата – наибольшая при папуле от 5 мм и более [21], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулезной инфекции) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсibilизацией нетуберкулезными микобактериями [18].

В России в последние годы туберкулиновая проба Манту применяется в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте до 7 лет<sup>1</sup>, а также при отборе детей на ревакцинацию BCG в 6-7 лет.

Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [10]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis* BCG и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis* BCG [10, 11, 14] привели к идентификации зоны генома RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее пригодных для использования в диагностических целях белка (ESAT6 и CFP10) кодируются именно в зоне генома RD1.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан для внутрикожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскинтест®. Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6-CFP10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [2].

<sup>1</sup> Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

По результатам клинических исследований, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [3], АТР (препарат Диаскинтест®) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения.<sup>2</sup>

В настоящее время в мире приоритетной задачей является разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей и проведение систематического скрининга. Важным требованием при этом являются низкая стоимость и простота исполнения, что необходимо для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как в большинстве стран считают, что туберкулез у детей из-за его низкой контагиозности оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения. Однако интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты, в том числе по изучению новых биомаркеров туберкулезной инфекции [1, 4, 17, 27, 28, 31].

В 2022 г. ВОЗ выпустила «Экспресс-извещение: кожные пробы с туберкулезным антигеном для диагностики туберкулезной инфекции» [19], а затем и «Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу» и «Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию» [24, 26]. В них сообщается, что в настоящее время разработаны новые пробы на антигены МБТ, которые позволяют измерить клеточно-опосредованный иммунологический ответ. Специфичность этих проб, по сравнению с туберкулиновой пробой Манту, позволяет получить более надежные результаты у детей и людей, живущих с ВИЧ. В них используются специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10).

Из приведенных в оперативном руководстве данных следует, что из всех кожных тестов, использующих специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10), наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает российский – на основе препарата Диаскинтест (88,4 и 99,1%). При этом специфичность пробы Манту составляет всего 64,9%.

Годом ранее ВОЗ поручила провести систематический обзор опубликованных и неопубликованных данных по этому новому классу тестов на туберкулезную инфекцию, которые ранее не рассматривались ВОЗ. Была создана группа по разработке методических рекомендаций для обсуждения результатов систематических обзоров и выработки рекомендаций по данному классу технологий для диагностики туберкулезной инфекции. Сюда вошли тесты: Diaskintest (Generium, Российская Федерация); С-Тб (Serum Institute of India, Индия); С-TST (известный как ESAT6-CFP10 тест, Anhui Zhifei Longcom, Китай) [19].

В 2022 г. в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных тестов IGRA с этими же антигенами (ESAT6 и CFP10), что и в новых кожных пробах, а также туберкулиновой пробе Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест составила 91,18% (95%-ный ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы  $\geq 5$  мм); 89,66% (95%-ный ДИ 78,83-95,28) – для QuantiFERON и 90,91% (95%-ный ДИ 79,95-96,16) – для TSPOT.TB. Согласованность тестов С-Тб с IGRA у лиц с активным туберкулезом составила 79,80% (95%-ный ДИ 76,10-83,07) по сравнению с 78,92% (95%-ный ДИ 74,65-82,63) для пробы Манту с дифференцированными пороговыми значениями положительных результатов (5 мм для ВИЧ-позитивных лиц, лиц с ослабленным иммунитетом или лиц, не вакцинированных БЦЖ, 15 мм – для иммунокомпетентных лиц, вакцинированных БЦЖ). Чувствительность С-Тб составляла 74,52% (95%-ный ДИ 70,39-78,25) по сравнению с чувствительностью 78,18% (67,75-85,94) у пробы Манту с пороговыми значениями 5 и 15 мм, 71,67% (63,44-78,68) у тестов IGRA. Специфичность составила 97,85% (95%-ный ДИ 93,96-99,25) у С-Тб; у пробы Манту – 93,31% (90,22-95,48) с порогом положительного результата  $\geq 15$  мм; у лабораторных тестов IGRA – 99,15% (79,66-99,97). Чувствительность ЕС-skinest составила 86,06% (95%-ный ДИ 82,39-89,07) [13].

Высокая стоимость и ограниченная доступность тестов IGRA в большинстве стран с недостаточными ресурсами не позволяют их использовать [15, 16]. В Соединенных Штатах Америки, где в 2013 г. медицинские расходы на специфические тесты на туберкулез среди населения, застрахованного в частном порядке, оценивались в 53,0 млн долларов, было показано, что тесты IGRA использовались гораздо реже, чем туберкулиновые кожные пробы (13,7% против 86,3% соответственно), поскольку последние были дешевой диагностической стратегией (9 долларов – одна проба) [15].

Таким образом, как стоимость, так и практическая означают, что кожные пробы являются наиболее перспективной диагностической стратегией, и многие специалисты высказались за разработку кожных проб, которые могли бы быть более точными для диагностики активного туберкулеза и ЛТИ [16].

В 2021 г. вышел обзор Кокрэйновской библиотеки (Cochrane Database of Systematic Reviews) об эффективности различных методов скрининга туберкулезной инфекции у детей [23]. В задачу входило оценить чувствительность и специфичность скрининга: по наличию одного или нескольких клинических симптомов туберкулеза;

<sup>2</sup> Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

патологии при рентгенографии грудной клетки; положительных результатов тестов Xpert MTB/RIF; Xpert MTB/RIF Ultra или комбинаций перечисленного для выявления активного туберкулеза легких у детей следующих групп – контакты по туберкулезу, больные ВИЧ-инфекцией, больные пневмонией с туберкулезом в анамнезе, имеющие истощение, из популяции с высоким бременем туберкулеза. Однако авторы обзора пришли к выводу, что эти методы скрининга обладают низкой эффективностью и необходимо разработать стратегии, которые бы устранили постоянные пробелы в профилактике и выявлении случаев туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов.

Нами была показана высокая эффективность скрининга туберкулезной инфекции в соответствии с новым приказом Минздрава № 124н, проведенном в г. Москве в 2019 г. – в период до пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в данной статье приведен опыт проведения скрининга в период пандемии – в 2021 г.

Цель: оценка эффективности массового скрининга на туберкулезную инфекцию у детей и подростков в г. Москве с использованием кожных проб в двух разных вариантах в соответствии с возрастом, оценка влияния пандемии COVID-19 на эффективность кампании по показателям заболеваемости детей и подростков.

### Материалы и методы

Дизайн – сплошное наблюдательное проспективное исследование. Скрининг туберкулезной инфекции проводился в 2021 г. в Москве в соответствии с приказом МЗ РФ № 124н<sup>3</sup>, приказами Департамента здравоохранения города Москвы.

В Москве использовались два разных варианта кожных иммунологических проб на туберкулез: первый вариант – всем детям в возрасте от 0 до 7 (включительно) лет выполнялась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – дополнительно проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР); второй вариант – детям и подросткам от 8-17 (включительно) лет выполнялась только проба с АТР.

После обследования детей и подростков иммунологическими пробами лиц с положительной и сомнительной реакцией на пробу с АТР направляли к фтизиатру, где им проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и другие исследования для диагностики или исключения

туберкулеза. Детей и подростков с установленным туберкулезом направляли на лечение в стационар, а при исключении локальных поражений туберкулезного характера – наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН) по поводу ЛТИ и назначали превентивную химиотерапию. Детей с впервые обнаруженными посттуберкулезными изменениями (ПТИ) с 2020 г. впервые стали наблюдать в VIБ ГДН согласно приказу Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 127н<sup>4</sup> (ранее – в IIIА ГДН). Детям назначали превентивную химиотерапию.

Проанализирована эффективность подходов к скринингу по показателям выявляемости туберкулеза, ЛТИ, ПТИ. Сведения о заболеваемости туберкулезом населения в целом и дифференцированно в группах риска получены на основании официальной статистической отчетности (формы № 8, 33).

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики. Для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

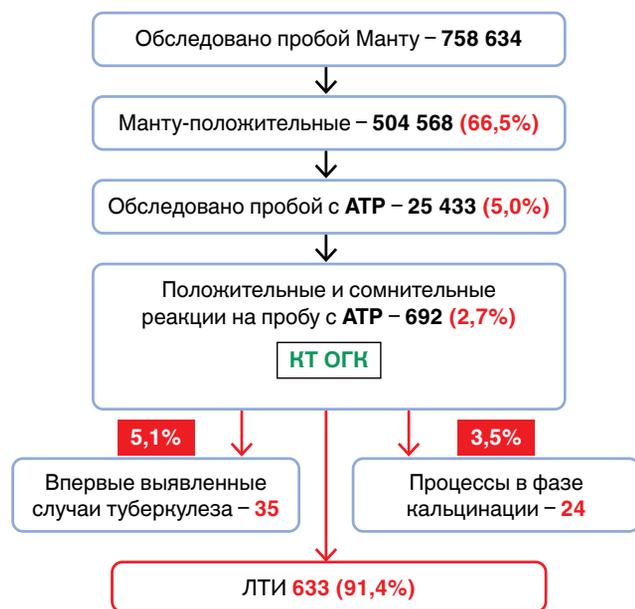
### Результаты исследования

В 2021 г. с помощью пробы Манту было обследовано 758 634 ребенка в возрасте 0-7 лет, или 99,2% подлежащих обследованию. Положительные результаты пробы отмечены у 504 567 (66,5%) из них, что объясняется высоким процентом поствакцинальной аллергии в этом возрасте (рис. 1).

При подозрении на наличие туберкулезной инфекции (при нарастании кожной реакции на пробу Манту в сравнении с предыдущим обследованием или при появлении впервые положительной реакции) детям проводилась проба с АТР. В 2021 г. проба с АТР выполнена у 25 433/504 567 (3,4%). У большинства детей с положительной реакцией на пробу Манту в возрасте 0-7 лет было констатировано наличие поствакцинальной аллергии. Среди направленных на пробу с АТР положительные реакции отмечены у 440/25 433 (1,7%), сомнительные – у 252/25 433 (0,99%). Все дети с положительной и сомнительной реакцией на АТР прошли КТ ОГК. Среди них выявляемость туберкулеза составила 5,1% (35 больных), ПТИ (процессы в фазе кальцификации) – 3,5% (24 человека) (рис. 1).

<sup>3</sup> Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

<sup>4</sup> Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 г. № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признанными утратившими силу пунктов 16-17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н.



**Рис. 1.** Результаты скрининга туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет в 2021 г.  
**Fig. 1.** Results of screening for tuberculous infection in children of 0-7 years old in 2021

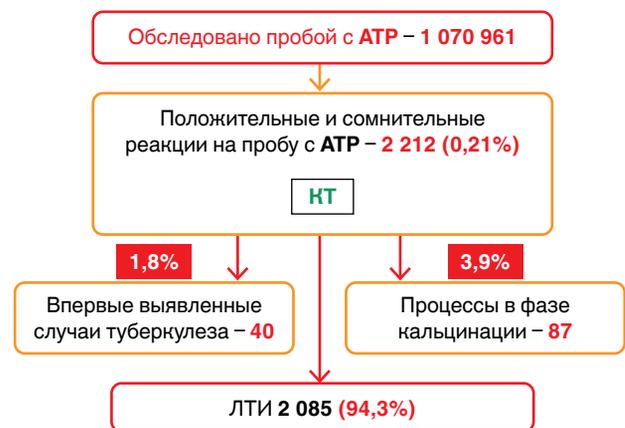
В группе детей 0-7 лет в 2021 г. к фтизиатру на обследование были направлены дети с положительной реакцией на пробу с АТР и с нарастающей реакцией на пробу Манту. Всего было обследовано 31 522 человека, или 6,2% от лиц с положительной реакцией на пробу Манту, а взято на учет с активным туберкулезом, ЛТИ и ПТИ всего 8,6% (2 725 человек) от обследованных у фтизиатра, т. е. 91,4% детей не подлежали диспансерному наблюдению у фтизиатра, поскольку большинство из них – с поствакцинальной аллергией.

В 2021 г. в VIA ГДН (с нарастанием реакции на пробу Манту и положительной и сомнительной реакцией на пробу с АТР) впервые взято 2 666 человек, или 0,5% от туберкулин-положительных детей. Нельзя исключать, что некоторые дети из тех, кто должен быть обследован пробой с АТР и затем направлен к фтизиатру, не попали к нему, так как отбор на исследование включал субъективные факторы (невозможность оценить динамику реакции на пробу Манту при отсутствии документации о предыдущих пробах у детей мигрантов и др.).

В 2021 г. детям 8-17 лет скрининг проводился, как и в предыдущие 2 года, только с помощью пробы с АТР. Был обследован 1 070 961 человек, или 97,9% от подлежащих обследованию. Несмотря на то что в 2021 г. проведение скрининга у детей было затруднено из-за пандемии COVID-19 и многие дети находились на удаленном режиме обучения, охват обследованием с помощью иммунологических тестов оказался очень высоким. Этого удалось достичь за счет принятых дополнительных мер – не только обследование в условиях массового скрининга, но

и обследование в индивидуальном порядке, особенно в группах риска по туберкулезу.

Среди обследованных детей 8-17 лет сомнительные реакции отмечены у 542 человек, положительные – у 1 670, что в совокупности составило 2 212 человек. Обследованы у фтизиатра все 2 212 человек (рис. 2). Выявляемость туберкулеза в



**Рис. 2.** Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков 8-17 лет в Москве в 2021 г.  
**Fig. 2.** Screening for tuberculous infection in children of 8-17 years old in Moscow in 2021

возрастной группе 8-17 лет в 2021 г. среди 2 212 лиц с положительной и сомнительной реакцией на АТР составила 1,8% (95%-ный ДИ 1,32-2,46%), а процессов в фазе кальцинации – 3,9% (95%-ный ДИ 3,20-4,85%),  $p < 0,001$  (рис. 2).

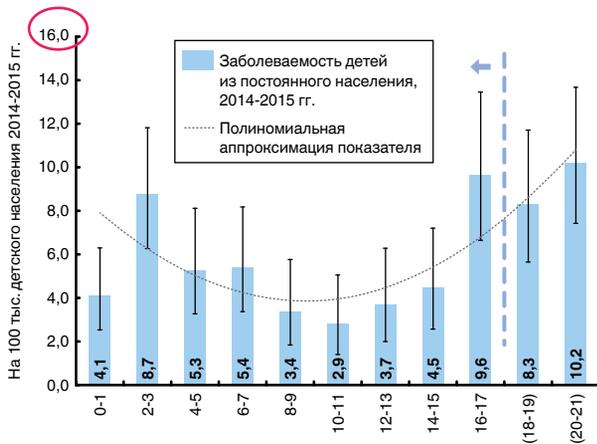
Обращает на себя внимание тот факт, что выявляемость туберкулеза среди лиц с положительной реакцией на АТР в возрасте 8-17 лет достоверно ниже, чем в группе 0-7 лет, так как в последней на пробу с АТР отбираются только те, у кого выявлено нарастание реакции на пробу Манту. Так, выявляемость туберкулеза составляла в возрасте 0-7 лет 5,1% (95%-ный ДИ 3,64-6,97%), а в 8-17 лет – 1,8% (95%-ный ДИ 1,32-2,46%),  $p < 0,001$ .

Об этом же свидетельствует и заболеваемость в разных возрастных группах в различные временные периоды (рис. 3 а, б).

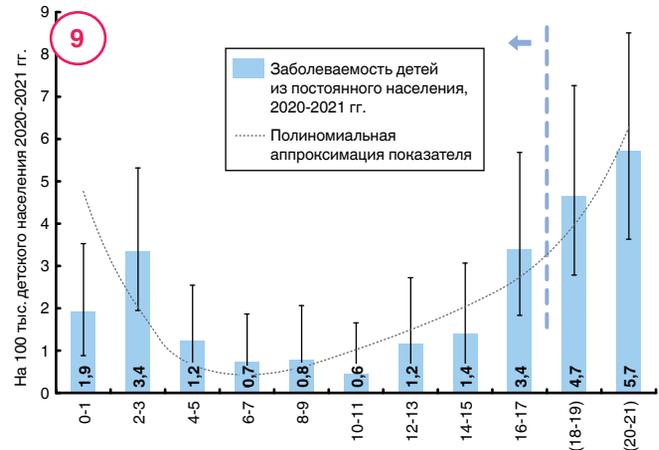
Увеличение числа детей, выявленных с ПТИ, отмечено в 2013 г. и объясняется широким использованием КТ ОГК у лиц с положительной реакцией на пробу с АТР, которую также начали широко применять именно с этого времени. Использование пробы с АТР сказалось и на высокой выявляемости туберкулеза за счет ранних проявлений, что проявилось ростом показателя заболеваемости, который в последующие годы постоянно снижался (рис. 4, 5).

У большинства детей ПТИ характеризуются как ограниченные, «малые», не обнаруживаемые при обзорной рентгенографии. Снижение числа детей с впервые выявленными ПТИ, которое наблюдается в последние годы, может объясняться улучшени-

а) в 2014-2015 гг.

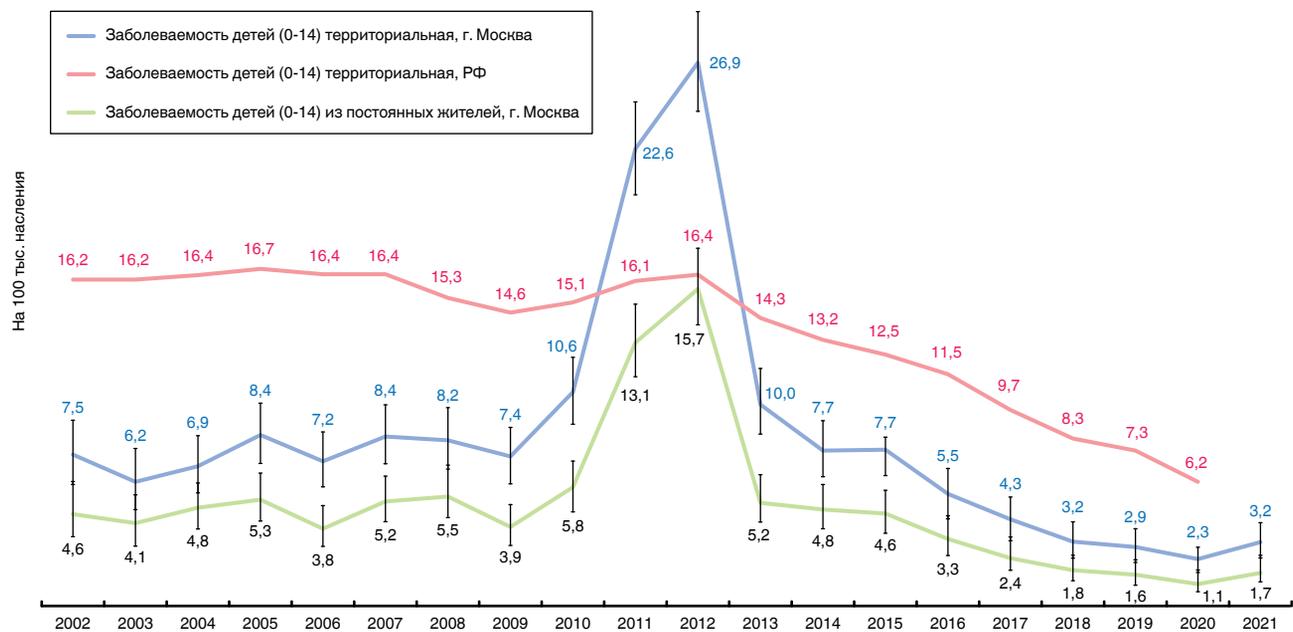


б) в 2020-2021 гг.



**Рис. 3.** а) заболеваемость туберкулезом 2014-2015 гг. и б) 2020-2021 гг., постоянные жители, г. Москва. (Источник: регистр СМТ г. Москвы, население: форма № 4). Для сравнения на графике приведены значения показателя для постоянных жителей возраста 18-19 и 20-21 год

**Fig. 3.** a) Tuberculosis incidence in 2014-2015 and b) 2020-2021, permanent residents, Moscow. (Source: Moscow SMT Register, population: Form no. 4). For comparison, the curve shows values of permanent residents aged 18-19 and 20-21 years old



**Рис. 4.** Показатели заболеваемости туберкулезом детей (0-14 лет) на 100 000 населения соответствующего возраста в г. Москве по годам

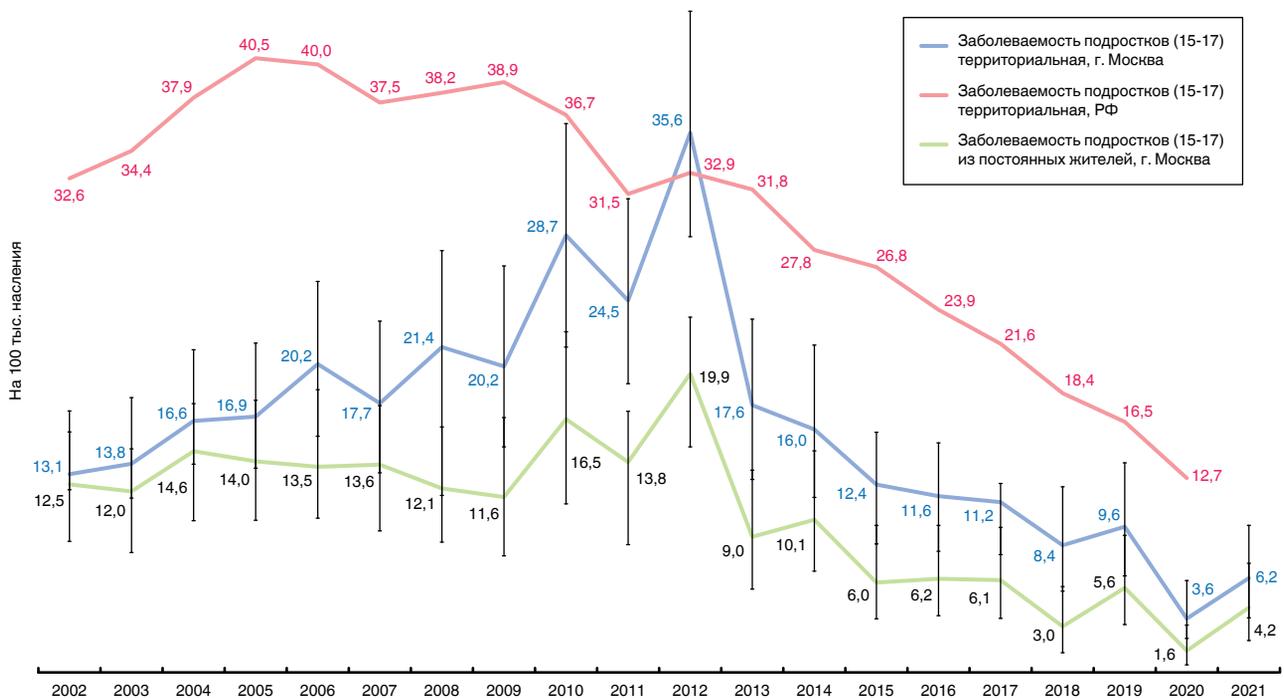
**Fig. 4.** Tuberculosis incidence in children (0-14 years old) per 100,000 population of the corresponding age in Moscow by years

ем общей эпидемической ситуации по туберкулезу, а также ранним выявлением инфекции на стадии первичного инфицирования с последующим проведением превентивной терапии [23]. Проведение превентивной терапии детям на стадии первичного инфицирования привело к снижению заболевания туберкулезом среди них до единичных и не ежегодных случаев [23]. Так, в 2017-2018 гг. среди 20 000 детей 0-17 лет, состоявших на учете в VI ГДН, было выявлено 3 случая активного туберкулеза, 2019 г. – ни одного, в 2020-2021 гг. – 3 случая среди 10 000 наблюдавшихся. За эти годы не было выяв-

лено ни одного случая заболевания туберкулезом детей, наблюдаемых в ГДН с ПТИ (428 человек).

В 2021 г. в сравнении с 2020 г. число детей, выявленных с туберкулезом, статистически незначимо увеличилось за счет тех, кто не был выявлен в 2020 г. в связи с неполным охватом населения обследованием, что связано с COVID-19. Показатели в 2021 г. тем не менее были ниже, чем в 2019 г., что подтверждает их дальнейшее уменьшение.

Территориальный показатель заболеваемости детей 0-14 лет в 2021 г. по сравнению с предыдущим годом увеличился за счет более полного охвата об-



**Рис. 5.** Показатели заболеваемости туберкулезом подростков (15-17 лет) на 100 000 населения соответствующего возраста в г. Москве по годам

**Fig. 5.** Tuberculosis incidence in adolescents (15-17 years old) per 100,000 population of the corresponding age in Moscow by years

следованием (особенно мигрирующего населения), рост статистически незначим и составил с 2,3 до 3,2 на 100 000 населения этого возраста,  $p = 0,11$ . Также увеличился этот показатель у подростков – с 3,6 до 6,2 соответственно,  $p = 0,2$ . Аналогичная ситуация среди постоянного населения: в возрасте 0-14 лет с 1,1 до 1,7;  $p = 0,17$ , а среди подростков – с 1,6 до 4,2;  $p = 0,06$ . Доля непостоянных жителей г. Москвы из числа впервые выявленных больных туберкулезом детей 0-17 лет с 2017 по 2021 г. практически не изменилась – 43,9 и 44,3% соответственно. При этом число заболевших снизилось со 107 до 79 человек.

Среди детей, заболевших в 2021 г. в возрасте 0-7 лет, 33 из 36 (91,7%) выявлены с помощью скрининга иммунологическими тестами, до появления клинических проявлений болезни, а 3 – при обращении с жалобами. Среди детей 8-17 лет – 33 из 43 (76,7%) выявлены иммунологическими тестами и 8 – при обращении с жалобами, остальные – при флюорографическом обследовании.

Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), который проводится детям 8-17 лет, более удобный как для медицинских работников, так и для пациентов, а также экономически более выгодный. Однако перейти к нему при обследовании детей в возрастной группе до 7 (включительно) лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию БЦЖ осуществляется при наличии отрицательных реакций на пробу Манту. Таких детей в возрасте 7 лет в 2021 г. было 18 365 (16,7% от обследованных), в 2019 г. – 11 902 (11,7% от обследованных).

## Заключение

Оценка эффективности массового скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве с использованием двух разных вариантов в соответствии с возрастом: первый – всем детям в возрасте 0-7 лет проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – проба с АТР; второй – детям 8-17 лет только проба с АТР, показала следующее.

Скрининг должен проводиться от простого к сложному от дешевого, которым можно охватить все население, к избирательному – среди контингентов выявленных групп риска. Проба с АТР (по сравнению с пробой Манту) позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза, что обеспечивает дообследование лишь этой целевой группы, экономя ресурсы и время.

Проведение лицам 8-17 лет скрининга туберкулезной инфекции только пробой с АТР дает возможность избежать предварительной оценки пробы Манту (сравнение с предыдущим результатом, наличие медицинской документации о проведенных ранее пробах, вакцинации и ревакцинации БЦЖ, что особенно затруднительно у мигрирующего населения).

Среди детей 0-7 лет, прошедших через двухэтапный скрининг и направленных к фтизиатру, только у 8-10% диагностируется инфицирование МБТ. Двухэтапный скрининг в возрасте 0-7 лет (проба Манту и проба АТР) ведет к большей нагрузке на фтизиатрическую службу, более затратен, чем од-

ноэтапный метод (только проба с АТР), который используется в г. Москве с 2018 г. согласно приказу Минздрава № 124н. Но проба Манту дошкольникам проводится в связи с тем, что в 7-летнем возрасте осуществляется ревакцинация БЦЖ детям с отрицательной реакцией. Практически все страны мира, за исключением 6 (5 из них – постсоветские), отказались от ревакцинации БЦЖ детей, поскольку иммунитет после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по многим исследованиям, сохраняется более 20 лет [30]. Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправдан, поскольку кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной. Как проба Манту, так и ответы на тесты IGRA, являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета по ряду причин [9, 22]. Тем не менее проба Манту дает возможность судить о доле детей с ранним периодом туберкулезной инфекции и позволяет рассчитывать риск инфицированности МБТ детского населения, что дает основания для принятия конкретных организационных решений.

Преобладание впервые выявленных лиц с ПТИ над впервые выявленными случаями туберкулеза при снижении численности тех и других свидетельствует не о позднем выявлении заболевания, а указывает на способность новых методов (проба с АТР вместе с КТ ОГК) выявлять малые формы активного заболевания и ПТИ. Формирование ПТИ возможно в течение года – между двумя осмотрами – без клинических проявлений активно-заболевания [5]. Вероятно, это объясняется тем, что в возрасте до 7 лет дети в наибольшей степени

подвержены заболеванию туберкулезом, что объясняется биологическими особенностями, в частности состоянием иммунитета, а далее до пубертатного возраста – наблюдается относительно благополучное, уравновешенное иммунологическое состояние. Напротив, в период полового созревания отмечается дисбаланс иммунных реакций на туберкулезную инфекцию, а начало полового созревания совпадает с иммунологическими изменениями или вызывает их, что приводит к менее успешному контролю за инфекцией [7, 8, 20]. Это соответствует и показателям возрастной заболеваемости детей в Москве.

Самоизлечение может происходить из-за малой инфекционной нагрузки при заражении, которая не может вызвать клинически развернутой формы заболевания, а о перенесенной инфекции можно судить по выявлению мелких кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, выявляемых только на КТ ОГК, и на которые указывает положительная реакция на пробу с АТР.

Несмотря на то что в 2021 г. в г. Москве проведение скрининга у детей было затруднено из-за пандемии COVID-19, были предприняты дополнительные меры для наиболее полного охвата детей и подростков обследованием иммунологическими тестами. У лиц в возрасте 8-17 лет охват был 97,9% (против 88,8% в 2020 г.), а у дошкольников – 99,3% (против 96,0% в 2020 г.). На разнице охвата сказались то, что дети старшего возраста находились на удаленном режиме обучения и не могли обследоваться в школе, как это было в предыдущие годы. Число выявленных больных туберкулезом в 2021 г. оказалось выше, чем в 2000 г., но ниже, чем в 2019 г., что указывает на продолжающуюся положительную динамику.

**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., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. - 2017. - № 15 (144). - С. 9-15.
2. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. - 2008. - № 4. - С. 4-6.
3. Литвинов В. И., Слогодская Л. В., Сельцовский П. П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Российский медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С. 52-56.
4. Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20, № 4. - С. 207-213.
5. Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туб. и болезни легких. - 2021. - Т. 99, № 1. - С. 15-25.

## REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)
2. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshov S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
3. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovsky P.P. et al. The new skin test for tuberculous infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 52-56. (In Russ.)
4. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
5. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15-25. (In Russ.)

6. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // *J. Biol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
7. Baguma R., Mbandi S. K., Rodo M. J., Erasmus M., Day J., Makhethel L., de Kock M., van Rooyen M., Stone L., Bilek N., Steyn M., Africa H., Darboe F., Chegou N. N., Tromp G., Walzl G., Hatherill M., Penn-Nicholson A., Scriba T. J. (2021) Inflammatory determinants of differential tuberculosis risk in pre-adolescent children and young adults // *Front. Immunol.* – № 12. – P. 639965. doi: 10.3389/fimmu.2021.639965.
8. Baguma R., Penn-Nicholson A., Smit E., Erasmus M., Day J., Makhethel L. et al. Application of a whole blood mycobacterial growth inhibition assay to study immunity against *Mycobacterium tuberculosis* in a high tuberculosis burden population. Cardona P.-J., editor // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184563. doi: 10.1371/journal.pone.0184563.
9. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1317-1325.
10. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
11. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 3285-3290.
12. Jenkins H. E., Yuen C. M., Rodriguez C. A., Nathavitharana R. R., McLaughlin M. M., Donald P. et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 285-295.
13. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R. K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C. M., Rangaka M. X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- $\gamma$  release assays: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – Vol. 2021 Published Online October 1, 2021 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
15. Owusu-Edusei K., Winston C. A., Marks S. M., Langer A., Miramontes R. Tuberculosis test usage and medical expenditures from outpatient insurance claims data, 2013 // *Tuberc. Res. Treat.* – 2017. – 3816432. doi: 10.1155/2017/3816432.
16. Pai M., Behr M. A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. *tuberculosis* // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – Oct. 27. – № 2. – P. 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
17. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
18. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // *Arch. Environ. Health.* – 1967. – Vol. 15, № 6. – P. 792-808.
19. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Seddon J. A., Chiang S. S., Esmail H., Coussens A. K. The wonder years: what can primary school children teach us about immunity to *Mycobacterium tuberculosis*? // *Front. Immunol.* – 2018. – № 9. – P. 2946/full:2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946/full.
21. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *Plos ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.
22. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5420.
23. Vonasek B., Ness T., Takwoingi Y., Kay A. W., van Wyk S. S., Ouellette L., Marais B. J., Steingart K. R., Mandalakas A. M. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. No.: CD013693. DOI: 10.1002/14651858.CD013693.pub2.
6. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
7. Baguma R., Mbandi S.K., Rodo M.J., Erasmus M., Day J., Makhethel L., de Kock M., van Rooyen M., Stone L., Bilek N., Steyn M., Africa H., Darboe F., Chegou N.N., Tromp G., Walzl G., Hatherill M., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. (2021) Inflammatory determinants of differential tuberculosis risk in pre-adolescent children and young adults. *Front. Immunol.*, no. 12, pp. 639965. doi: 10.3389/fimmu.2021.639965.
8. Baguma R., Penn-Nicholson A., Smit E., Erasmus M., Day J., Makhethel L. et al. Application of a whole blood mycobacterial growth inhibition assay to study immunity against *Mycobacterium tuberculosis* in a high tuberculosis burden population. Cardona P.-J., editor. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 9, pp. e0184563. doi: 10.1371/journal.pone.0184563.
9. Boussiotis V., Tsai E., Yunis E. et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 9, pp. 1317-1325.
10. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
11. Dillon D., Alderson M., Day H. et al. Molecular and immunological characterization of *Mycobacterium tuberculosis* CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in *Mycobacterium bovis* BCG. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, vol. 38, pp. 3285-3290.
12. Jenkins H.E., Yuen C.M., Rodriguez C.A., Nathavitharana R.R., McLaughlin M.M., Donald P. et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 285-295.
13. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denking C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- $\gamma$  release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, vol. 2021 Published Online October 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).
14. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, pp. 1274-1282.
15. Owusu-Edusei K., Winston C.A., Marks S.M., Langer A., Miramontes R. Tuberculosis test usage and medical expenditures from outpatient insurance claims data, 2013. *Tuberc. Res. Treat.*, 2017, 3816432. doi: 10.1155/2017/3816432.
16. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. *tuberculosis*. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, Oct. 27, no. 2, 16076. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
17. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
18. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health*, 1967, vol. 15, no. 6, pp. 792-808.
19. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. Geneva, World Health Organization, 2022 (WHO/UCN/TB/2022.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Seddon J.A., Chiang S.S., Esmail H., Coussens A.K. The wonder years: what can primary school children teach us about immunity to *Mycobacterium tuberculosis*? *Front. Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 2946/full:2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946/full.
21. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos ONE*, 2018, vol. 13, no. 12, pp. e0208705.
22. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 5, pp. e5420.
23. Vonasek B., Ness T., Takwoingi Y., Kay A.W., van Wyk S.S., Ouellette L., Marais B.J., Steingart K.R., Mandalakas A.M. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. no. CD013693. doi: 10.1002/14651858.CD013693.pub2.

24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. WHO Global Tuberculosis Report 2020 World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (accessed 20 October 2021).
26. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. - Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
28. WHO. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1), accessed 18 July 2021).
29. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. - Geneva, 2018.
30. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22. September 2017.
31. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. . Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1) (accessed 5 April 2022).
24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
25. WHO Global Tuberculosis Report 2020 World Health Organization. Global tuberculosis report, 2020. [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Accessed: October 20, 2021).
26. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
28. WHO, Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1) Accessed: July 18, 2021).
29. WHO, Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva, 2018.
30. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat, September 22, 2017.
31. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf?ua=1) (Accessed: April 5, 2022).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
107014, Москва, ул. Стрмынка, д. 10.

**Богородская Елена Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
E-mail: [el\\_bogorodskaya@mail.ru](mailto:el_bogorodskaya@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

**Слогоцкая Людмила Владимировна**

доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом.  
E-mail: [lyu186@yandex.ru](mailto:lyu186@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

**Шамуратова Луиза Фазыловна**

заведующая отделением фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела.  
E-mail: [lshamuratova@yandex.ru](mailto:lshamuratova@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

**Севостьянова Татьяна Александровна**

заведующая детским консультационно-диагностическим отделением.  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, доцент кафедры фтизиатрии ЛФ.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7.  
E-mail: [sewata@yandex.ru](mailto:sewata@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,  
10, Stromynka St., Moscow, 107014.

**Elena M. Bogorodskaya**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Email: [el\\_bogorodskaya@mail.ru](mailto:el_bogorodskaya@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4552-5022>

**Ludmila V. Slogotskaya**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Research Clinical Department.  
Email: [lyu186@yandex.ru](mailto:lyu186@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

**Luiza F. Shamuratova**

Head of Pediatric Phthisiologic Care Unit of Statistic and Reporting Department.  
Email: [lshamuratova@yandex.ru](mailto:lshamuratova@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>

**Tatiana A. Sevostyanova**

Head of Pediatric Consulting and Diagnostics Department.  
Pirogov Russian National Research Medical University, Associate Professor, Phthisiology Department, General Medicine Faculty.  
1, Bd. 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.  
Email: [sewata@yandex.ru](mailto:sewata@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>



## Лекарственная чувствительность клинических изолятов *Mycobacterium avium* complex

Д. А. СТАРКОВА<sup>1</sup>, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ<sup>2</sup>, Н. С. СОЛОВЬЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение чувствительности изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*, выделенных от больных микобактериозом на территории Северо-Западного федерального округа, к антибактериальным препаратам с использованием панелей Sensititre SLOMYCO.

**Материалы и методы.** За период с 2014 по 2020 г. изучены 192 медленно растущих штамма MAC (164 – *M. avium*, 28 – *M. intracellulare*), полученных от ВИЧ-негативных больных микобактериозом легких. Определение лекарственной чувствительности штаммов MAC выполняли с использованием панели из 13 антибактериальных препаратов Sensititre SLOMYCO.

**Результаты исследования.** Из 13 антибактериальных препаратов кларитромицин также оказался наиболее эффективным в отношении как *M. avium* (67,1%; 110/164), так и *M. intracellulare* (60,7%; 17/28) ( $p > 0,05$ ). Доля чувствительных к линезолиду штаммов *M. avium* и *M. intracellulare* была высока и составляла 57,3 и 53,5%, к амикацину – 57,3 и 53,5% соответственно.

Из четырех антибактериальных препаратов панели Sensititre SLOMYCO (кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид и амикацин), для которых установлены критические концентрации (КК), наиболее эффективным в отношении *M. avium* и *M. intracellulare* являлся кларитромицин. Резистентные к антибиотикам изоляты *M. avium* чаще встречались в группе ранее леченных больных.

**Ключевые слова:** микобактериоз, *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, лекарственная чувствительность, Sensititre SLOMYCO, минимальная ингибирующая концентрация, антибактериальные препараты

**Для цитирования:** Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Соловьева Н. С. Лекарственная чувствительность клинических изолятов *Mycobacterium avium* complex // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 39-47. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-39-47>

## Drug Susceptibility of Clinical Isolates of *Mycobacterium Avium* Complex

Д. А. СТАРКОВА<sup>1</sup>, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ<sup>2</sup>, Н. С. СОЛОВЬЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Paster St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

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

ABSTRACT

**The objective:** to study drug susceptibility of *M. avium* and *M. intracellulare* isolates received from patients with mycobacteriosis residing in the North Western Federal District using the Sensititre SLOMYCO panels.

**Subjects and Methods.** From 2014 to 2020, 192 slow-growing MAC strains (164 – *M. avium*, 28 – *M. intracellulare*) obtained from HIV-negative patients with pulmonary mycobacteriosis were studied. Drug susceptibility testing of MAC strains was performed using the Sensititre SLOMYCO panel consisting of 13 antibacterial drugs.

**Results.** Of the 13 antibacterial drugs, clarithromycin was also most effective against both *M. avium* (67.1%; 110/164) and *M. intracellulare* (60.7%; 17/28) ( $p > 0.05$ ). The proportion of *M. avium* and *M. intracellulare* strains sensitive to linezolid was high and amounted to 57.3 and 53.5%, as well as to amikacin – 57.3 and 53.5% respectively.

Of the four antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel (clarithromycin, moxifloxacin, linezolid, and amikacin), for which critical concentrations (CC) were established, clarithromycin was the most effective against *M. avium* and *M. intracellulare*. Antibiotic-resistant *M. avium* isolates were more frequent in the group of previously treated patients.

**Key words:** mycobacteriosis, *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, drug susceptibility, Sensititre SLOMYCO, minimum inhibitory concentration, antibacterial drugs

**For citations:** Starkova D. A., Zhuravlev V. Yu., Solovieva N. S. Drug susceptibility of clinical isolates of *Mycobacterium avium* complex. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 39-47 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-39-47>

Для корреспонденции:  
Старкова Дарья Андреевна  
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

Correspondence:  
Darya A. Starkova  
Email: dariastarkova13@gmail.com

Среди представителей большой группы нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) (более 150 видов) наибольшее клиническое значение имеют медленно растущие бактерии комплекса MAC (*Mycobacterium avium* complex) – *M. avium* и *M. intracellulare*. Являясь возбудителями микобактериоза, MAC могут

вызывать поражения легких у иммунокомпетентных лиц и диссеминированную форму инфекции у ВИЧ-позитивных лиц [4, 8, 14, 16, 19].

До настоящего времени в Российской Федерации отсутствует официальная статистическая регистрация случаев микобактериозов, что не позволяет

оценить истинный уровень заболеваемости. Однако наблюдается неуклонный рост выявляемости МАС: в частности, на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области за период с 2006 по 2011 г. от пациентов с подозрением на туберкулез было выделено около 40 изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*, тогда как с 2012 по 2020 г. – уже более 400 [2]. Только в 2021 г. в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России было выделено 147 изолятов НТМБ, причем 93 (63%) принадлежали к виду *M. avium*. Неуклонный рост выявляемости НТМБ диктует необходимость верификации регистрации каждого случая микобактериоза.

Для назначения эффективной антибактериальной терапии проводится определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителей микобактериоза. В Российской Федерации «Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза» рекомендовано использовать метод на основе определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибактериальных, в том числе и противотуберкулезных препаратов [3]. За рубежом общепринятым стандартом определения лекарственной устойчивости НТМБ является протокол Института по клиническому и лабораторным стандартам США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI), который рекомендует использование метода серийных микроразведений в жидкой питательной среде. Однако протокол CLSI приводит спектр значений МИК для определения таких параметров, как чувствительность, резистентность и промежуточная чувствительность изолятов МАС только для кларитромицина, моксифлоксацина и линезолида. Отсутствие эмпирических пограничных значений для остальных антибиотиков является одной из основных проблем при сравнительном анализе лабораторных данных определения ЛЧ. Доступность стандартизированной системы тестирования ЛЧ изолятов МАС Sensititre SLOMYCO (Thermo Fisher Scientific, США) дает возможность получить сопоставимые значения МИК для медленно растущих микобактерий, что обуславливает распространенность данной тест-системы в различных странах мира [1, 7].

В отечественной литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных как изучению ЛЧ МАС, так и сравнению профилей ЛЧ *M. avium* и *M. intracellulare*.

Цель исследования: изучение чувствительности изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*, выделенных от больных микобактериозом на территории Северо-Западного федерального округа, к антибактериальным препаратам с использованием панелей Sensititre SLOMYCO.

### Материалы и методы

Изучены 192 изолята медленно растущих МАС (164 – *M. avium*, 28 – *M. intracellulare*), получен-

ных от ВИЧ-негативных больных микобактериозом легких за период с 2014 по 2020 г. в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (СПбНИИФ). Изоляты НТМБ выделены при культивировании клинического материала (мокрота, промывные воды бронхов, жБАЛ, гной, биопсийный материал) на средах Левенштейна – Йенсена, Финна II и Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 BD USA.

Первичную групповую идентификацию клинических изолятов НТМБ проводили с использованием иммунохроматографического теста (ТВ Ag MPT64 Rapid; Standard Diagnostics, Корея) и микроскопического исследования препаратов культур с окраской по Цилю – Нильсену. Видовую идентификацию рекультивированных изолятов микобактерий осуществляли в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с использованием тест-системы для идентификации НТМБ GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Определение ЛЧ изолятов МАС выполняли с использованием панели Sensititre Myco SLOMYCO (Thermo Fisher Scientific, США), которая служит для определения МИК методом двухкратных микроразведений в лунках 13 антибактериальных препаратов: амикацин (AMI, 1-64 мкг/мл), ципрофлоксацин (CIP, 0,12-16,00 мкг/мл), кларитромицин (CLA, 0,06-64,00 мкг/мл), доксициклин (DOX, 0,12-16,00 мкг/мл), этамбутол (EMB, 0,5-16,0 мкг/мл), этионамид (ETH, 0,3-20,0 мкг/мл), изониазид (INH, 0,25-8,00 мкг/мл), линезолид (LZD, 1-64 мкг/мл), моксифлоксацин (MXF, 0,12-8,00 мкг/мл), рифабутин (RFB, 0,25-8,00 мкг/мл), рифампицин (RIF, 0,12-8,00 мкг/мл), стрептомицин (STR, 0,5-64,0 мкг/мл), триметоприм/сульфаметоксазол (SXT, 0,12/4,75-8/152 мкг/мл). Постановку и анализ результатов теста ЛЧ проводили согласно инструкции производителя: 100 мкл суспензии культуры микобактерий (в концентрации  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл) вносили в 96-луночные планшеты и инкубировали при 37°С в течение 7-14 сут до появления роста культуры в контрольной ячейке с использованием бактериологического анализатора Sensititre Vizion System TREK Diagnostic Systems (Великобритания).

Согласно протоколу CLSI, для интерпретации параметров чувствительности (S, Susceptible), резистентности (R, Resistant) и промежуточной чувствительности (I, Intermediate) изолятов МАС использовали следующие значения МИК – CLA:  $S \leq 8$  мкг/мл,  $I = 16$  мкг/мл,  $R \geq 32$  мкг/мл; MXF:  $S \leq 1$  мкг/мл,  $I = 2$  мкг/мл,  $R \geq 4$  мкг/мл; LZD:  $S \leq 8$  мкг/мл,  $I = 16$  мкг/мл,  $R \geq 32$  мкг/мл) (Clinical Laboratory Standards Institute, 2018). МИК амикацина интерпретировали в соответствии с Brown-Elliott et al. (AMI:  $S \leq 16$  мкг/мл,  $I = 32$  мкг/мл,  $R \geq 64$  мкг/мл) [5].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ресурса «Медицинская ста-

тистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Видовая идентификация 192 изолятов МАС выявила принадлежность к *M. avium* 164 (85,4%) и *M. intracellulare* – 28 (14,6%) изолятов. Из 164 изолятов *M. avium* 116 были выделены от впервые выявленных больных микобактериозом легких, 48 – от ранее леченных больных (с неизвестной схемой лечения). Все изоляты *M. intracellulare* были получены от впервые выявленных больных. Распределение МИК антибактериальных препаратов панели Sensititre SLOMYCO у включенных в исследование клинических изолятов МАС представлено в табл. 1.

Многочисленные исследования, проведенные в зарубежных странах, демонстрируют высокую чувствительность к кларитромицину более 90% изолятов МАС [6, 13, 15, 20]. Согласно результатам исследований, проведенных в Москве, доля чувствительных к кларитромицину изолятов *M. avium* была ниже и составляла 86,4%, однако у *M. intracellulare* достигала 100% [12].

В нашем исследовании из четырех АБП, для которых установлены значения КК, кларитромицин также оказался наиболее эффективным в отношении как *M. avium* (67,1%; 110/164), так и *M. intracellulare* (60,7%; 17/28), причем различия между группами чувствительных к нему изолятов обоих видов не были статистически значимы ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Полученные данные в целом согласуются с приведенными выше результатами зарубежных и российских авторов, однако в нашем исследовании доли чувствительных к кларитромицину изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* оказались значительно ниже.

Из 164 изолятов *M. avium* 5 (3,0%) были устойчивы к трем антибактериальным препаратам, за

**Таблица 1.** Распределение МИК антибактериальных препаратов у включенных в исследование клинических изолятов МАС

**Table 1.** Distribution of MIC of antibacterial drugs in *Mycobacterium Avium* complex clinical isolates used in the study

Антибактериальный препарат	Количество изолятов, абс. (%)		
	МИК, мкг/мл	<i>M. avium</i> , n = 164	<i>M. intracellulare</i> , n = 28
Этамбутол	0,5	1 (0,6)	-
	1,0	-	1 (3,6)
	2,0	2 (1,2)	2 (7,1)
	4,0	6 (3,7)	3 (10,7)
	8,0	44 (26,8)	6 (21,4)
	16,0	111 (67,7)	16 (57,1)
Этионамид	0,3	3 (1,8)	-
	0,6	15 (9,1)	-
	1,2	12 (7,3)	1 (3,6)
	2,5	16 (9,8)	1 (3,6)
	5,0	16 (9,8)	3 (10,7)
	10,0	10 (6,1)	2 (7,1)
	20,0	92 (56,1)	21 (75,0)
Изониазид	0,25	-	-
	0,5	-	-
	1,0	-	-
	2,0	2 (1,2)	-
	4,0	2 (1,2)	2 (7,1)
	8,0	160 (97,6)	26 (92,9)
Рифабутин	0,25	76 (46,3)	9 (32,1)
	0,5	6 (3,7)	6 (21,4)
	1,0	10 (6,1)	-
	2,0	6 (3,7)	-
	4,0	2 (1,2)	-
	8,0	64 (39,0)	13 (46,4)
Рифампицин	0,12	52 (31,7)	9 (32,1)
	0,25	25 (15,2)	5 (17,9)
	0,5	6 (3,7)	1 (3,6)
	1,0	6 (3,7)	-
	2,0	11 (6,7)	1 (3,6)
	4,0	5 (3,0)	-
	8,0	59 (36,0)	12 (42,9)
Стрептомицин	0,5	18 (11,0)	-
	1,0	20 (12,2)	4 (14,3)
	2,0	34 (20,7)	9 (32,1)
	4,0	16 (9,8)	2 (7,1)
	8,0	10 (6,1)	1 (3,6)
	16,0	3 (1,8)	1 (3,6)
	32,0	8 (4,9)	-
	64,0	55 (33,5)	11 (39,3)

Таблица 1. Окончание  
Table 1. Ending

Антибактериальный препарат	Количество изолятов, абс. (%)		
	МИК, мкг/мл	<i>M. avium</i> , n = 164	<i>M. intracellulare</i> , n = 28
Ципрофлоксацин	0,12	31 (18,9)	1 (3,6)
	0,25	20 (12,2)	1 (3,6)
	0,5	28 (17,1)	13 (46,4)
	1,0	12 (7,3)	-
	2,0	7 (4,3)	1 (3,6)
	4,0	12 (7,3)	1 (3,6)
	8,0	4 (2,4)	-
Доксициклин	16,0	50 (30,5)	11 (39,3)
	0,12	14 (8,5)	1 (3,6)
	0,25	15 (9,1)	2 (7,1)
	0,5	31 (18,9)	4 (14,3)
	1,0	6 (3,7)	3 (10,7)
	2,0	7 (4,3)	3 (10,7)
	4,0	9 (5,5)	2 (7,1)
Триметоприм/сульфаметоксазол	8,0	12 (7,3)	-
	16,0	70 (42,7)	13 (46,4)
	0,12/2,4	40 (24,4)	1 (3,6)
	0,25/4,8	12 (7,3)	5 (17,9)
	0,5/9,5	9 (5,5)	4 (14,3)
	1,0/19,0	8 (4,9)	2 (7,1)
	2,0/38,0	18 (11,0)	1 (3,6)
Кларитромицин	4,0/76,0	9 (5,5)	2 (7,1)
	8,0/152,0	68 (41,5)	13 (46,4)
	0,06	29 (17,7)	7 (25,0)
	0,12	25 (15,2)	1 (3,6)
	0,25	9 (5,5)	2 (7,1)
	0,5	18 (11,0)	4 (14,3)
	1,0	11 (6,7)	2 (7,1)
	2,0	6 (3,7)	-
	4,0	2 (1,2)	1 (3,6)
	8,0	9 (5,5)	-
Амикацин	16,0	3 (1,8)	-
	32,0	-	-
	64,0	52 (31,7)	11 (39,3)
	1,0	34 (20,7)	2 (7,1)
	2,0	17 (10,4)	6 (21,4)
	4,0	16 (9,8)	5 (17,9)
	8,0	10 (6,1)	2 (7,1)
Линезолид	16,0	17 (10,4)	1 (3,6)
	32,0	7 (4,3)	-
	64,0	63 (38,4)	12 (42,9)
	1,0	71 (43,3)	11 (39,3)
	2,0	13 (7,9)	4 (14,3)
	4,0	10 (6,1)	1 (3,6)
Моксифлоксацин	8,0	-	-
	16,0	11 (6,7)	-
	32,0	3 (1,8)	-
	64,0	56 (34,1)	12 (42,9)
	0,12	3 (1,8)	1 (3,6)
	0,25	3 (1,8)	-
Моксифлоксацин	0,5	20 (12,2)	1 (3,6)
	1,0	17 (10,4)	2 (7,1)
	2,0	21 (12,8)	7 (25,0)
	4,0	21 (12,8)	3 (10,7)
	8,0	79 (48,2)	14 (50,0)

исключением кларитромицина. Промежуточная чувствительность к кларитромицину в нашем исследовании встречалась редко – 1,8% и только у *M. avium* (рис. 1). В клинической практике промежуточные значения являются показанием для назначения максимально высоких доз ряда антибиотиков, что зачастую приводит к положительной динамике лечения.

Доля чувствительных к амикацину изолятов *M. avium* составляла 57,3%. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных в Южной Корее (52,6%) и России [1, 10]. Согласно данным авторов из Европы и Азии,

доля чувствительных к амикацину изолятов была значительно выше – более 80% [9, 11, 17], в то время как авторы из Нидерландов отметили 100%-ную устойчивость *M. avium* к амикацину [18]. По данным Litvinov et al. (2018), 71,5% российских изолятов *M. avium* являлись чувствительными к амикацину [12].

Показатели чувствительности клинических изолятов МАС к линезолиду и моксифлоксацину также носят противоречивый характер. Так, в европейских странах отмечают низкую чувствительность изолятов МАС к линезолиду (менее 15%) и моксифлоксацину (до 25%) [20]. Однако

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика лекарственной чувствительности включенных в исследование клинических изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* к антибактериальным препаратам панели Sensititre SLOMYCO, для которых установлены значения КК

**Table 2.** Comparative characteristics of drug susceptibility of *M. avium* and *M. intracellulare* clinical isolates used in the study to antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel for which CC values were established

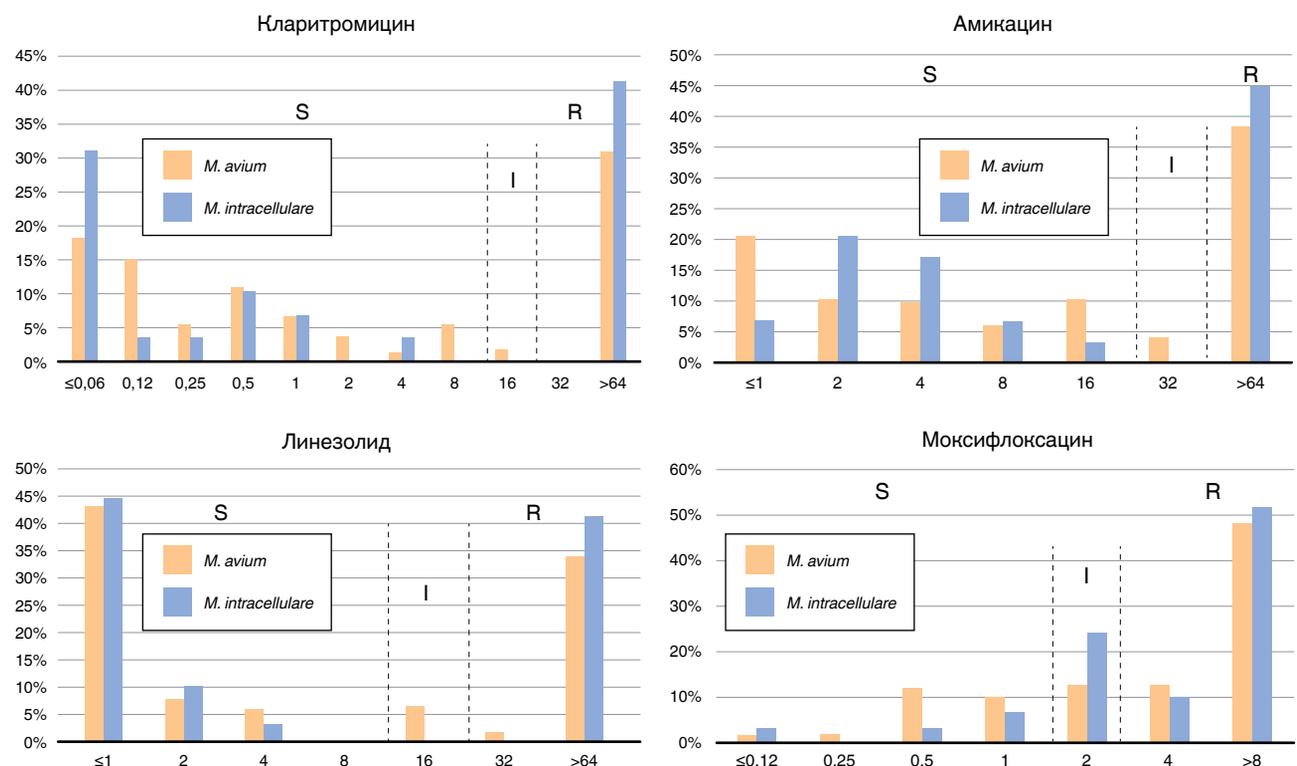
Антибактериальный препарат	Количество изолятов, абс. (%)								$\chi^2$	<i>p</i>
	S*		$\chi^2$	<i>p</i>	I**		R**			
	<i>M. avium</i> <i>n</i> = 164	<i>M. intracellulare</i> <i>n</i> = 28			<i>M. avium</i> <i>n</i> = 164	<i>M. intracellulare</i> <i>n</i> = 28	<i>M. avium</i> <i>n</i> = 164	<i>M. intracellulare</i> <i>n</i> = 28		
Кларитромицин	110 (67,1)	17 (60,7)	0,432	0,512	3 (1,8)	0	51 (31,1)	11 (39,3)	0,733	0,392
Амикацин	94 (57,3)	15 (53,5)	0,137	0,712	7 (4,3)	1 (3,6)	63 (38,4)	12 (42,9)	0,198	0,657
Линезолид	94 (57,3)	16 (57,1)	0,000	0,987	11 (6,7)	0	59 (36,0)	12 (42,9)	0,486	0,486
Моксифлоксацин	44 (26,8)	4 (14,3)	2,007	0,157	20 (12,2)	7 (25,0)	100 (61,0)	17 (60,7)	0,001	0,980

Примечание: \* Susceptible – чувствительные изоляты, \*\* Intermediate – изоляты с промежуточной чувствительностью, \*\*\* Resistant – устойчивые изоляты

в Японии, Китае и Тайване доля чувствительных к линезолиду и моксифлоксацину изолятов *M. avium* достигала более 70%, а *M. intracellulare* – 90% [9, 11, 21]. В нашем исследовании доля чувствительных к линезолиду изолятов *M. avium* и *M. intracellulare* была высока и составляла 57,3 и 53,5%, к моксифлоксацину – 26,8 и 14,3% соответственно (рис. 2). Доля чувствительных к линезолиду изолятов *M. avium* и *M. intracellulare*,

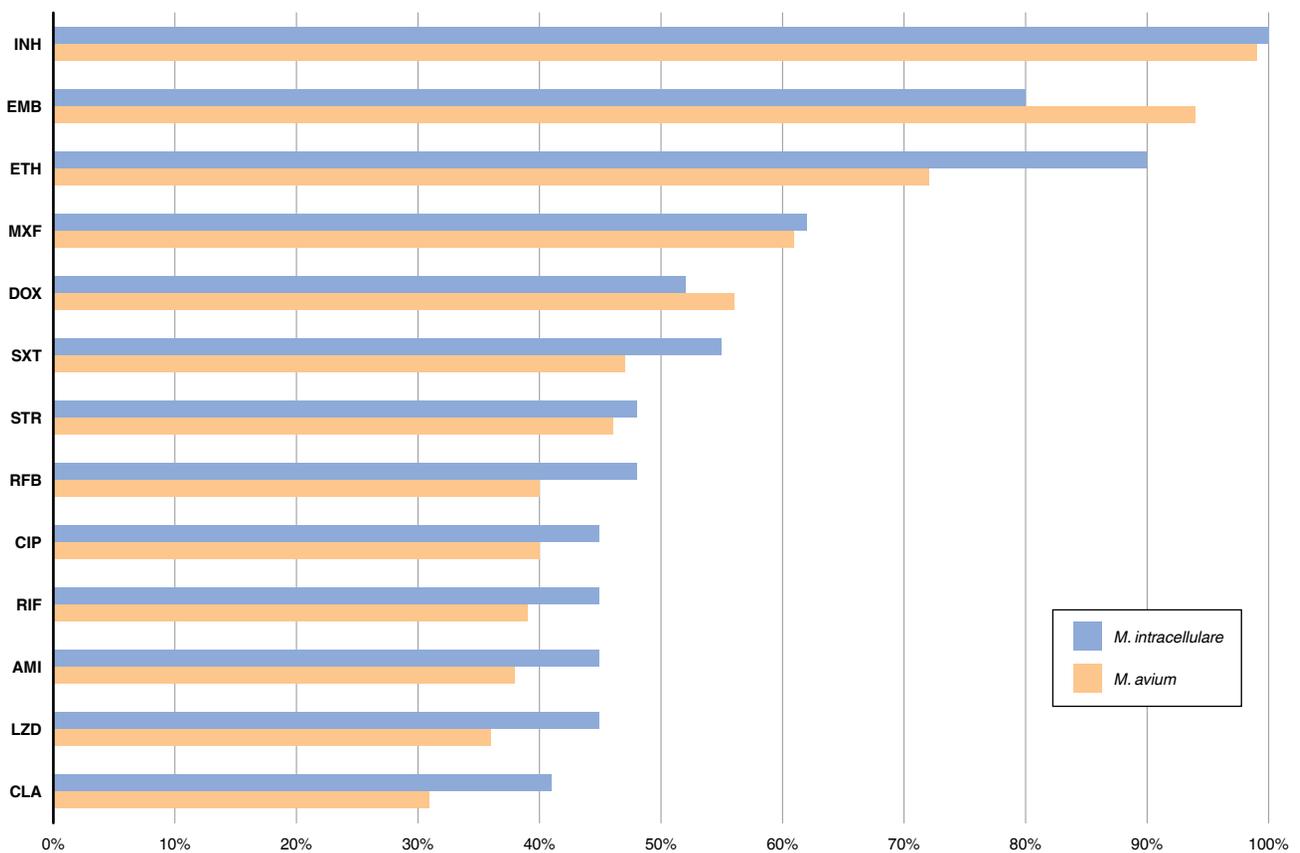
выделенных в Москве, составляла 6,8 и 40%, к моксифлоксацину – 47,2 и 37,5% соответственно [12]. Противоречивые результаты теста ЛЧ могут быть обусловлены разными критериями оценки полученных результатов, выборкой клинических изолятов, а также наличием/отсутствием видовой дифференциации комплекса MAC.

В 100% (4/4) случаев доля резистентных изолятов *M. intracellulare* была выше, нежели *M. avium*,



**Рис. 1.** Распределение МИК антибактериальных препаратов (амикацин, кларитромицин, линезолид, моксифлоксацин) у клинических изолятов *M. avium* (*n* = 164) и *M. intracellulare* (*n* = 28). Вертикальные пунктирные линии отображают пограничные значения МИК для чувствительных (S), промежуточных (I) и устойчивых (R) штаммов MAC

**Fig. 1.** Distribution of MICs of antibacterial drugs (amikacin, clarithromycin, linezolid, and moxifloxacin) in clinical isolates of *M. avium* (*n* = 164) and *M. intracellulare* (*n* = 28). Vertical dotted lines represent breakpoint MICs for susceptible (S), intermediate (I), and resistant (R) MAC strains



**Рис. 2.** Доли штаммов *M. avium* и *M. intracellulare*, устойчивых к антибактериальным препаратам панели Sensititre SLOMYCO (амикацин AMI, ципрофлоксацин CIP, кларитромицин CLA, доксициклин DOX, этамбутол EMB, этионамид ETH, изониазид INH, линезолид LZD, моксифлоксацин MXF, рифабутин RFB, рифампицин RIF, стрептомицин STR, триметоприм/сульфаметоксазол SXT)

**Fig. 2.** Proportion of *M. avium* and *M. intracellulare* strains resistant to antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel (amikacin, AMI, ciprofloxacin, CIP, clarithromycin, CLA, doxycycline, DOX, ethambutol, EMB, ethionamide, ETH, isoniazid, INH, linezolid, LZD, moxifloxacin, MXF, rifabutin, RFB, rifampicin, RIF, streptomycin, STR, trimethoprim/sulfamethoxazole, SXT)

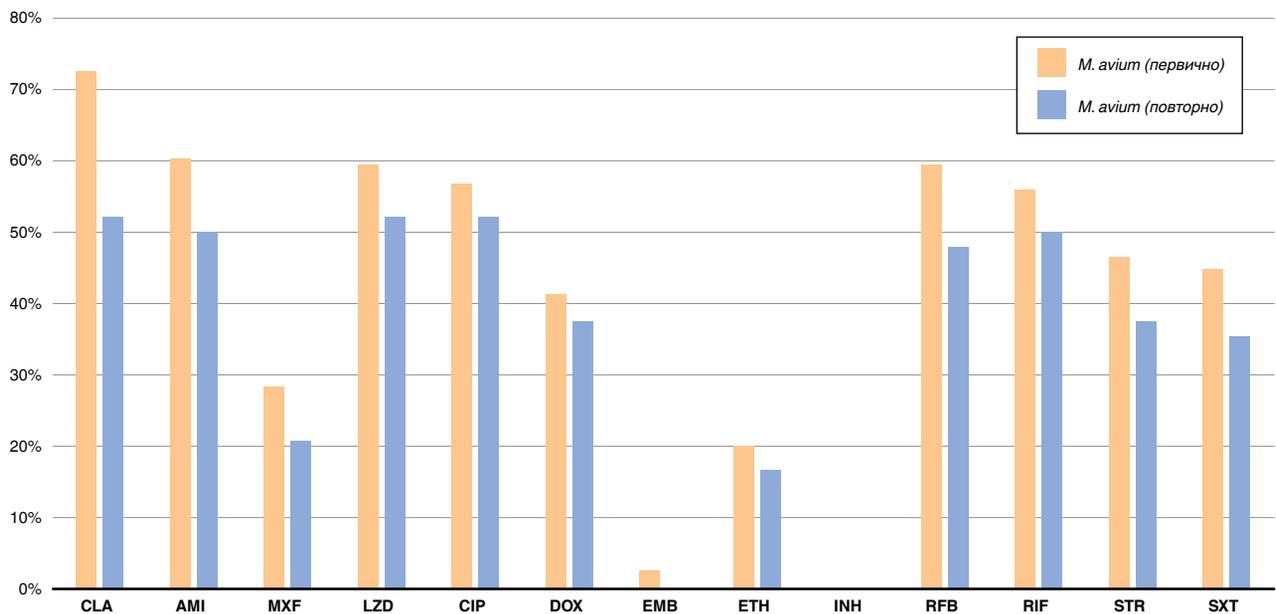
однако статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Таким образом, несмотря на отсутствие данных о тяжести клинических проявлений MAC-инфекции, полученные данные согласуются с результатами исследований, описывающих более низкие показатели ответа на лечение в случае инфекции *M. intracellulare* по сравнению с *M. avium* [6, 22].

Известно, что макролиды являются наиболее эффективными в отношении изолятов MAC, однако в руководстве, изданном Американским торакальным обществом / Американским обществом инфекционных заболеваний (ATS/IDSA), есть предупреждение о невозможности проведения монотерапии для лечения MAC-инфекции ввиду возможного развития резистентности возбудителей к данной группе антибиотиков и рекомендована комбинированная схема из макролидов (кларитромицин или азитромицин), рифампицина и этамбутола [20]. В нашем исследовании доля чувствительных к кларитромицину изолятов *M. avium* была на 20% выше у впервые выявленных больных по сравнению с ранее лечеными ( $\chi^2 = 6,296$ ;  $p = 0,013$ ) (рис. 3).

Доля чувствительных к моксифлоксацину, линезолиду и амикацину изолятов *M. avium* у ранее леченных больных также была меньше по сравнению с таковой у впервые выявленных больных (рис. 3). Таким образом, резистентные изоляты *M. avium* чаще встречались в группе ранее леченных больных. К сожалению, ввиду отсутствия данных о схеме лечения пациентов с повторным выделением *M. avium* выявить закономерности нарастания доли резистентных изолятов на фоне антибактериальной терапии не представлялось возможным.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений: недостаточность клинических и эпидемиологических данных не позволяет выявить корреляцию между результатами тестирования ЛЧ *in vitro* и клиническим ответом, а также отследить динамику развития резистентности к антибиотикам в процессе лечения.

В клинической практике зачастую наблюдается расхождение между результатами теста ЛЧ изолятов MAC *in vitro* и ответом на соответствующее лечение *in vivo*. Поэтому выбор схемы лечения требует не только определения значений МИК, но и учета фармакокинетических и фармакодинамиче-



**Рис. 3.** Распределение долей чувствительных к антибактериальным препаратам панели Sensititre SLOMYCO (амикацин AMI, ципрофлоксацин CIP, кларитромицин CLA, доксициклин DOX, этамбутол EMB, этионамид ETH, изониазид INH, линезолид LZD, моксифлоксацин MXF, рифабутин RFB, рифампицин RIF, стрептомицин STR, триметоприм/сульфаметоксазол SXT) штаммов *M. avium*, выделенных от впервые выявленных больных ( $n = 116$ ) и ранее леченных больных ( $n = 48$ )

**Fig. 3.** Proportion of *M. avium* and *M. intracellulare* strains resistant to antibacterial drugs of the Sensititre SLOMYCO panel (amikacin, AMI, ciprofloxacin, CIP, clarithromycin, CLA, doxycycline, DOX, ethambutol, EMB, ethionamide, ETH, isoniazid, INH, linezolid, LZD, moxifloxacin, MXF, rifabutin, RFB, rifampicin, RIF, streptomycin, STR, trimethoprim/sulfamethoxazole, SXT) isolated from new patients ( $n = 116$ ) and previously treated patients ( $n = 48$ )

ских характеристик препарата. При этом следует учитывать, что эффективность лечения может быть достигнута за счет синергичного эффекта комбинированной терапии. Это диктует необходимость введения регламентированных критериев постановки и интерпретации результатов определения ЛЧ НТМБ, а также получения большего количества клинических данных, которые позволили бы установить корреляцию между активностью лекарственных препаратов *in vitro* и *in vivo*.

## Выводы

Из четырех антибактериальных препаратов панели Sensititre SLOMYCO (кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид и амикацин), для которых установлены КК, наиболее эффективным в отношении *M. avium* и *M. intracellulare* являлся кларитромицин. Резистентные к антибиотикам изоляты *M. avium* чаще встречались в группе ранее леченных больных.

Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору Ольге Викторовне Нарвской за ценные замечания и оказанную помощь при написании статьи.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г. и др. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 4. – С. 43-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50>.
2. Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А. и др. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 16-22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>
3. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиоло-

## REFERENCES

1. Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G. et al. Drug susceptibility of the slow growing non-tuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 4, pp. 43-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-4-43-50>.
2. Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A. et al. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North Western Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 16-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>
3. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations

- гической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2015. – 46 с.
4. Adachi Y., Tsuyuguchi K., Kobayashi T. et al. Effective treatment for clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease // *J. Infect. Chemother.* – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 676-680. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.008.
  5. Brown-Elliott B. A., Iakhiaeva E., Griffith D. E. et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – № 51. – P. 3389e94.
  6. Cho E. H., Huh H. J., Song D. J. et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens // *J. Infect. Chemother.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 315-318. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.022.
  7. Clinical Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd ed. CLSI document M24. // Clinical Laboratory Standards Institute. 2018.
  8. Cowman S., van Ingen J., Griffith D. E. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019.
  9. Huang C. C., Wu M. F., Chen H. C. et al. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-cycloserine and dapson against 83 *Mycobacterium avium* complex clinical isolates // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 636-643. doi: 10.1016/j.jmii.2017.05.001.
  10. Kwon Y. S., Daley C. L., Koh W. J. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2019. – Vol. 13, № 9. – P. 851-861. doi: 10.1080/17476348.2019.1638765.
  11. Li G., Pang H., Guo Q. et al. Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 364-374. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.024.
  12. Litvinov V., Makarova M., Galkina K. et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. 0203108. doi: 10.1371/journal.pone.0203108.
  13. Maurer F. P., Pohle P., Kernbach M. et al. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium*-intracellular complex // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 379.e1-379.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.010.
  14. Saxena S., Spaink H. P., Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models // *Biology (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 96. doi: 10.3390/biology10020096.
  15. Schulthess B., Schäfle D., Kälin N. et al. Drug susceptibility distributions of *Mycobacterium chimaera* and other non-tuberculous mycobacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, № 5. – P. e02131-20. doi: 10.1128/AAC.02131-20.
  16. Tateishi Y., Ozeki Y., Nishiyama A. et al. Comparative genomic analysis of *Mycobacterium intracellulare*: implications for clinical taxonomic classification in pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellular complex disease // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 103. doi: 10.1186/s12866-021-02163-9.
  17. Uchiya K. I., Asahi S., Futamura K. et al. Antibiotic susceptibility and genotyping of *Mycobacterium avium* strains that cause pulmonary and disseminated infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. e02035-17. doi: 10.1128/AAC.02035-17.
  18. van Ingen J., van der Laan T., Dekhuijzen R. et al. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 169-173. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.023.
  19. Wang D. M., Liao Y., Li Q. F. et al. Drug resistance and pathogenic spectrum of patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria and human-immunodeficiency virus in Chengdu, China // *Chin. Med. J.* – 2019. – Vol. 132, № 11. – P. 1293-1297. doi: 10.1097/CM9.0000000000000235.
  20. Wetzstein N., Kohl T. A., Andres S. et al. Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in *Mycobacterium avium* complex // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – № 93. – P. 320-328. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.059.
  21. Yamaba Y., Ito Y., Suzuki K. et al. Moxifloxacin resistance and genotyping of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolates in Japan // *J. Infect. Chemother.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 995-1000. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.028.
  22. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 491-495. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.012.
  - in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2015, 46 p.
  4. Adachi Y., Tsuyuguchi K., Kobayashi T. et al. Effective treatment for clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *J. Infect. Chemother.*, 2020, vol. 26, no. 7, pp. 676-680. doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.008.
  5. Brown-Elliott B.A., Iakhiaeva E., Griffith D.E. et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, no. 51, pp. 3389e94.
  6. Cho E.H., Huh H.J., Song D.J. et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. *J. Infect. Chemother.*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 315-318. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.022.
  7. Clinical Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd ed. CLSI document M24. Clinical Laboratory Standards Institute. 2018.
  8. Cowman S., van Ingen J., Griffith D.E. et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019.
  9. Huang C.C., Wu M.F., Chen H.C. et al. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-cycloserine and dapson against 83 *Mycobacterium avium* complex clinical isolates. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 636-643. doi: 10.1016/j.jmii.2017.05.001.
  10. Kwon Y.S., Daley C.L., Koh W.J. Managing antibiotic resistance in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: challenges and new approaches. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2019, vol. 13, no. 9, pp. 851-861. doi: 10.1080/17476348.2019.1638765.
  11. Li G., Pang H., Guo Q. et al. Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 364-374. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.024.
  12. Litvinov V., Makarova M., Galkina K. et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. 0203108. doi: 10.1371/journal.pone.0203108.
  13. Maurer F.P., Pohle P., Kernbach M. et al. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium*-intracellular complex. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 379.e1-379.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.010.
  14. Saxena S., Spaink H.P., Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 2, 96. doi: 10.3390/biology10020096.
  15. Schulthess B., Schäfle D., Kälin N. et al. Drug susceptibility distributions of *Mycobacterium chimaera* and other non-tuberculous mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2021, vol. 65, no. 5, pp. e02131-20. doi: 10.1128/AAC.02131-20.
  16. Tateishi Y., Ozeki Y., Nishiyama A. et al. Comparative genomic analysis of *Mycobacterium intracellulare*: implications for clinical taxonomic classification in pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellular complex disease. *BMC Microbiol.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 103. doi: 10.1186/s12866-021-02163-9.
  17. Uchiya K.I., Asahi S., Futamura K. et al. Antibiotic susceptibility and genotyping of *Mycobacterium avium* strains that cause pulmonary and disseminated infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 64, no. 4, pp. e02035-17. doi: 10.1128/AAC.02035-17.
  18. van Ingen J., van der Laan T., Dekhuijzen R. et al. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2010, vol. 35, no. 2, pp. 169-173. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.023.
  19. Wang D.M., Liao Y., Li Q.F. et al. Drug resistance and pathogenic spectrum of patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria and human-immunodeficiency virus in Chengdu, China. *Chin. Med. J.*, 2019, vol. 132, no. 11, pp. 1293-1297. doi: 10.1097/CM9.0000000000000235.
  20. Wetzstein N., Kohl T.A., Andres S. et al. Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in *Mycobacterium avium* complex. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, no. 93, pp. 320-328. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.059.
  21. Yamaba Y., Ito Y., Suzuki K. et al. Moxifloxacin resistance and genotyping of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolates in Japan. *J. Infect. Chemother.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 995-1000. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.028.
  22. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2015, vol. 45, no. 5, pp. 491-495. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.012.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Старкова Дарья Андреевна**

ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии  
и микробиологии им. Пастера»,  
кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии  
и эволюционной генетики/старший научный сотрудник  
лаборатории идентификации патогенов.  
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.  
Тел.: 8 (812) 233-21-49.  
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ  
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

**Журавлев Вячеслав Юрьевич**

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,  
координатор направления «Лабораторная диагностика»,  
руководитель лаборатории этиологической диагностики.  
Тел.: 8 (812) 775-75-55.  
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

**Соловьева Наталья Сергеевна**

кандидат медицинских наук, врач-бактериолог высшей  
категории, заведующая бактериологической лабораторией.  
Тел. 8 (812) 775-75-55  
E-mail: baclab@spbniif.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

**Darya A. Starkova**

Paster St. Petersburg Research Institute of Epidemiology  
and Microbiology,  
Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Molecular Epidemiology  
and Evolutionary Genetics Laboratory,  
Senior Researcher of Laboratory for Pathogen Identification.  
14, Mira St., St. Petersburg, 197101.  
Phone: +7 (812) 233-21-49.  
Email: dariastarkova13@gmail.com

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

**Vyacheslav Yu. Zhuravlev**

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,  
Coordinator of Laboratory Diagnostics Unit, Head of  
Laboratory for Etiological Diagnostics.  
Phone: +7 (812) 775-75-55.  
Email: jouravlev-slava@mail.ru

**Natalya S. Solovieva**

Candidate of Medical Sciences, Bacteriologist of Superior Merit,  
Head of Bacteriological Laboratory.  
Phone: +7 (812) 775-75-55  
Email: baclab@spbniif.ru

Поступила 28.08.2022

Submitted as of 28.08.2022



## Факторы риска летального исхода от туберкулеза в субъекте с низкой плотностью населения (Камчатском крае)

А. В. ГРОМОВ<sup>1</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>2,3</sup>, Ю. В. МИХАЙЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Петропавловск-Камчатский, РФ

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

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** доказательное определение факторов, влияющих на смертность от туберкулеза в Камчатском крае как территории с низкой плотностью населения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование неблагоприятного течения туберкулеза у 512 пациентов с туберкулезом (впервые выявленные или рецидив). Выполнен однофакторный и многофакторный анализ факторов риска летального исхода от туберкулеза.

**Результаты.** В однофакторном анализе частота летального исхода от туберкулеза пациентов увеличивалась с возрастом ( $p < 0,0001$ ), у безработных, пенсионеров и инвалидов ( $p = 0,02$ ), лиц без определенного места жительства ( $p = 0,01$ ), лиц, не обследованных флюорографически 2 года и более ( $p = 0,004$ ), у пациентов с положительным результатом бактериоскопии мокроты при регистрации ( $p = 0,003$ ), с наличием алкоголизма ( $p = 0,03$ ), снижалась у пациентов, выявленных активно ( $p < 0,0001$ ). Не выявлено влияния на вероятность летального исхода от туберкулеза в регистрационной группе таких показателей, как случаи впервые выявленные/рецидивы ( $p = 0,2$ ); мужской/женский пол ( $p = 0,09$ ); городская/сельская местность проживания ( $p = 0,7$ ); принадлежность к коренному населению ( $p = 0,6$ ); устойчивость к рифампицину возбудителя ( $p = 1$ ), заболевания сердечно-сосудистой системы ( $p = 0,5$ ), курение ( $p = 0,3$ ). При многофакторном анализе независимым фактором, снижающим риск летального исхода, было активное выявление больных туберкулезом (aOR = 0,2;  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** В снижении риска смерти от туберкулеза на территории с низкой плотностью населения (Камчатском крае) первоочередную роль имеет совершенствование активного выявления больных туберкулезом; в качестве индикатора следует использовать показатель «доля больных туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах».

**Ключевые слова:** туберкулез, смертность, предикторы, риск смерти

**Для цитирования:** Громов А. В., Стерликов С. А., Михайлова Ю. В. Факторы риска летального исхода от туберкулеза в субъекте с низкой плотностью населения (Камчатском крае) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 48-55. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-48-55>

## Risk Factors of Lethal Outcomes of Tuberculosis in a Region with Low Population Density (Kamchatskiy Kray)

A. V. GROMOV<sup>1</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>2,3</sup>, YU. V. MIKHAYLOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Paster St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** evidence-based study of the factors influencing tuberculosis mortality in the Kamchatskiy Kray as a territory with low population density.

**Subjects and Methods.** A retrospective cohort study of the unfavorable course of tuberculosis in 512 patients with tuberculosis (new cases and relapses) was carried out. A univariate and multivariate analysis of risk factors for a lethal outcome of tuberculosis was performed.

**Results.** In a univariate analysis, the incidence of death from tuberculosis among increased in older patients ( $p < 0.0001$ ), among the unemployed, pensioners and disabled ( $p = 0.02$ ), homeless ( $p = 0.01$ ), persons who failed to undergo fluorography for 2 years or more ( $p = 0.004$ ), patients with a positive result of sputum smear test at registration ( $p = 0.003$ ), and those suffering from alcoholism ( $p = 0.03$ ), and decreased in patients who were actively detected ( $p < 0.0001$ ). There was no influence on the probability of death from tuberculosis in the registration group by such parameters as new cases/relapses ( $p = 0.2$ ), male/female ( $p = 0.09$ ), urban/rural area of residence ( $p = 0.7$ ), belonging to the indigenous population ( $p = 0.6$ ), resistance to rifampicin ( $p = 1$ ), cardiovascular diseases ( $p = 0.5$ ), and smoking ( $p = 0.3$ ). In multivariate analysis, an independent factor that reduced the risk of death was the active detection of tuberculosis patients (aOR = 0.2,  $p = 0.02$ ).

**Conclusion.** To reduce the risk of death from tuberculosis in an area with low population density (Kamchatskiy Kray), the priority should be given to improvement of active detection of tuberculosis cases; the proportion of tuberculosis patients detected during preventive screening should be used as a parameter of this improvement.

**Key words:** tuberculosis, mortality, predictors, risk of death

**For citations:** Gromov A. V., Sterlikov S. A., Mikhaylova Yu. V. Risk factors of lethal outcomes of tuberculosis in a region with low population density (Kamchatskiy kray). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 48-55 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-48-55>

Для корреспонденции:

Громов Андрей Валентинович  
E-mail: gromov@tubkam.ru

Correspondence:

Andrey V. Gromov  
Email: gromov@tubkam.ru

Туберкулез, как причина смерти пациентов, остается фундаментальной проблемой как фтизиатрии, так и общественного здравоохранения в Российской Федерации [2] и в мире [19].

Актуально изучение причин и факторов, определяющих неблагоприятные исходы туберкулеза в современных условиях, научное обоснование целевых лечебно-профилактических мероприятий с позиции предотвращения летальных исходов.

Научный поиск путей снижения предотвратимой смертности от туберкулеза, как социально значимого инфекционного заболевания, имеет многоаспектный характер (медицинский, социальный, экономический, политический), что обуславливает необходимость исследования факторов риска летального исхода в конкретном регионе страны с использованием инновационных методов.

Одним из приоритетов государственной политики РФ в настоящий период является интенсивное развитие регионов Дальнего Востока (ДВ) [3]. Борьба с туберкулезом в регионах ДВ – одно из приоритетных направлений государственной политики в сфере здравоохранения. Вместе с тем существенная часть регионов ДВ (включая Камчатский край) относится к территориям с низкой плотностью населения [4], что требуется учитывать при организации мероприятий по борьбе с туберкулезом и прежде всего при проведении активного выявления (АВ) и мероприятий по снижению смертности от туберкулеза.

Цель исследования: доказательное определение факторов, влияющих на смертность от туберкулеза в Камчатском крае как территории с низкой плотностью населения.

### Материалы и методы

В ретроспективном когортном исследовании в период с 2015 по 2022 г. в Камчатском крае проведено наблюдение за 519 больными туберкулезом (впервые выявленными или с рецидивом), выявленными в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2016 г. Результаты диспансерного наблюдения оценивали через 5 лет после регистрации случаев заболевания. Сведения об этих пациентах в дальнейшем использованы для изучения факторов риска летальности. Были исключены из дальнейшего исследования 83 пациента в соответствии со следующими событиями: выбыли в ходе наблюдения в другие регионы России или за рубеж (окончательный исход заболевания неизвестен) – 57 чел.; умерли от причин, не связанных с туберкулезом, – 25 чел.; диагноз туберкулеза исключен – 1 чел.

Таким образом, было сформировано 2 группы: группа I (15 чел.) включала пациентов, умерших от

туберкулеза в ходе наблюдения. Группа II (421 чел.) включала пациентов, которые были излечены (переведены в III группу диспансерного учета или сняты с диспансерного учета), либо не завершившие лечение, однако о которых имеются сведения, что они живы через 5 лет после регистрации случая заболевания (находятся на лечении либо отказываются от него). Схема проведения исследования показана на рис.

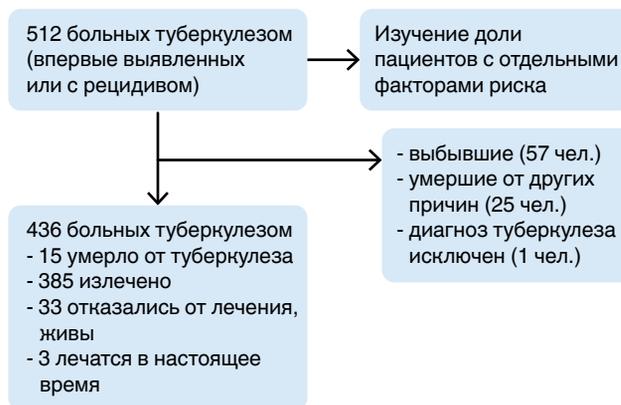


Рис. Схема проведения исследования.

Срок наблюдения – 5 лет после регистрации случая заболевания

Fig. Study chart. The follow-up period is 5 years after the registration of an active case

При проверке отдельных гипотез исключали пациентов, которые могли сыграть роль вмешивающихся факторов либо у которых отсутствовали необходимые для анализа данные.

Факторы, потенциально влияющие на смертность от туберкулеза, включенные в анализ:

1. Регистрационная группа. По наблюдению авторов [15, 16], повторные курсы лечения ассоциированы с повышенным риском летального исхода.
2. Возраст, влияние которого отмечали авторы [6, 8, 20].
3. Пол, который по данным [5, 8, 13, 17, 20], является предиктором летального исхода.
4. Место проживания. Удаленность от медицинской организации может быть фактором риска летального исхода, поскольку доступ к медицинской помощи может быть затруднен расстоянием и плохой транспортной доступностью. Для проверки этой гипотезы использовали градации: г. Петропавловск-Камчатский, его пригороды, крупные поселки (> 1 000 жителей), в которых имеется центральная районная больница с туберкулезным кабинетом, более мелкие сельские населенные пункты, расположенные в Камчатском крае (лучшая транспортная доступность) и на территории бывшего Корякско-

го автономного округа (меньшая транспортная доступность).

5. Род занятий. Отсутствие работы отмечается в качестве предиктора летального исхода [17]. Трудовая деятельность должна препятствовать летальному исходу, поскольку работающие регулярно проходят профилактические осмотры на туберкулез и у них чаще имеется мотивация к лечению. При проверке данной гипотезы были исключены дети (41 чел.), заключенные (12 чел.), а также лица, у которых отсутствовали сведения о роде занятий (1 чел.).

6. Место проживания. Основанием для проверки данной гипотезы был более высокий риск летального исхода у лиц без определенного места жительства [7].

7. Принадлежность к коренному населению. Предрасположенность коренного населения к заболеванию туберкулезом может быть существенным вмешивающимся фактором. По данным многолетних исследований отмечается более высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди коренного населения Коряжского автономного округа [11].

8. Срок предшествующего флюорографического обследования. Мы предполагали, что чем больше давность предшествующего флюорографического обследования, тем более тяжелая форма туберкулеза будет выявлена у пациента и тем менее пациент привержен к заботе о своем здоровье. При проверке гипотезы исключали пациентов, которым флюорографическое обследование не должно проводиться по возрасту либо отсутствуют сведения о проведенном флюорографическом обследовании.

9. Способ выявления заболевания. По данным [9], АВ случаев туберкулеза существенно снижает риск летального исхода.

10. Результаты микроскопии мокроты при регистрации заболевания. По данным [1, 8, 12, 18, 23], положительный результат микроскопии мокроты при регистрации относится к значимым предикторам летального исхода. При проверке гипотезы исключали пациентов, которым микроскопия мокроты не проведена (включая выявленных по смертно).

11. Наличие устойчивости к рифампицину. Летальность выше среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (как минимум к рифампицину), чем с туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью [10]. Проверку гипотезы проводили для больных, имеющих результаты тестирования лекарственной чувствительности к рифампицину (285 пациентов).

12. Сопутствующие общесоматические заболевания также повышают риск летального исхода больных туберкулезом [14, 16, 17, 21]. По данным исследований, сахарный диабет способствует прогрессированию туберкулеза и, следовательно, летальному исходу от него. Информация о наличии/отсутствии сахарного диабета имела у

433 пациентов, заболеваний сердечно-сосудистой системы – у 427 пациентов, онкологической патологии – у 433 пациентов, заболеваний желудочно-кишечного тракта – у 432 пациентов.

13. Алкоголизм, наркомания, курение. Употребление алкоголя, наркотиков, а также курение, по мнению исследователей [14, 15, 16, 22], являются значимыми предикторами неблагоприятных исходов. Информация о наличии/отсутствии диагноза алкоголизма или наркомании имела у 433 пациентов, о статусе курения – у 432 больных.

В ходе статистической обработки результатов исследования рассчитывали: для количественных данных (возраст пациента) – медиана и 25%, 75% квантили; при проверке гипотез использовали тест Манна – Уитни. Для номинальных данных (прочие данные) рассчитывали экстенсивные показатели и их 95%-ный доверительный интервал (приведен в квадратных скобках – []) с использованием метода Уилсона; для проверки ассоциаций рассчитывали отношение шансов (OR) и доверительный интервал для отношения шансов (приведен в квадратных скобках – []). Для расчета вероятности статистической ошибки первого рода, в том числе в таблицах кросс-табуляции с размерностью более чем  $2 \times 2$ , использовали точный критерий Фишера. По результатам однофакторного анализа проводили многофакторный анализ с использованием логистической регрессии, расчетом скорректированного отношения шансов (aOR), его 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ) и вероятности статистической ошибки первого рода ( $p$ ). Пороговое значение статистической ошибки первого рода ( $p$ ) принимали равным 0,05. Статистическую обработку данных проводили с использованием среды R версии 4.3.1.

### Результаты исследования

В результате проверки гипотезы о влиянии возраста на смертность от туберкулеза медиана возраста пациентов, умерших от туберкулеза (группа I), составила 44,9 года (25% квантиль – 38,0; 75% квантиль – 59,9). У пациентов группы II медиана возраста составила 39,3 года (25% квантиль – 26,7; 75% квантиль – 49,4). Различия возраста статистически значимы ( $p < 0,0001$ ). Это позволяет отклонить нулевую гипотезу и принять альтернативную – о влиянии возраста на риск летального исхода.

В группе I впервые выявленных больных туберкулезом было 12, а в группе II – 378 (3,1%; 95%ДИ [1,8-5,3] и 96,9%; 95%ДИ [94,7-98,2] соответственно). В группе I пациентов с рецидивом было 3, а в группе II – 43 (6,5%; 95%ДИ [2,2-17,5] и 93,5%; 95%ДИ [82,5-97,8] соответственно); OR = 2,2 [0,4-8,6];  $p = 0,2$ . Это не позволяет отклонить нулевую гипотезу. Возможно, различия с данными других исследователей [15, 16] обусловлены разными показателями пациентов по числу ранее пройденных курсов лечения.

В группе I было 2 женщины, а в группе II – 153 (1,3% [0,4-4,6] и 98,7% [95,4-99,7] соответственно). В группе I мужчин было 13, а в группе II – 268 (4,6% [2,7-7,8] и 95,4% [92,3-97,3] соответственно); OR = 3,7 [0,8-15,7];  $p = 0,09$ . Это не позволяет с заданным порогом статистической значимости отклонить нулевую гипотезу о влиянии гендерных различий на летальный исход, хотя сама тенденция в целом соответствует описанной иными авторами.

Влияние места проживания представлено в табл. 1.

Различия между группами были ( $p = 0,7$ ), что соответствовало отсутствию статистически значимых различий.

Проверка гипотезы о влиянии рода занятий на вероятность летального исхода приведена в табл. 2.

Различия частот в группах статистически значимы ( $p = 0,02$ ), что позволяет принять альтерна-

тивную гипотезу о влиянии рода занятий на риск летального исхода. Кроме того, статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) сохраняется и при включении в таблицу детей (посещающих детские учреждения или учащихся) и заключенных.

Ассоциация места и статуса проживания пациента с риском летального исхода представлена в табл. 3.

Из данных табл. 3 следует, что группа высокого риска по летальному исходу от туберкулеза – это лица без определенного места жительства, что также согласуется с данными [7]. Шансы летального исхода от туберкулеза у лиц без определенного места жительства были статистически значимо выше по сравнению с шансами остальных категорий пациентов OR = 7,0 [2,2-22,3];  $p = 0,01$ .

В группе I было 7 коренных жителей, а в группе II – 149 (4,0%; 95%ДИ [1,9-8,0] и 96,0%; 95%ДИ [92,0-98,7] соответственно), в группе I больных неко-

**Таблица 1.** Ассоциация места проживания с риском летального исхода от туберкулеза

*Table 1.* Association of a place of residence with the risk of death from tuberculosis

Место проживания	Группа I		Группа II		Итого
	абс.	%	абс.	%	
Петропавловск-Камчатский	4	2,4	166	97,7	170
Пригороды (Елизово, Вилючинск)	2	4,2	45	95,7	47
Поселки более 1 000 жителей	0	0,0	6	100,0	6
Сельские поселения Камчатского края	2	5,0	38	95,0	40
Сельские поселения Корякского АО	7	4,5	149	95,5	156
Итого	15		404		419

**Таблица 2.** Ассоциация рода занятий с риском летального исхода от туберкулеза

*Table 2.* Association of occupation with the risk of death from tuberculosis

Род занятий	Группа I		Группа II		Итого
	абс.	%	абс.	%	
Рабочие, служащие	1	99,3	133	0,7	134
Безработные	2	88,2	15	11,8	17
Неработающие трудоспособного возраста	6	96,4	162	3,6	168
Пенсионеры по возрасту	4	91,5	43	8,5	47
Инвалиды	1	93,8	15	6,3	16
Итого	14		368		382

**Таблица 3.** Ассоциация места и статуса проживания с риском летального исхода от туберкулеза

*Table 3.* Association of a place and status of residence with the risk of death from tuberculosis

Место и статус постоянного проживания	Группа I		Группа II		Итого
	абс.	%	абс.	%	
Иностранцы граждане	0	0,0	4	100,0	4 (100)
Без определенного места жительства	3	20,0	12	80,0	15 (100)
Постоянные жители	12	3,0	388	97,0	400 (100)
Осужденные в исправительных учреждениях	0	0,0	7	100,0	7 (100)
Подследственные в следственных изоляторах	0	0,0	6	100,0	6 (100)
Иногородные пациенты	0	0,0	4	100,0	4 (100)
Итого	15		421		436 (100)

ренного населения было 8, а в группе II – 255 (3,1%; 95%ДИ [1,6-5,9] и 96,9%; 95%ДИ [94,1-98,4] соответственно); OR = 1,3 [0,5-3,7];  $p = 0,6$ . Таким образом, принадлежность к коренным жителям не является вмешивающимся фактором при проведении исследования (табл. 1).

В табл. 4 представлено влияние сроков предшествующего флюорографического обследования на вероятность смерти от туберкулеза. Различия частот в таблице статистически значимы ( $p = 0,004$ ), что позволяет надежно отклонить нулевую об отсутствии различий и принять гипотезу о влиянии срока предшествующего флюорографического обследования на вероятность смерти от туберкулеза. При этом отмечается существенное повышение риска летального исхода у лиц, не обследованных более 2 лет: риск летального исхода у них составляет 7,7%; 95%ДИ [4,0-14,5], в то время как среди лиц, обследованных через 2 года и менее, он составил 1,6%; 95%ДИ [0,7-3,6].

Больных туберкулезом, выявленных активно (при профилактических осмотрах либо при обследовании контактных лиц), в группе I было 3 человека, а в группе II – 310 чел. (1,0%; 95%ДИ [0,3-2,8] и 99,0%; 95%ДИ [97,2-99,7] соответственно). В группе I пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью или посмертно, было 12, а в группе II выявленных при обращении – 111 чел. (9,8% [5,7-16,3] и 90,2% [83,7-94,3] соответственно;

$p < 0,0001$ ). Это позволяет принять альтернативную гипотезу о существенном влиянии АВ на риск смерти от туберкулеза.

В группе I больных туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации было 12, а в группе II – 211 (5,4%; [3,1-9,2] и 94,6% [90,8-96,9] соответственно), в группе I с отрицательным результатом микроскопии мокроты при выявлении был 1 пациент, а в группе II – 206 (0,5%; [0,1-2,7] и 99,5%; [97,3-99,9] соответственно); OR = 11,1 [1,5-84,9];  $p = 0,003$ . Это позволяет принять альтернативную гипотезу о влиянии данного фактора на летальность.

В группе I с документированной устойчивостью возбудителя к рифампицину при выявлении было 3 пациента, а в группе II – 91 пациент (3,2% [1,1-9,0] и 96,8% [91,0-98,9] соответственно), в группе I было 7 пациентов с сохраненной чувствительностью к рифампицину при выявлении, а в группе II – 184 пациента (3,7% [1,8-7,4] и 96,4% [92,6-98,2] соответственно); OR = 1,2;  $p = 1$ . Это не позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий.

Из 433 пациентов с наличием информации о наличии/отсутствии сахарного диабета он имелся в группе II у 20 пациентов, в группе I таких пациентов не было.

Из числа пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, в группе I был 1 пациент, а в группе II – 24 (4,0% [0,7-19,5] и 96,0% [80,5-99,3]),

**Таблица 4.** Ассоциация срока предшествующего флюорографического обследования с риском летального исхода от туберкулеза

*Table 4.* Association of the duration of the period after the latest fluorographic examination with the risk of death from tuberculosis

Срок предшествующего флюорографического обследования	Группа I		Группа II		Итого
	абс.	%	абс.	%	
< 1 года	4	2,7	143	97,3	147
1-2 года	1	0,6	175	99,4	176
3-5 лет	4	6,3	60	93,8	64
> 5 лет	4	10,0	36	90,0	40
Итого	13		414		427

**Таблица 5.** Модели логистической регрессии с включением различных факторов (F)

*Table 5.* Модели логистической регрессии с включением различных факторов (F)

Факторы	Модель 1			Модель 2			Модель 3		
	F	aOR [95%ДИ]	$p$	F	aOR [95%ДИ]	$p$	F	aOR [95%ДИ]	$p$
Возраст	да	1,04 [0,0-1,0]	0,2	да	1,04 [0,1-1,1]	0,1	да	1,04 [0,1-1,1]	0,08
ПО > 2 лет	да	1,5 [0,3-6,3]	0,6	нет	-	-	нет	-	-
БОМЖ	да	2,9 [0,4-18,0]	0,3	да	3,6 [0,5-19,1]	0,2	нет	-	-
АВ	да	0,2 [0,1-0,9]	0,05	да	0,2 [0,1-0,8]	0,04	да	0,2 [0,1-0,7]	0,02
ЗА	да	2,1 [0,4-8,5]	0,3	да	2,2 [0,5-8,7]	0,3	да	3,2 [0,9-11,4]	0,07
НУМ+	да	5,6 [0,9-106]	0,1	да	5,9 [1,0-111]	0,1	да	5,7 [1,0-107]	0,1
AIC	97,9			96,3			96,1		
Rd/df*	0,20			0,20			0,21		

*Примечание:* \* отношение остаточного отклонения к остаточному числу степеней свободы. Не должно превышать 1

а из числа пациентов, у которых не было выявлено таких заболеваний, в группе I было 11 пациентов, а в группе II – 391 (2,7% [1,5-4,8] и 97,3 [95,2-98,5] соответственно); OR = 1,5 [0,1-11,0];  $p = 0,5$ . Это не позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий.

Из 433 пациентов с информацией о наличии/отсутствии онкологических заболеваний был лишь 1 пациент в группе II с наличием сопутствующего онкологического заболевания, в группе I таких пациентов не было.

Из 432 пациентов с документированным наличием/отсутствием заболеваний желудочно-кишечного тракта в группе II имелось 10 пациентов с наличием такого заболевания, в группе I таких не было.

В группе I с установленным диагнозом алкоголизма было 5 больных, в группе II – 62 (7,5% [3,2-16,3] и 92,5% [83,7-96,8] соответственно), в группе I было 7 пациентов без диагноза алкоголизма, в группе II – 359 (1,9% [0,9-3,9] и 98,1% [96,1-99,1] соответственно); OR = 4,1 [1,0-15,6];  $p = 0,03$ . Это позволяет принять альтернативную гипотезу о влиянии данного фактора на летальность в Камчатском крае.

Из 432 пациентов с наличием информации о курении в группе I был 1 курящий пациент, а в группе II – 92 (1,1% [0,2-5,8] и 98,9% [94,2-99,8] соответственно). Среди некурящих в группе I было 12 пациентов, а в группе II – 327 (3,5% [2,0-6,1] и 96,5% [93,9-98,0] соответственно);  $p = 0,3$ . Это не позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии влияния курения на вероятность летального исхода.

Гипотезу о влиянии наркомании на риск летального исхода проверить не удалось, поскольку за период наблюдения было зарегистрировано лишь 3 пациента с установленным диагнозом наркомании, все из группы II.

По результатам однофакторного анализа в дальнейший многофакторный анализ были включены следующие факторы (F): возраст, отсутствие места жительства (БОМЖ), отсутствие предшествующего обследования на туберкулез более 2 лет (ПО > 2 лет), АВ, наличие зависимости от алкоголя, положительный результат (наличие кислотоустойчивых микобактерий) микроскопии мокроты при регистрации (КУМ+). Из окончательной модели были удалены наблюдения, в которых имелись пропущенные данные; всего в логистическую модель было включено 415 случаев туберкулеза.

В ходе исследования было апробировано несколько моделей логистической регрессии с включением различных факторов, с ориентиром на возможно

более низкое значение АИС (Akaike Information Criteria).

Как представлено в табл. 5, во всех моделях решающим фактором неблагоприятного исхода была низкая частота АВ случаев туберкулеза. В Камчатском крае снижение вероятности летального исхода от туберкулеза в наибольшей степени определяется АВ заболевания. Установлена взаимосвязь АВ туберкулеза с другими ассоциированными факторами риска.

Среди больных туберкулезом лиц БОМЖ (составили среди всех больных туберкулезом с уточненным статусом проживания 3,3% [2,1-5,2]) было выявлено при обращении за медицинской помощью и посмертно 11 из 17 (64,7% [41,3-82,7]), а среди других категорий больных – 127 из 502 (25,3% [21,7-29,4]);  $p < 0,001$ . Среди больных туберкулезом, не обследованных до выявления туберкулеза более 2 лет (составили среди всех больных туберкулезом 24,8% [21,1-28,7]), выявлен ТБ при обращении за медицинской помощью и посмертно в 54 из 122 (44,3% [35,8-53,1]) случаев, в то время как среди пациентов, прошедших флюорографическое обследование через 2 года и менее, выявлен ТБ при обращении за медицинской помощью и посмертно в 81 из 371 (14,6% [11,3-18,5]) случая;  $p < 0,001$ . Среди лиц, страдающих алкоголизмом, выявлен ТБ при обращении за медицинской помощью и посмертно в 31 случае из 79 (39,2% [29,2-50,3]), а среди других категорий больных туберкулезом – 104 из 437 (23,8% [20,1-28,0]).

### Заключение

Таким образом, для снижения смертности от туберкулеза на территории с низкой плотностью населения (Камчатском крае) первоочередным является совершенствование мероприятий по организации и проведению активного выявления больных туберкулезом. При этом в первую очередь следует организовать проведение обследования групп риска и прежде всего лиц без определенного места жительства, а также и лиц, не обследованных флюорографически более 2 лет.

Утвержденный в системе статистического учета индикатор «охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез» не является показателем, отражающим обследование этих ключевых групп риска. При разработке региональной программы снижения смертности от туберкулеза представляется целесообразным использование индикатора «доля больных туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах».

**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. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты основного курса лечения больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в 2007 г. // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 11. – С. 30-37.
2. Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: Приказ Минздрава России от 05 апреля 2019 г. № 199.
3. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Социально-экономическое развитие Дальневосточного федерального округа». Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. № 308.
4. Об утверждении перечня субъектов Российской Федерации и отдельных районов Российской Федерации, относящихся к территориям с низкой либо с высокой плотностью населения: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.05.2004 г. № 707-Р.
5. Пузырева Л. В., Мордык А. В., Руденко С. А., Русанова Н. Н., Антропова В. В. Влияние ВИЧ-инфекции и гендерных различий на формирование летальности пациентов противотуберкулезного стационара // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 30-35. DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-6-30-35.
6. Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Асанов Р. Б., Мидленко О. В., Асанов Б. М., Анисимова С. В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 22-27. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27.
7. Саенко С. С., Стерликов С. А., Саенко Г. И. Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулеза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – Т. 98, № 5. – С. 44-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-44-50.
8. Саенко С. С., Стерликов С. А., Русакова Л. И., Лехляйдер М. В., Пирогова Н. Д., Сурначева И. Ф., Гуденков М. А., Свичарская А. К., Подгайная О. А., Кононенко Ю. С., Новикова Т. В., Юхнова Е. А., Фролов Е. Г., Громов А. В., Гаева И. С. Предикторы неблагоприятных исходов случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – № 3 (12). – С. 24-34. DOI: 10.7868/S2587667820030048.
9. Стерликов С. А., Галкин В. Б., Малиев Б. М., Широкова А. А., Хоротэтто В. А., Майжегишева А. С. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 33-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40.
10. Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов К. А., Васильева И. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 11. – С. 28-33.
11. Туберкулез на Камчатке: неразрешимые проблемы имеют решение. – Режим доступа: <http://nsk-niit.ru/ru/nii-tuberkuleza/news/tuberkulez-na-kamchatke-nerazreshimye-problemy> (дата обращения: 01.09.2022).
12. Aibana O., Slavuckij A., Bachmaha M., Krasiuk V., Rybak N., Flanigan T. P., Petrenko V., Murray M. B. Patient predictors of poor drug sensitive tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine [Электронный ресурс]. – режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859782/> (дата обращения 15.11.2020). – DOI: 10.12688/f1000research.12687.3.
13. Dale K., Tay E., Trauer J. M., Trevan P., Denholm J. Gender differences in tuberculosis diagnosis, treatment and outcomes in Victoria, Australia, 2002-2015 // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 1264-1271. DOI: 10.5588/ijtld.17.0338.
14. Dewan P. K., Argun P. M., Kiryanova H., Kondroshova N. V. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia // Int. J. Tub. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 598-602.
15. Gayoso R., Dalcolmo M., Braga J. U., Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012 // Braz. J. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 305-310. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.07.002.
16. Hameed S., Zuberi F. F., Hussain S., Ali S. K. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis. // Pakistan J. Med. Sci. – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 1361-1365. DOI: 10.12669/pjms.35.5.919.
17. Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S., Todoriko L. Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study // Moldov. Med. J. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 7-12. DOI: 10.5281/zenodo.1050982.
18. Makhmudova M., Maxsumova Z., Rajabzoda A., Makhmadov A., van den Hof S., Mirtskhalava V. Risk factors for unfavourable treatment outcomes among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Tajikistan // Intern. J. Tub. Lung Dis. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 331-336. DOI: 10.5588/ijtld.18.0311.
1. Bogorodskaya E.M., Sterlikov S.A. Outcomes of the main treatment course of pulmonary tuberculosis patients registered for treatment in 2007. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 11, pp. 30-37. (In Russ.)
2. On Approval of Ministerial Targeted Program on Prevention and Control of Socially Important Infectious Diseases. Edict no. 199 by the Russian Ministry of Health dated April 05, 2019. (In Russ.)
3. On Approval of the Russian Federation State Program on Socio-Economic Development of the Far Eastern Federal District. Decree no. 308 of the Russian Federation Government as of April 15, 2014. (In Russ.)
4. On Approval of the List of Constituent Entities of the Russian Federation and Certain Regions of the Russian Federation Belonging to Territories with Low or High Population Density. Order no. 707-R of the Russian Federation Government as of May 25, 2004. (In Russ.)
5. Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A., Rusanova N.N., Antropova V.V. Impact of HIV infection and gender on the mortality in the patients of tuberculosis in-patient unit. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 30-35. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-30-35.
6. Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Asanov R.B., Midlenko O.V., Asanov B.M., Anisimova S.V. Specific course of tuberculosis in elderly and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 22-27. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27.
7. Saenko S.S., Sterlikov S.A., Saenko G.I. Predictors of lethal outcome in patients with tuberculosis, resistance to rifampicin, and HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, vol. 98, no. 5, pp. 44-50. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-44-50.
8. Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Lekhneider M.V., Pirogova N.D., Surnacheva I.F., Gudenkov M.A., Svicharskaya A.K., Podgaynaya O.A., Kononenko Yu.S., Novikova T.V., Yukhnova E.A., Frolov E.G., Gromov A.V., Gaeva I.S. Predictors of unfavorable outcomes of tuberculosis cases treated with chemotherapy regimens I, II, III. *Vestnik TSNiIT*, 2020, no. 3 (12), pp. 24-34. (In Russ.) doi: 10.7868/S2587667820030048.
9. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Maliev B.M., Shirokova A.A., Khorotetto V.A., Mayzhegisheva A.S. Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 7, pp. 33-40. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40.
10. Sterlikov S.A., Samoylova A.G., Testov V.V., Glebov K.A., Vasilyeva I.A. Assessment of effectiveness of the empiric treatment regimen in tuberculosis patients suspected with multiple drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 11, pp. 28-33. (In Russ.)
11. *Tuberkulez na Kamchatke: nerazreshimyye problemy imeyut resheniye*. [Tuberculosis in Kamchatka: unsolvable problems can be solved]. Available at: <http://nsk-niit.ru/ru/nii-tuberkuleza/news/tuberkulez-na-kamchatke-nerazreshimye-problemy> (Accessed: 01.09.2022).
12. Aibana O., Slavuckij A., Bachmaha M., Krasiuk V., Rybak N., Flanigan T. P., Petrenko V., Murray M.B. Patient predictors of poor drug sensitive tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine. Epub. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859782/> (Accessed as of 15.11.2020). doi: 10.12688/f1000research.12687.3.
13. Dale K., Tay E., Trauer J.M., Trevan P., Denholm J. Gender differences in tuberculosis diagnosis, treatment and outcomes in Victoria, Australia, 2002-2015. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1264-1271. doi: 10.5588/ijtld.17.0338.
14. Dewan P.K., Argun P.M., Kiryanova H., Kondroshova N.V. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 5, pp. 598-602.
15. Gayoso R., Dalcolmo M., Braga J.U., Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 305-310. doi: 10.1016/j.bjid.2018.07.002.
16. Hameed S., Zuberi F.F., Hussain S., Ali S.K. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Pakistan J. Med. Sci.*, 2019, vol. 35, no. 5, pp. 1361-1365. doi: 10.12669/pjms.35.5.919.
17. Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S., Todoriko L. Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study. *Moldov. Med. J.*, 2017, vol. 60, no. 2, pp. 7-12. doi: 10.5281/zenodo.1050982.
18. Makhmudova M., Maxsumova Z., Rajabzoda A., Makhmadov A., van den Hof S., Mirtskhalava V. Risk factors for unfavourable treatment outcomes among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Tajikistan. *Intern. J. Tub. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 331-336. doi: 10.5588/ijtld.18.0311.

19. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030: WHO/CDS/TB/2019.10 WHO, 2019. – 30 p.
20. Nair D., Velayutham B., Kannan T., Tripathy J. P., Harries A. D., Natrajan M., Swaminathan S. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India // *Public Health Action*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 32-38. – DOI: 10.5588/pha.16.0055.
21. Orofino R.L., Americano do Brasil P.E., Trajman A., Schmaltz C. A.S., Dalcolmo M., Rolla V. C. Predictors of tuberculosis treatment outcomes // *J. Bras. Pneumol.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 88-97. DOI: 10.1590/S1806-37132012000100013.
22. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., Colombani P., Dara M., Gemert W., Zignole M. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // *Bull World Health Organ.* – 2013. – Vol. 91, № 1. – P. 36-45. DOI: 10.2471/BLT.12.104588.
23. Waitt C. J., Squire S. B. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2011. – № 15. – P. 871-885.
19. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030: WHO/CDS/TB/2019.10 WHO, 2019. 30 p.
20. Nair D., Velayutham B., Kannan T., Tripathy J.P., Harries A. D., Natrajan M., Swaminathan S. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India. *Public Health Action*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 32-38. doi: 10.5588/pha.16.0055.
21. Orofino R.L., Americano do Brasil P.E., Trajman A., Schmaltz C.A.S., Dalcolmo M., Rolla V.C. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J. Bras. Pneumol.*, 2012, vol. 38, no. 1, pp. 88-97. doi: 10.1590/S1806-37132012000100013.
22. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., Colombani P., Dara M., Gemert W., Zignole M. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ.*, 2013, vol. 91, no. 1, pp. 36-45. doi: 10.2471/BLT.12.104588.
23. Waitt C.J., Squire S.B. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2011, no. 15, pp. 871-885.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Громов Андрей Валентинович**

*ГБУЗ «Камчатский краевой противотуберкулезный диспансер»,  
главный врач.  
683024, Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский,  
ул. Орджоникидзе, д. 9.  
Тел.: 8 (4152) 23-34-18.  
E-mail: gromov@tubkam.ru  
ORCID: 0000-0002-2066-2664  
SPIN-код: 5818-8859*

*ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,  
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.*

**Стерликов Сергей Александрович**

*доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.  
Тел.: 8 (495) 507-82-21.  
E-mail: sterlikov@list.ru  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN-код: 8672-4853*

**Михайлова Юлия Васильевна**

*доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник, руководитель проектов.  
E-mail: mikhaylova@mednet.ru  
ORCID: 0000-0001-6779-726X  
SPIN-код: 2207-0492*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Andrey V. Gromov**

*Kamchatka Regional Clinical TB Dispensary,  
Head Physician.  
9, Ordzhonikidze St.,  
Petropavlovsk-Kamchatskiy,  
Kamchatskiy Krai, 683024.  
Phone: +7 (4152) 23-34-18.  
Email: gromov@tubkam.ru  
ORCID: 0000-0002-2066-2664  
SPIN-code: 5818-8859*

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

**Sergey A. Sterlikov**

*Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.  
Phone: +7 (495) 507-82-21.  
Email: sterlikov@list.ru  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN-code: 8672-4853*

**Yulia V. Mikhaylova**

*Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Chief Researcher, Project Manager.  
Email: mikhaylova@mednet.ru  
ORCID: 0000-0001-6779-726X  
SPIN-code: 2207-0492*

Поступила 21.08.2022

Submitted as of 21.08.2022



## Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции

А. В. КУКУРИКА<sup>1</sup>, Е. И. ВЕСЕЛОВА<sup>1</sup>, Л. Е. ПАРОЛИНА<sup>1,2</sup>, О. В. ЛОВАЧЕВА<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре использован 61 литературный источник для обсуждения 13 публикаций, посвященных проблеме безопасности лечения ВИЧ-ассоциированного лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением базовых и новых режимов химиотерапии. Согласно данным литературы, аддитивного токсического действия на фоне лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами не выявлено. В условиях широкой распространенности ВИЧ особо актуальным является фармаконадзор за лекарственным взаимодействием комбинированной терапии, поскольку ВИЧ может косвенно увеличить количество нежелательных реакций (НР) не только из-за перекрестной токсичности, но и выраженной иммуносупрессии, развития синдрома восстановления иммунной системы, оппортунистических инфекций, характерного интоксикационного синдрома, низкого индекса массы тела и индивидуальных особенностей больных.

**Ключевые слова:** МЛУ/ШЛУ-ТБ, ВИЧ, безопасность, нежелательные побочные реакции, противотуберкулезные препараты, антиретровирусная терапия, схемы лечения

**Для цитирования:** Кукурика А. В., Веселова Е. И., Паролина Л. Е., Ловачева О. В. Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 56-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>

## Safety of Chemotherapy of MDR/XDR-TB Patients in High HIV Prevalence Settings

A. V. KUKURIKA<sup>1</sup>, E. I. VESELOVA<sup>1</sup>, L. E. PAROLINA<sup>1,2</sup>, O. V. LOVACHEVA<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review used 61 literature sources to discuss 13 publications devoted to safety of treatment of HIV-associated drug-resistant tuberculosis using basic and new regimens of chemotherapy. According to the literature, no additive toxic effects were detected during treatment with anti-tuberculosis and antiretroviral drugs. According to the literature data, no additive toxic effect was found during treatment with anti-tuberculosis and antiretroviral drugs. In conditions of high prevalence of HIV, the pharmacovigilance of drug interactions in combination therapy is particularly relevant since HIV can indirectly increase the number of ADRs not only due to cross-toxicity but also severe immunosuppression, development of immune system recovery syndrome, opportunistic infections, a characteristic intoxication syndrome, a low index body weight and individual characteristics of patients in this category.

**Key words:** MDR/XDR-TB, HIV, safety, adverse events, anti-TB drugs, antiretroviral therapy, treatment regimens

**For citations:** Kukurika A. V., Veselova E. I., Parolina L. E., Lovacheva O. V. Safety of chemotherapy of MDR/XDR-TB patients in high HIV prevalence settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 11, P. 56-65 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>

**Для корреспонденции:**

Кукурика Анастасия Владимировна  
E-mail: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

**Correspondence:**

Anastasia V. Kukurika  
Email: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ): разработаны и одобрены новые противотуберкулезные препараты (ПТП), перепрофилированные лекарственные средства (ЛС), внедряются короткие пероральные режимы химиотерапии (РХТ). Большинство препаратов для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ обладают известной токсичностью с поправкой на дозировку и сроки лечения, несмотря на то что продолжаются исследования

безопасности новых РХТ, частота нежелательных реакций (НР) остается высокой [1, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 22, 25, 26, 33].

ВИЧ-инфекция оказывает неблагоприятное влияние на естественное течение специфического процесса, что характеризуется повышенной скоростью прогрессирования, распространения, генерализацией и частотой неблагоприятных исходов у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [15, 35, 44, 55, 57]. Связь между ВИЧ и лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) недостаточно ясна

из-за нерелевантности исследований, однако, по данным литературы, у впервые выявленных больных туберкулезом с положительным ВИЧ-статусом частота МЛУ МБТ выше по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами [6, 9, 14, 39]. Некоторые авторы выделяют ряд теорий взаимосвязи ВИЧ и ЛУ МБТ [4], другие описывают данную связь как косвенную в группах высокого риска в условиях двух параллельных эпидемий [59]. Учитывая, что туберкулез является основной причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц [12, 24, 27, 51, 55, 60], а антиретровирусная терапия (АРТ), согласно исследованиям, несущественно влияет на показатели эффективности [20, 23, 45], данная проблема требует дальнейшего изучения.

В условиях синдемии МЛУ/ШЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции комбинированная терапия характеризуется повышенной токсичностью, потенцированием НР [61], взаимодействием ПТП и АРТ вызывает настороженность [47]. Данные о частоте и спектре НР на фоне терапии ВИЧ-ассоциированного МЛУ/ШЛУ-ТБ как старыми, так и новыми РХТ ограничены и противоречивы, поэтому необходимо изучение безопасности, в том числе по уже имеющимся данным.

Цель: обобщение и сравнение данных о безопасности химиотерапии МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции у пациентов, получающих лечение базовыми схемами и схемами, включающими новые препараты для лечения туберкулеза, посредством систематического обзора опубликованных результатов исследований.

### Материалы и методы

Проведен анализ результатов исследований, посвященных изучению безопасности и частоты возникновения НР на фоне комбинированного лечения ПТП и АРТ. Поиск литературы проводился в соответствии с The preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) в электронных базах PubMed, Google Scholar (для зарубежных публикаций) и eLibrary (для отечественных публикаций). Задан временной интервал 10 лет (с 2012 по 2021 г. включительно). При поиске англоязычных источников использовались ключевые слова: multidrug resistant tuberculosis, extensive drug resistant tuberculosis, HIV, treatment safety, adverse events, русскоязычных: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, ВИЧ, безопасность лечения, неблагоприятные побочные реакции. Также проведен поиск для перекрестных ссылок из списков идентифицированных источников.

Критериями включения были оригинальные исследования, наличие у больных микробиологически подтвержденного МЛУ/ШЛУ-ТБ легких, наличие и ранжирование НР в процессе лечения, ВИЧ-положительный статус не менее чем у 50% из исследуемой когорты. Критерии исключения –

систематические обзоры и метаанализы, выборка менее 50 больных, менее 50% ВИЧ-положительных в выборке, сообщение только об одном типе НР.

Включенные публикации были разделены на группы: в I группу включены исследования безопасности при использовании базовых режимов, во II группу – исследования режимов, включающих новые препараты – бекдаквилин, деламаид, линезолид, клофазимин в схемы с другими ПТП. Из исследований извлечены данные о частоте и степени тяжести НР, количестве ВИЧ-положительных, статусе АРТ, при наличии – связи НР с конкретным ПТП, АРТ, ВИЧ-статусом, исходах НР.

### Результаты исследования

Всего в электронных базах данных найдено 388 публикаций (118 англоязычных, 270 русскоязычных) по ключевым словам. На этапе скрининга по названиям и аннотациям исключены 284 публикации. На этапе оценки из оставшихся статей исключены 84 по причине отсутствия полного текста, ранжирования НР, обзоров и метаанализы. В конечном итоге исключены еще 7 публикаций из-за недостаточного количества данных, общей выборки и ВИЧ-положительных лиц [2, 3, 28, 30, 38, 43, 50]. В исследование включены 13 публикаций с общим числом пациентов 2 729, опубликованные в период с 2012 по 2021 г. В I группу включены 8 статей, во II – 5 статей. Среди включенных исследований 12 проводились в Южной Африке, 1 – в Индии (табл. 1).

#### Когорта ВИЧ-положительных пациентов

ВИЧ-положительный статус имели от 51 до 100% больных (72,8-100% в I группе, 51-79% во II группе). Общий охват АРТ составил от 61 до 100%, однако не во всех исследованиях указывались сроки ее назначения и причины отсутствия. По имеющимся данным, на момент выявления и лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ принимали АРТ от 39 до 100% ВИЧ-положительных пациентов, в процессе назначения ПТП стали получать от 9 до 45%, продолжили лечение без АРТ от 2,5 до 24,3% [17, 18, 21, 31, 34, 45, 52]. Таким образом, во II группе охват АРТ был более полным и не упоминалось о пациентах без АРТ (табл. 2).

#### Количество НР

Данные о количестве НР были различны и варьировали в пределах 35,5-99,0% в I группе, 28-100% во II группе, причем частота НР более 90% наблюдалась у 50 и 40% пациентов соответственно. Некоторые авторы упоминали о количестве тяжелых НР [21, 29, 49, 52, 56, 58], другие ранжировали НР по профилю и степени тяжести [17, 31], рассматривали только тяжелые НР [18, 49], по связи с ВИЧ-инфекцией [21, 29] или с определенным ПТП [29, 45], общее количество НР 3-й степени и выше достигало 57% [21]. Также некоторые авторы классифицировали НР как клинические и лабораторные или официально зарегистрированные [18, 34, 56] (табл. 3).

**Таблица 1.** Характеристика включенных в исследование публикаций

*Table 1.* Characteristics of the publications included in the study

Источник, ссылка	Год	Страна	Число больных	Период исследования
I группа				
Isaakidis et al. [31]	2012	Индия	67	2007-2011
Jacobs et al. [32]	2012	Южная Африка	350	2010-2011
O'Donnell et al. [49]	2013	Южная Африка	114	2006-2007
Brust et al. [17]	2013	Южная Африка	91	-
Brust et al. [18]	2018	Южная Африка	206	2011-2013
Schnippel et al. [52]	2016	Южная Африка	578	2012-2014
Kelly et al. [34]	2016	Южная Африка	121	-
Smith et al. [56]	2020	Южная Африка	206	2011-2015
II группа				
Mohr et al. [45]	2018	Южная Африка	103	2015-2017
Hughes et al. [29]	2019	Южная Африка	58	2015-2016
Conradie et al. [21]	2020	Южная Африка	109	2016
Misra et al. [42]	2020	Южная Африка	600	2012-2014
Tack et al. [58]	2021	Южная Африка	117	2018-2019

**Таблица 2.** Характеристика ВИЧ-позитивных больных

*Table 2.* Characteristics of HIV-infected patients

Источник, ссылка	ВИЧ+, %	Охват АРТ		Без АРТ, %
		среди ВИЧ+, %	до/во время ПТП, %	
I группа				
Isaakidis et al. [31]	100	94	65,7/28,3	6
Jacobs et al. [32]	74,5	85	-	-
O'Donnell et al. [49]	73	61	-	-
Brust et al. [17]	84	97,5	87/10,5	2,5
Brust et al. [18]	73	96	81/15	4
Schnippel et al. [52]	82,5	75,9	43,8/32,1	24,3
Kelly et al. [34]	75	88	39/45	-
Smith et al. [56]	72,8	81	-	-
II группа				
Mohr et al. [45]	77	100	91/9	-
Hughes et al. [29]	79	83	83	-
Conradie et al. [21]	51	100	100	-
Misra et al. [42]	77,2	94	-	-
Tack et al. [58]	68,4	77,5	-	-

### Профиль НР

Периферическая полинейропатия анализировалась в 10 работах (общая частота 13,7-81,0%, в I группе – 23,2-74,0%, во II – 13,7-81,0%), однако степень тяжести была выше среди больных I группы (5-12%) по сравнению с 1,6% во II группе [58]. Ототоксическое действие ПТП наблюдалось в 8 исследованиях с частотой 10-72%, причем авторы отмечают серьезные НР 3-й степени и выше в 4-11% случаев в I группе [17, 18, 31, 56]. Психиатрические нарушения, такие как психоз, депрессия, нарушение сознания, встречались в 6 работах с частотой 8,3-67,0%, причем из их числа серьезные НР составили 5-12% в I группе, до 6,5% во II группе. О гастроинтестинальных нарушениях (тошнота, рвота, диарея, боль

в животе) сообщалось в 10 исследованиях с частотой от 3,9 до 51% (в I группе 26-51%, во II – 3,9-39,0%). В I группе 9% диспепсических НР были тяжелыми [31]. Среди лабораторных НР в 2,9-56,0% встречалось повышение уровня печеночных ферментов, в I группе 7% были тяжелыми. Таким образом, периферическая полинейропатия наблюдалась практически с одинаковой частотой в обеих группах, в I группе превалировали ототоксичность, психиатрические и гастроинтестинальные нарушения, во II группе – удлинение интервала QTc, анемия (табл. 4).

### Связь НР с ПТП и АРТ

Авторы редко выделяли конкретный препарат, связанный с НР, из ПТП и АРТ. Так, в одной работе отмечено, что тяжелые НР канамицин (Км) вызы-

**Таблица 3. Характеристика нежелательных реакций на препараты**

*Table 3. Characteristics of adverse events*

Источник, ссылка	Частота НР, %	Тяжелые НР, %	Классификация НР
<b>I группа</b>			
Isaakidis et al. [31]	71/63	40	По профилю, степени тяжести
Jacobs et al. [32]	80,6		По профилю
O'Donnell et al. [49]	58	25	Только тяжелые по профилю
Brust et al. [17]	99		По профилю, степени тяжести
Brust et al. [18]	91		Только тяжелые по профилю, клинические/лабораторные
Schnippel et al. [52]	35,3	19	По профилю
Kelly et al. [34]	98		По профилю, клинические/зарегистрированные
Smith et al. [56]	93/96	20	По профилю, клинические/лабораторные
<b>II группа</b>			
Mohr et al. [45]	28		По профилю, вероятной связи с ПТП
Hughes et al. [29]	86	38	По профилю, вероятной связи с ВИЧ, ПТП
Conradie et al. [21]	100	57	По профилю, вероятной связи с ВИЧ
Misra et al. [42]	66,7		По профилю
Tack et al. [58]	92,3	36,8	По профилю

**Таблица 4. Профиль нежелательных реакций на препараты**

*Table 4. Profile of adverse events*

НР	Частота	I группа Частота/тяжелые, %	II группа Частота/тяжелые, %
<b>Клинические</b>			
Периферическая нейропатия	13,7-81,0	23,2-74,0/5-12	13,7-81,0/1,6
Ототоксичность	10-72	10-72/4-11	15,3/-
Психиатрические нарушения	8,3-67,0	8,3-67,0/5-12	-/6,5
Дерматологические	1,6-53,7	14,0-53,7/-	1,6-20,0/-
Гастроинтестинальные	3,9-51,0	26-51/9	3,9-39,0/-
Артралгия	1,6-43,0	9-43	1,6-26,0/-
Миалгия	33	-	33/-
Боль в грудной клетке	22	-	22/-
Зрительные	1,8-14,0	14/8	1,8/-
Удлинение интервала QTc	6,8-28,0	-	6,8-28,0/2-13
Головная боль	22	-	22/-
<b>Лабораторные</b>			
Повышение уровня АЛТ/АСТ	2,9-56,0	23-56/7	2,9-15,6/-
Гипотиреозидизм	31-57	31-57/-	-
Нефротоксичность	6,5-46,0	10,3-46,0/3	6,5
Гипокалиемия	15-47	22-47/1-3	15
Анемия	37,0-43,5	39/-	37,0-43,5/25,2

*Примечание:* /- – в указанном источнике данные отсутствуют

вает в 54,4% случаев, теризидон (Tzd) – в 25,4% [52]. В 3,5% случаев гипокалиемия, связанная с канамицином (Cm), привела к летальному исходу [49]. В двух исследованиях [29, 45] авторы выделяют НР, связанные с деламаидом (Dlm): удлинение QTc и головокружение в 100% случаев, головная боль в 80%, тошнота в 75%, рвота от 44 до 75%, гепатотоксичность от 67 до 75%. С линезолидом (Lzd) связывают анемию и неврит зрительного нерва [21, 58]. Некоторые работы [17, 32] упоминают о связи НР

и АРТ: у людей, принимающих ставудин (d4T), зарегистрировано 56% всех случаев периферической полинейропатии и 70% – диспепсии, эфавиренц (EFV) – 92,3% психических нарушений, невирапин (NVP) и EFV – до 90% дерматологических проявлений.

Из-за развития НР отменяли или снижали дозировки ПТП: в I группе 20% – отмена, 10% – снижение дозировки [52], 40% – отмена [31], Cs – отмена [49], Cs/Tzd – отмена, Km – снижение дозировки,

d4T – замена на ZDV или TDF [17], во II группе 3% – отмена [29], 1,8% – отмена Lzd по причине неврита зрительного нерва, 66% – снижение дозировки или отмена Lzd, 7,3% – временная отмена по причине гепатотоксичности, 1,8% – режим прерван [21], 1% – отмена по причине удлинения QTc [45].

### Риски комбинированной терапии при лечении сочетания МЛУ/ШЛУ-ТБ/ВИЧ-инфекция

В подавляющем большинстве исследований авторы отмечают, что связь между ВИЧ-статусом, частотой и степенью НР на ПТП имеется. В исследовании [56] у ВИЧ-положительных пациентов чаще выявлялась диарея (27% по сравнению с 13% у ВИЧ-негативных), в исследовании [32] у ВИЧ-положительных чаще регистрировали периферическую нейропатию, психоз, потерю слуха и гипотиреозидизм, однако это не было связано с общей частотой неблагоприятных событий. Также авторы отмечают, что у ВИЧ-положительных больных повышенный риск НР был связан с высокими дозами ПТП у пациентов с низкой массой тела [42].

Некоторые исследования не выявили связи между НР и ВИЧ-статусом у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [53]. Согласно другим обзорам и метаанализам, ко-инфекция ВИЧ повышала риск НР по слуховым, почечным и психическим проявлениям во время лечения ЛУ-ТБ, что авторы связывают с АРТ [38]. Авторы отмечают, что ВИЧ не только усугубляет гепато- и ототоксичность, что характерно для базовых режимов ПТП, но и кардиотоксичность при комбинированной терапии новыми ПТП, АРТ и неспецифическими антибактериальными препаратами для лечения оппортунистических инфекций [36, 40, 46]. Несмотря на то что новые РХТ обладают благоприятным профилем безопасности [37, 48], количество НР остается по-прежнему высоким [41]. Поскольку выявление и купирование НР требует существенных дополнительных финансовых затрат,

необходимо внедрение РХТ с улучшенной переносимостью [54].

### Заключение

Противотуберкулезная терапия обладает известной токсичностью, поэтому в условиях широкой распространенности ВИЧ особо актуальным является фармаконадзор за лекарственным взаимодействием ПТП и АРТ. Данные включенных 13 исследований показали, что количество НР достигало 100%, причем при лечении базовыми режимами (I группа) – от 35,5 до 99%, и с использованием новых препаратов (II группа) – от 28 до 100%. Из них НР 3-й степени и выше составили 19-40 и 36,8-57% соответственно. Информация о профиле НР была различна: по количеству и степени тяжести среди базовых схем (I группа) с частотой более 50% преобладали периферическая нейропатия, нарушение слуха, психиатрические, дерматологические, гастроинтестинальные расстройства, повышение уровня печеночных ферментов, гипотиреозидизм, среди схем с использованием новых препаратов (II группа) – периферическая нейропатия, однако новые ПТП вызывали такие осложнения, как головная боль, миалгия, боль в грудной клетке и удлинение корригированного интервала QT.

Несмотря на то что достоверной связи между ВИЧ-статусом и НР при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ не выявлено, ВИЧ может косвенно увеличить количество НР не только из-за перекрестной токсичности комбинированного лечения ПТП и АРТ, но и выраженной иммуносупрессии, развития синдрома восстановления иммунной системы, оппортунистических инфекций, характерного интоксикационного синдрома, низкого индекса массы тела и индивидуальных особенностей больных.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верхоява В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10.
3. Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквиллина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.

### REFERENCES

1. 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. 28-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshov A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10.
3. Danilova T.I., Korneev Yu.V., Kudlai D.A., Nikolenko N.Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.

4. Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Климова Ю. А., Викторова И. Б., Зимина В. Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>.
5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Зимина В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Оборин Д. А., Дегтярева С. Ю., Сергеев В. И. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 11. – С. 50-54.
7. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
8. Наумов А. Г., Павлуни А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламаидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74-82. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82.
9. Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32>.
10. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.
11. Agyeman A. A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y.
12. Auld S.C., Staitieh B.S. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease // Retrovirology. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 32. doi: 10.1186/s12977-020-00540-2.
13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020 // Monaldi Arch Chest Dis. – 2021. – Vol. 91, № 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1679.
14. Baluku J.B., Mugabe P., Mulwana R., Nassozi S., Katuramu R., Worodria W. High prevalence of rifampicin resistance associated with rural residence and very low bacillary load among TB/HIV-coinfected patients at the National Tuberculosis Treatment Center in Uganda // Biomed. Res. Int. – 2020;2020:2508283. doi: 10.1155/2020/2508283.
15. Bhering M., Duarte R., Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.
16. Borisov S., Danila E., Maryandyshv A., Dalcolmo M., Miliuskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L. R., Aleksa A., Bruchfeld J., Koleva A., Piubello A., Udwardia Z. F., Akkerman O. W., Belilovski E., Bernal E., Boeree M. J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Cebrian Gallardo J. J., Dara M., Davidavičienė E., Forsman L. D., De Los Rios J., Denholm J., Drakšienė J., Duarte R., Elamin S. E., Escobar Salinas N., Ferrarese M., Filippov A., Garcia A., García-García J. M., Gaudiesiute I., Gavazova B., Gayoso R., Gomez Rosso R., Gruslys V., Gualano G., Hoefsloot W., Jonsson J., Khimova E., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Marchese V., Martínez Robles E., Matteelli A., Mazza-Stalder J., Moschos C., Muñoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nakčeriene B., Nicod L., Nieto Marcos M., Palmero D. J., Palmieri F., Papavasileiou A., Payen M. C., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Saderi L., Šmite A., Solovic I., Souleymane M. B., Tadolini M., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Yedilbayev A., Zabolockis R., Zhurkin D., Zignol M., Visca D., Spanevello A., Caminero J. A., Alffenaar J. W., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Pontali E., Sotgiu G., Migliori G. B., Jain N. K. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54, № 6. – P. 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
17. Brust J. C., Shah N. S., van der Merwe T. L., Bamber S., Ning Y., Heo M., Moll A. P., Loveday M., Lalloo U. G., Friedland G. H., Gandhi N. R. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV
4. Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-46-53>.
5. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
6. Zimina V.N., Mikova O.E., Varetckaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergevnik V.I. The pattern of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients depending on HIV status. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, vol. 89, no. 11, pp. 50-54. (In Russ.)
7. 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, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
8. Naumov A.G., Pavlunin A.V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 74-82. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82.
9. Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32>.
10. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluyev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43.
11. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y.
12. Auld S.C., Staitieh B.S. HIV and the tuberculosis "set point": how HIV impairs alveolar macrophage responses to tuberculosis and sets the stage for progressive disease. *Retrovirology*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 32. doi: 10.1186/s12977-020-00540-2.
13. Avaliani T., Sereda Y., Davtyan H., Tukvadze N., Togonidze T., Kiria N., Denisiuk O., Gozalov O., Ahmedov S., Hovhannesian A. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1679.
14. Baluku J.B., Mugabe P., Mulwana R., Nassozi S., Katuramu R., Worodria W. High prevalence of rifampicin resistance associated with rural residence and very low bacillary load among TB/HIV-coinfected patients at the National Tuberculosis Treatment Center in Uganda. *Biomed. Res. Int.*, 2020;2020:2508283. doi: 10.1155/2020/2508283.
15. Bhering M., Duarte R., Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.
16. Borisov S., Danila E., Maryandyshv A., Dalcolmo M., Miliuskas S., Kuksa L., Manga S., Skrahina A., Diktanas S., Codecasa L.R., Aleksa A., Bruchfeld J., Koleva A., Piubello A., Udwardia Z.F., Akkerman O.W., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Cebrian Gallardo J.J., Dara M., Davidavičienė E., Forsman L.D., De Los Rios J., Denholm J., Drakšienė J., Duarte R., Elamin S.E., Escobar Salinas N., Ferrarese M., Filippov A., Garcia A., García-García J.M., Gaudiesiute I., Gavazova B., Gayoso R., Gomez Rosso R., Gruslys V., Gualano G., Hoefsloot W., Jonsson J., Khimova E., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Marchese V., Martínez Robles E., Matteelli A., Mazza-Stalder J., Moschos C., Muñoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nakčeriene B., Nicod L., Nieto Marcos M., Palmero D.J., Palmieri F., Papavasileiou A., Payen M.C., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Saderi L., Šmite A., Solovic I., Souleymane M.B., Tadolini M., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Yedilbayev A., Zabolockis R., Zhurkin D., Zignol M., Visca D., Spanevello A., Caminero J.A., Alffenaar J.W., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Pontali E., Sotgiu G., Migliori G.B., Jain N.K. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 6, pp. 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
17. Brust J.C., Shah N.S., van der Merwe T.L., Bamber S., Ning Y., Heo M., Moll A.P., Loveday M., Lalloo U.G., Friedland G.H., Gandhi N.R. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV

- in KwaZulu-Natal, South Africa // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2013. - Vol. 62, № 4. - P. 436-440. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.
18. Brust J.C.M., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Johnson B.A., Master I., Mthiyane T., Lachman S., Larkan L.M., Ning Y., Malik A., Smith J.P., Gandhi N.R. Improved survival and cure rates with concurrent treatment for multidrug-resistant tuberculosis-human immunodeficiency virus coinfection in South Africa // *Clin. Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 66, № 8. - P. 1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125.
  19. Buziashvili M., Davtyan H., Sereda Y., Denisiuk O., Gozalov O., Lomtadze N., Hovhannesian A. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018 // *Monaldi Arch. Chest Dis.* - 2021. - № 91. - P. 1649.
  20. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 723.
  21. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382, № 10. - P. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
  22. Dalcolmo M., Gayoso R., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Rocha J.L., Borga L., Fandinho F., Braga J.U., Galesi V.M., Barreira D., Sanchez D.A., Dockhorn F., Centis R., Caminero J.A., Migliori G.B. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49, № 3. - P. 1602445. doi: 10.1183/13993003.02445-2016.
  23. Daniels J.F., Khogali M., Mohr E., Cox V., Moyo S., Edginton M., Hinderaker S.G., Meintjes G., Hughes J., De Azevedo V., van Cutsem G., Cox H.S. Time to ART initiation among patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa: impact on mortality and treatment success // *PLoS One.* - 2015. - Vol. 10, № 11. - P. e0142873. doi: 10.1371/journal.pone.0142873.
  24. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* - 2020. - Vol. 15, № 8. - P. e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.
  25. Espinosa-Pereiro J., Sánchez-Montalvá A., Aznar M.L., Espiau M. MDR tuberculosis treatment // *Medicina (Kaunas).* 2022. - Vol. 58, № 2. - P. 188. doi: 10.3390/medicina58020188.
  26. Gao J.T., Du J., Wu G.H., Pei Y., Gao M.Q., Martinez L., Fan L., Chen W., Xie L., Chen Y., Wang H., Jin L., Li G.B., Zong P.L., Xiong Y., Wu Q.H., Li M.W., Yan X.F., Miao Y.F., Cai Q.S., Li X.J., Bai D.P., Geng S.J., Yang G.L., Tang P.J., Zeng Y., Chen X.H., Li T.X., Cai C., Zhou Y., Zhuo M., Wang J.Y., Guan W.L., Xu L., Shi J.C., Shu W., Cheng L.L., Teng F., Ning Y.J., Xie S.H., Sun Y.X., Zhang L.J., Liu Y.H. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety // *Infect. Dis. Poverty.* - 2021. - Vol. 10, № 1. - P. 32. doi: 10.1186/s40249-021-00819-2.
  27. Geiger K., Stamper P.D., Farley J.E. The effects of MDR/RR-TB treatment on HIV disease: A systematic review of literature // *PLoS One.* - 2021. - Vol. 16, № 3. - P. e0248174. doi: 10.1371/journal.pone.0248174.
  28. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 6. - P. 667-674. doi: 10.5588/ijtld.17.0830.
  29. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 9. - P. 1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651.
  30. Hurtado R.M., Meressa D., Goldfeld A.E. Treatment of drug-resistant tuberculosis among people living with HIV // *Curr. Opin HIV AIDS.* - 2018. - № 13. - P. 478-485.
  31. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H., Cox H.S., Ladomirskaja J., Saranchuk P., Da Silva E., Khan S., Paryani R., Udawadia Z., Migliori G.B., Sotgiu G., Reid T. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, № 7. - P. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
  32. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic // *South African Fam. Pract.* - 2012. - № 54. - P. 531-539.
  33. Katrak S., Lowenthal P., Shen R., True L., Henry L., Barry P. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 2021. - № 23. - P. 100216. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100216.
  - in KwaZulu-Natal, South Africa. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2013, vol. 62, no. 4, pp. 436-440. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.
  18. Brust J.C.M., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Johnson B.A., Master I., Mthiyane T., Lachman S., Larkan L.M., Ning Y., Malik A., Smith J.P., Gandhi N.R. Improved survival and cure rates with concurrent treatment for multidrug-resistant tuberculosis-human immunodeficiency virus coinfection in South Africa. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 66, no. 8, pp. 1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125.
  19. Buziashvili M., Davtyan H., Sereda Y., Denisiuk O., Gozalov O., Lomtadze N., Hovhannesian A. Incidence rate and time to serious adverse events among rifampicin resistant tuberculosis patients in Georgia treated with new and repurposed anti-tuberculosis drugs, 2016-2018. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2021, no. 91, pp. 1649.
  20. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 723.
  21. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M. Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
  22. Dalcolmo M., Gayoso R., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Rocha J.L., Borga L., Fandinho F., Braga J.U., Galesi V.M., Barreira D., Sanchez D.A., Dockhorn F., Centis R., Caminero J.A., Migliori G.B. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, pp. 1602445. doi: 10.1183/13993003.02445-2016.
  23. Daniels J.F., Khogali M., Mohr E., Cox V., Moyo S., Edginton M., Hinderaker S.G., Meintjes G., Hughes J., De Azevedo V., van Cutsem G., Cox H.S. Time to ART initiation among patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa: impact on mortality and treatment success. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 11, pp. e0142873. doi: 10.1371/journal.pone.0142873.
  24. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 8, pp. e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.
  25. Espinosa-Pereiro J., Sánchez-Montalvá A., Aznar M.L., Espiau M. MDR tuberculosis treatment. *Medicina (Kaunas)*, 2022, vol. 58, no. 2, pp. 188. doi: 10.3390/medicina58020188.
  26. Gao J.T., Du J., Wu G.H., Pei Y., Gao M.Q., Martinez L., Fan L., Chen W., Xie L., Chen Y., Wang H., Jin L., Li G.B., Zong P.L., Xiong Y., Wu Q.H., Li M.W., Yan X.F., Miao Y.F., Cai Q.S., Li X.J., Bai D.P., Geng S.J., Yang G.L., Tang P.J., Zeng Y., Chen X.H., Li T.X., Cai C., Zhou Y., Zhuo M., Wang J.Y., Guan W.L., Xu L., Shi J.C., Shu W., Cheng L.L., Teng F., Ning Y.J., Xie S.H., Sun Y.X., Zhang L.J., Liu Y.H. Bedaquiline-containing regimens in patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in China: focus on the safety. *Infect. Dis. Poverty*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 32. doi: 10.1186/s40249-021-00819-2.
  27. Geiger K., Stamper P.D., Farley J.E. The effects of MDR/RR-TB treatment on HIV disease: A systematic review of literature. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. e0248174. doi: 10.1371/journal.pone.0248174.
  28. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDR-TB patients with HIV coinfection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 6, pp. 667-674. doi: 10.5588/ijtld.17.0830.
  29. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 9, pp. 1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651.
  30. Hurtado R.M., Meressa D., Goldfeld A.E. Treatment of drug-resistant tuberculosis among people living with HIV. *Curr. Opin HIV AIDS*, 2018, no. 13, pp. 478-485.
  31. Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H., Cox H.S., Ladomirskaja J., Saranchuk P., Da Silva E., Khan S., Paryani R., Udawadia Z., Migliori G.B., Sotgiu G., Reid T. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
  32. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic. *South African Fam. Pract.*, 2012, no. 54, pp. 531-539.
  33. Katrak S., Lowenthal P., Shen R., True L., Henry L., Barry P. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2021, no. 23, pp. 100216. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100216.

34. Kelly A. M., Smith B., Luo Z. et al. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - № 20. - P. 442-447.
35. Khan P. Y., Yates T. A., Osman M., Warren R. M., van der Heijden Y., Padayatchi N., Nardell E. A., Moore D., Mathema B., Gandhi N., Eldholm V., Dheda K., Hesselning A. C., Mizrahi V., Rustomjee R., Pym A. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings // *Lancet Infect Dis.* - 2019. - Vol. 19, № 3. - P. e77-e88. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
36. Koirala S., Shah N. P., Pyakurel P., Khanal M., Rajbhandari S. K., Pun T., Shrestha B., Maharjan B., Karki S., Koirala S., Tamang K. B., Roggi A., Kumar A. M. V., Ortuño-Gutiérrez N. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal // *Public Health Action.* - 2021. - Vol. 11 (Suppl. 1). - P. 38-45. doi: 10.5588/pha.21.0041.
37. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S. K., Brust J. C. M., Campbell J. R., Chang V. W. L., Falzon D., Guglielmetti L., Isaakidis P., Kempker R. R., Kipiani M., Kuksa L., Lange C., Laniado-Laborin R., Nahid P., Rodrigues D., Singla R., Udawadia Z. F., Menzies D. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 4. - P. 383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
38. Lazarus G., Tjoa K., Iskandar A. W. B., Louisa M., Sagwa E. L., Padayatchi N., Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* - 2021. - Vol. 16, № 3. - P. e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.
39. Lee C. M., Lee E., Bang J. H., Park S. W., Park W. B., Oh M. D., Kim N. J. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in HIV/tuberculosis co-infected patients // *Infect. Chemother.* 2021. - Vol. 53, № 4. - P. 792-795. doi: 10.3947/ic.2021.0085.
40. Li J., Yang G., Cai Q., Wang Y., Xu Y., Zhang R., Lang Y., Cai X. Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Infect. Dis.* - 2021. - № 110. - P. 179-186. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.038.
41. Mason C. Y., Prieto A., Bogati H., Sannino L., Akai N., Marquardt T. Adverse events using shorter MDR-TB regimens: outcomes from Port Moresby, Papua New Guinea // *Public Health Action.* - 2021. - Vol. 11, № 1. - P. 2-4. doi: 10.5588/pha.20.0026.
42. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis // *S. Afr. Med J.* - 2020. - Vol. 110, № 1. - P. 32-37. doi:10.7196/SAMJ.2019.v110i1.13954.
43. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2015. - Vol. 109, № 7. - P. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
44. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2015. - Vol. 109, № 7. - P. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
45. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S. J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 6. - P. 1800017. doi: 10.1183/13993003.00017-2018.
46. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A., Cox V., Tommasi M., Furin J., Chiang C. Y., Quelapio M., Koura K. G., Trébuqç A., Padanilam X., Dravniece G., Piubello A. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 12. - P. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
47. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R. F. Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals // *Int. J. Infect. Dis.* - 2019. - № 83. - P. 98-101. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.009.
48. Ngoc N. B., Vu Dinh H., Thuy N. T., Quang D. V., Huyen C. T. T., Hoa N. M., Anh N. H., Dat P. T., Hoa N. B., Tiemersma E., Nhung N. V. Active surveillance for adverse events in patients on longer treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam // *PLoS One.* - 2021. - Vol. 16, № 9. - P. e0255357. doi: 10.1371/journal.pone.0255357.
49. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // *Emerg. Infect. Dis.* - 2013. - № 19. - P. 416-424.
34. Kelly A.M., Smith B., Luo Z. et al. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, no. 20, pp. 442-447.
35. Khan P.Y., Yates T.A., Osman M., Warren R.M., van der Heijden Y., Padayatchi N., Nardell E.A., Moore D., Mathema B., Gandhi N., Eldholm V., Dheda K., Hesselning A.C., Mizrahi V., Rustomjee R., Pym A. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.*, 2019, vol. 19, no. 3, pp. e77-e88. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
36. Koirala S., Shah N.P., Pyakurel P., Khanal M., Rajbhandari S.K., Pun T., Shrestha B., Maharjan B., Karki S., Koirala S., Tamang K.B., Roggi A., Kumar A.M.V., Ortuño-Gutiérrez N. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*, 2021, vol. 11, suppl. 1, pp. 38-45. doi: 10.5588/pha.21.0041.
37. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K., Brust J.C.M., Campbell J.R., Chang V.W.L., Falzon D., Guglielmetti L., Isaakidis P., Kempker R.R., Kipiani M., Kuksa L., Lange C., Laniado-Laborin R., Nahid P., Rodrigues D., Singla R., Udawadia Z.F., Menzies D. Collaborative group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
38. Lazarus G., Tjoa K., Iskandar A.W.B., Louisa M., Sagwa E.L., Padayatchi N., Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.
39. Lee C.M., Lee E., Bang J.H., Park S.W., Park W.B., Oh M.D., Kim N.J. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in HIV/tuberculosis co-infected patients. *Infect. Chemother.*, 2021, vol. 53, no. 4, pp. 792-795. doi: 10.3947/ic.2021.0085.
40. Li J., Yang G., Cai Q., Wang Y., Xu Y., Zhang R., Lang Y., Cai X. Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 110, pp. 179-186. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.038.
41. Mason C.Y., Prieto A., Bogati H., Sannino L., Akai N., Marquardt T. Adverse events using shorter MDR-TB regimens: outcomes from Port Moresby, Papua New Guinea. *Public Health Action*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 2-4. doi: 10.5588/pha.20.0026.
42. Misra N., Padayatchi N., Naidoo P. Dose-related adverse events in South African patients prescribed clofazimine for drug-resistant tuberculosis. *S. Afr. Med J.*, 2020, vol. 110, no. 1, pp. 32-37. doi:10.7196/SAMJ.2019.v110i1.13954.
43. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 7, pp. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
44. Mohr E., Cox V., Wilkinson L., Moyo S., Hughes J., Daniels J., Muller O., Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 7, pp. 425-432. doi: 10.1093/trstmh/trv037.
45. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S.J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017. doi: 10.1183/13993003.00017-2018.
46. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A., Cox V., Tommasi M., Furin J., Chiang C.Y., Quelapio M., Koura K.G., Trébuqç A., Padanilam X., Dravniece G., Piubello A. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 12, pp. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
47. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R.F. Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, no. 83, pp. 98-101. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.009.
48. Ngoc N.B., Vu Dinh H., Thuy N.T., Quang D.V., Huyen C.T.T., Hoa N.M., Anh N.H., Dat P.T., Hoa N.B., Tiemersma E., Nhung N.V. Active surveillance for adverse events in patients on longer treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 9, pp. e0255357. doi: 10.1371/journal.pone.0255357.
49. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, no. 19, pp. 416-424.

50. Padayatchi N., Bionghi N., Osman F., Naidu N., Ndjeka N., Master I., Brust J. C. M., Naidoo K., Ramjee A., O'Donnell M. Treatment outcomes in patients with drug-resistant TB-HIV co-infection treated with bedaquiline and linezolid // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2020. - Vol. 24, № 10. - P. 1024-1031. doi: 10.5588/ijtld.20.0048.
51. Sadiq S., Khajuria V., Tandon V. R., Mahajan A., Singh J. B. Adverse Drug Reaction Profile in Patients on Anti-tubercular Treatment Alone and in Combination with Highly Active Antiretroviral Therapy // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2015. - Vol. 9, № 10. - FC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/13452.6652.
52. Schnippel K., Berhanu R. H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D., Sinanovic E. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: a retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 593. doi: 10.1186/s12879-016-1933-0.
53. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R., Page-Shipp L., Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 7. - P. 1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.
54. Schnippel K., Firnhaber C., Berhanu R., Page-Shipp L., Sinanovic E. Direct costs of managing adverse drug reactions during rifampicin-resistant tuberculosis treatment in South Africa // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 22, № 4. - P. 393-398. doi: 10.5588/ijtld.17.0661.
55. Shin S.S., Modongo C., Boyd R., Caiphus C., Kuate L., Kgwaadira B., Zetola N.M. High treatment success rates among HIV-infected multidrug-resistant tuberculosis patients after expansion of antiretroviral therapy in Botswana, 2006-2013 // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2017. - Vol. 74, № 1. - P. 65-71. doi: 10.1097/QAI.0000000000001169.
56. Smith J.P., Gandhi N. R., Shah N. S., Mlisana K., Moodley P., Johnson B. A. et al. The impact of concurrent antiretroviral therapy and MDR-TB treatment on adverse events // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2020. - № 83. - P. 47-55. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002190>.
57. Stephens F., Gandhi N. R., Brust J. C. M., Mlisana K., Moodley P., Allana S., Campbell A., Shah S. Treatment adherence among persons receiving concurrent multidrug-resistant tuberculosis and HIV treatment in KwaZulu-Natal, South Africa // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* - 2019. - Vol. 82, № 2. - P. 124-130. doi: 10.1097/QAI.0000000000002120.
58. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A. B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden Rural South Africa: A retrospective cohort analysis // *Clin. Infect. Dis.* - 2021. - Vol. 73, № 9. - P. e3563-e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894.
59. Van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T., Adenov M., Pak S., Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors // *Eur. Resp. J.* - 2013. - Vol. 45, № 2. - P. 567-569.
60. Waters R., Ndengane M., Abrahams M. R., Diedrich C. R., Wilkinson R. J., Coussens A. K. The Mtb-HIV syndemic interaction: why treating *M. tuberculosis* infection may be crucial for HIV-1 eradication // *Future Virol.* - 2020. - Vol. 15, № 2. - P. 101-125. doi: 10.2217/fvl-2019-0069.
61. Wong K., Nguyen J., Blair L., Banjanin M., Grewal B., Bowman S., Boyd H., Gerstner G., Cho H. J., Panfilov D., Tam C. K., Aguilar D., Venketaraman V. Pathogenesis of human immunodeficiency virus-mycobacterium tuberculosis co-infection // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, № 11. - P. 3575. doi: 10.3390/jcm9113575.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Кукурика Анастасия Владимировна**

специалист по учебно-методической работе Центра образования.

E-mail: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

**Веселова Елена Игоревна**

научный сотрудник научного отдела инфекционной

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Anastasia V. Kukurika**

Specialist in Educational and Methodical Activities of Education Center.

Email: [nastya\\_kukurika@mail.ru](mailto:nastya_kukurika@mail.ru)

**Elena I. Veselova**

Researcher of Infectious Pathology

патологи.

E-mail: drveselovae@mail.ru

**Паролина Любовь Евгеньевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель Центра образования.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
профессор кафедры фтизиатрии ЛФ.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7.

E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

**Ловачева Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,  
профессор кафедры фтизиатрии.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Research Department.

Email: drveselovae@mail.ru

**Lyubov E. Parolina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Education Center.

Pirogov Russian National Research Medical University,  
Professor of Phthysiology Department,  
General Medicine Faculty.

1, Bd. 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.

Email: ParolinaLE@nmrc.ru

**Olga V. Lovacheva**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Chief Researcher.

Russian Medical Academy  
of On-going Professional Education,  
Professor of Phthysiology Department.

2/1, Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993.

Email: olga.lovacheva@yandex.ru

Поступила 2.09.2022

Submitted as of 2.09.2022

ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

ПОДПИШИСЬ  
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

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

**ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS**

**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:**

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

- ⊖ 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*

 **Sirturo™**

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.

 **Generium**

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

 **Фармстандарт**