

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  
101

3  
2023

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



# ЖУРНАЛ ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

## TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

**ЖУРНАЛ  
ИНДЕКСИРУЕТСЯ  
В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ  
БАЗЕ ДАННЫХ  
Scopus**

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

ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923–1931 гг.

«Вопросы туберкулёза»

1932–1935 гг.

«Борьба с туберкулёзом»

1936–2003 гг.

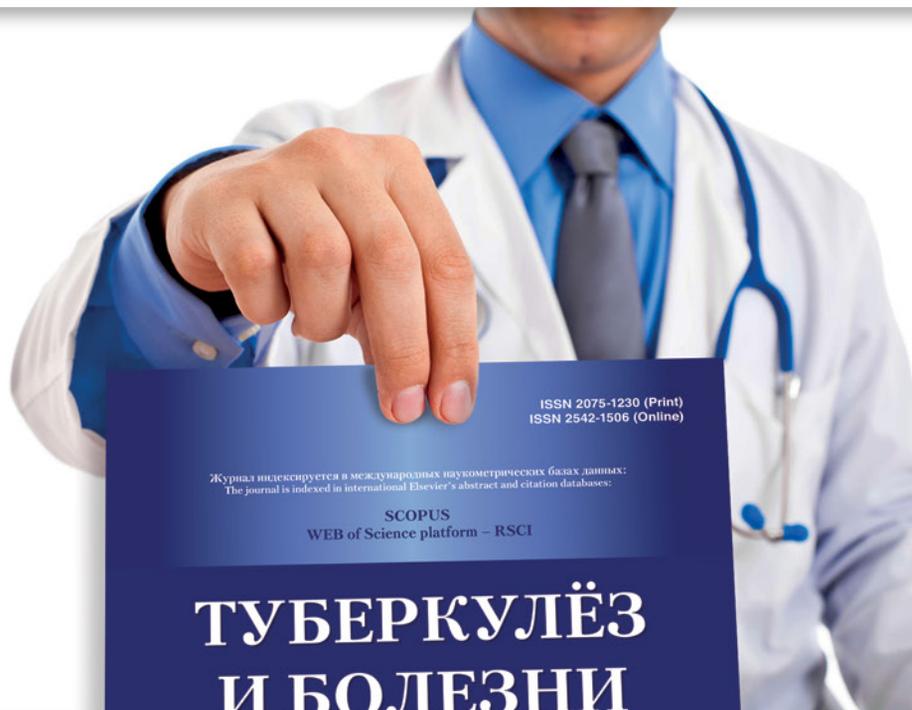
«Проблемы туберкулёза»

2003–06.2009 г.

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»

с 07.2009 г.

журнал выходит под названием  
«Туберкулёз и болезни лёгких»



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  
**101**

**2**  
2023

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



**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО**

через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 101

3

2023

## 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 «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

### **БРИКО Николай Иванович**

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

### **ВЛАСОВ Василий Викторович**

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

### **ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович**

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

### **КРАСНОВ Владимир Александрович**

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

### **КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич**

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

### **ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна**

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

### **ПАРШИН Владимир Дмитриевич**

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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. 101

3

2023

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, National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Moscow, 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,  
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious  
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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 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 «Туберкулёз и болезни лёгких»  
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 101, № 3, 2023**

**Свидетельство о регистрации** в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-84992 от 28 марта 2023 г.

**Периодичность** – 6 раз в год

**Тираж** – 500 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

**Научные редакторы**

к.б.н. Д. В. Вахрушева,

к.м.н. О. О. Винокурова

**Зав. редакцией**

Т. С. Радина

E-mail: [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)

**Издатель:** ООО «Медицинские знания и технологии»

**Тел.:** +7 (495) 212 15 35

**E-mail:** [event@mzit.org](mailto:event@mzit.org)

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: [berdnikova@mzit.org](mailto:berdnikova@mzit.org)

**Редактор, корректор**

А. Н. Свирин

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

П. А. Якушин

**Служба рекламы**

Е. О. Аleshin

E-mail: [aleshin@mzit.org](mailto:aleshin@mzit.org)

**Типография:** «Парадиз»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47

**Подписано в печать:** 23 июня 2023 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 «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» 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 101, no. 3, 2023**

**Registration Certificate** PI no. FS77-84992 as of March 28, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

**Publication frequency** – 6 issues per year

**Run:** 500 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 Editors**

Candidate of Biological Sciences D. V. Vakhrusheva

Candidate of Medical Sciences O. O. Vinokurova

**Managing Editor**

T. S. Radina

Email: [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)

**Publisher:** Medical Knowledge and Technologies LLC

**Phone:** +7 (495) 212 15 35

**Email:** [event@mzit.org](mailto:event@mzit.org)

**Publication Manager**

Yu. B. Berdnikova

Email: [berdnikova@mzit.org](mailto:berdnikova@mzit.org)

**Editor, corrector**

A. N. Svirin

**Layout and Computer Design**

P. A. Yakushin

**Advertisement Service**

E. O. Aleshin

Email: [aleshin@mzit.org](mailto:aleshin@mzit.org)

**Printed by** Paradise Printing Office

47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167

**Signed to print:** June 23, 2023

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

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

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

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

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

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

- Сопоставление правильности применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой  
*Визель А. А., Резяпова А. И., Визель И. Ю.* ..... 6
- Сравнительный анализ результатов трансбронхиальной игловой аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии при верификации медиастинальных лимфаденопатий  
*Самородов Н. А., Мизиев И. А., Сабанчиева Ж. Х., Эльгарова Л. В.* ..... 15
- Заболеваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых  
*Гудиева И. Р., Малиев Б. М., Нобесов Н. В., Басиева О. З., Стерликов С. А.* ..... 21
- Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.  
*Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Ниселева Е. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э.* ... 27
- Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом  
*Бурмистрова И. А., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А.* ..... 37
- Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде  
*Глушкова Т. В., Лещенко И. В., Скорняков С. Н., Савельев А. В.* ..... 44
- Эффективность применения бедаквилина в Российской Федерации: метаанализ с использованием модели со случайными эффектами  
*Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Осипов Н. Н., Нудлай Д. А.* ..... 52
- Деламанид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019–2021 годах  
*Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Махмаева С. В., Верховая В. Н., Елисеев П. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О.* ..... 62
- Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем  
*Мазурина Е. А., Умпелева Т. В., Голубева Л. А., Лавренчук Л. С., Вахрушева Д. В., Васильева И. А.* ..... 69
- Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом  
*Мордык А. В., Золотов А. Н., Новиков Д. Г., Кириченко Н. А., Пахтусова П. О., Птухин А. О.* ..... 78
- ОБЗОР**
- Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких  
*Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Шварц Я. Ш., Склюев С. В., Турсунова Н. В.* ..... 87

**ORIGINAL ARTICLES**

Comparison of the correct use of different types of inhalers in patients with COPD and bronchial asthma <i>Vizel A. A., Rezyapova A. I., Vizel I. Yu.</i> .....	6
Comparative analysis of results of transbronchial needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes with flexible and rigid tracheobronchoscopy for verification of mediastinal lymphadenopathies <i>Samorodov N. A., Miziev I. A., Sabanchieva Zh. Kh., Elgarova L. V.</i> .....	15
The Incidence of Comorbidities in New Adult Tuberculosis Cases <i>Gudieva I. R., Maliev B. M., Kobesov N. V., Basieva O. Z., Sterlikov S. A.</i> .....	21
Comparative Molecular Genetic Characteristics of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Cultures Isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021 <i>Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Kiseleva E. A., Chernousova L. N., Ergeshov A. E.</i> .....	27
Relapse of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Resistance to Isoniazid <i>Burmistrova I. A., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A.</i> .....	37
Functional and Radiological Assessment of the Respiratory System in Patients with Impaired Lung Diffusion Capacity in the Post-COVID Period <i>Glushkova T. V., Leschenko I. V., Skorniyakov S. N., Savelyev A. V.</i> .....	44
Bedaquiline Efficacy in the Russian Federation: Meta-Analysis with a Random Effects Model <i>Starshinova A. A., Dvogyalyuk I. F., Osipov N. N., Kudlay D. A.</i> .....	52
Delamanid in the treatment of MDR/pre-XDR TB in Arkhangelsk Region in 2019–2021 <i>Khimova E. S., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Makhmaeva S. V., Verkhovaya V. N., Eliseev P. I., Nikishova E. I., Maryandyshev A. O.</i> .....	62
Genetic determinants of rifampicin resistance of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> not included in the Russian molecular genetic test systems <i>Mazurina E. A., Umpeleva T. V., Golubeva L. A., Lavrenchuk L. S., Vakhrusheva D. V., Vasilyeva I. A.</i> .....	69
NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions <i>Mordyk A. V., Zolotov A. N., Novikov D. G., Kirichenko N. A., Pakhtusova P. O., Ptukhin A. O.</i> .....	78
<b>REVIEW</b>	
Current methods of prevention of aminoglycoside ototoxicity in patients with pulmonary tuberculosis <i>Solokha A. A., Stavitskaya N. V., Shvarts Y. Sh., Sklyuev S. V., Tursunova N. V.</i> .....	87



## Сопоставление правильности применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой

А. А. ВИЗЕЛЬ, А. И. РЕЗЯПОВА, И. Ю. ВИЗЕЛЬ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сопоставить правильность применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА).

**Материалы и методы.** Было обследовано 100 пациентов с ХОБЛ и 108 пациентов с БА. Оценили 9 устройств: дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ), Рапихалер, Респимат, Бризхалер, СДМ-ингалятор, Турбухалер, Дженуэйр, Спиромакс и Эллипта. Технику применения оценивали до прочтения пациентом инструкции на основании интуиции, после прочтения инструкции к ингалятору и после проведения обучения технике ингаляции врачом-исследователем.

**Результаты.** На интуитивном уровне при ХОБЛ было достигнуто более 30% случаев успешного применения у Эллипты, Бризхалера и Спиромакса. После прочтения инструкции планку в 80% правильной техники ингаляции преодолели СДМ-ингалятор, Спиромакс, Дженуэйр и Эллипта. Обучение врачом позволило достичь 100% успеха для Спиромакса, Дженуэйра, Эллипты, Бризхалера и СДМ-ингалятора. При БА на интуитивном уровне было достигнуто более 50% случаев успешного применения у Спиромакса, Эллипты, Рапихалера и ДАИ. После прочтения инструкции планку в 80% правильной техники ингаляции преодолели СДМ-ингалятор, Спиромакс, Эллипта, СДМ-ингалятор, Бризхалер и Дженуэйр. Обучение врачом позволило достичь 100% успеха для Спиромакса, Эллипты, Бризхалера и СДМ-ингалятора.

**Заключение.** Ингаляторы значимо различаются по способности пациентов правильно их использовать. Пациенты с БА лучше овладевают техникой ингаляций, чем пациенты с ХОБЛ. Жидкостные ингаляторы были более сложными для достижения правильности ингаляций, а наилучшие результаты были у многодозных порошковых ингаляторов. Решающую роль в достижении правильности использования ингаляторов играет обучение пациента медицинским работником.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бронхиальная астма, аэрозольные ингаляторы, техника ингаляций.

**Для цитирования:** Визель А. А., Резяпова А. И., Визель И. Ю. Сопоставление правильности применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 6–14. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14>

## Comparison of the Correct Use of Different Types of Inhalers in Patients with COPD and Bronchial Asthma

A. A. VIZEL, A. I. REZYAPOVA, I. Yu. VIZEL

Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to compare the correct use of different types of inhalers in patients with COPD and bronchial asthma.

**Subjects and Methods.** 100 patients with COPD and 108 patients with BA were examined. Nine devices were evaluated – a metered dose inhaler (MDI), Rapihaler, Respimat, Breezhaler, CDM, Turbuhaler, Genuair, Spiromax, and Ellipta. The application technique was assessed before the patient read the use instructions and was governed by his intuition, after reading the use instructions, and after training in the inhalation technique by the investigating physician.

**Results.** When COPD patients used inhalers by intuition, they managed to use them successfully in more than 30% of cases with Ellipta, Breezhaler, and Spiromax. After reading the use instructions, the correct use was achieved in 80% of cases when using CDM inhaler, Spiromax, Genuair, and Ellipta. Training conducted by the physician resulted in 100% success rate for Spiromax, Genuair, Ellipta, Breezhaler, and CDM inhaler. With asthma patients using inhalers by intuition, the correct use was observed in more than 50% of cases with Spiromax, Ellipta, Rapihaler, and MDI. After reading the instructions, the correct use was achieved in 80% of cases with CDM inhaler, Spiromax, Ellipta, CDM inhaler, Breezhaler, and Genuair. Training conducted by the physician allowed achieving 100% success rate for Spiromax, Ellipta, Breezhaler, and CDM inhaler.

**Conclusion.** Inhalers vary significantly by the patients' ability to use them correctly. Asthma patients master the correct inhalation technique better versus COPD patients. Liquid inhalers were more difficult to be used correctly, and the best results were observed with multi-dose powder inhalers. The patient's training by a healthcare professional is critical to assure the correct use of inhalers.

**Key words:** COPD, bronchial asthma, aerosol inhalers, inhalation technique.

**For citations:** Vazel A. A., Rezyapova A. I., Vazel I. Yu. Comparison of the correct use of different types of inhalers in patients with COPD and bronchial asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 6–14 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14>

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

Correspondence:  
Alexander A. Vigel  
Email: Lordara@inbox.ru

Хронические бронхообструктивные заболевания – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) – являются серьезным бременем для системы здравоохранения. Одним из ключевых звеньев в лечении этих заболеваний является доставка лекарственных веществ в дыхательные пути с помощью ингаляторов: жидкостных и порошковых. Фактором достижения контроля над этими заболеваниями является правильность проведения ингаляций пациентом [2, 3]. Опубликован ряд исследований, сравнивающих устройства между собой, с достаточно неоднородными результатами. Сравнение применения дозирующих порошковых ингаляторов (ДПИ) Эллипта и Бризхалера показало, что меньшее количество пациентов с БА совершили критические и общие ошибки при использовании Эллипты после прочтения инструкции к устройству [11]. При исследовании пациентов с ХОБЛ критические ошибки, мешающие доставке лекарств, были допущены реже всего при использовании Бризхалера, в сравнении с Мультидиском, Хандихалером, Турбухалером, Респиматом и дозирующим аэрозольным ингалятором (ДАИ) [7]. Несмотря на то, что ДАИ являются наиболее часто применяемыми ингаляторами в клинической практике и значительная часть пациентов считает их удобными, частота их правильного использования невысока, а у пожилых людей с ХОБЛ составляет 33,3% в реальной клинической практике [4]. При БА ингаляция препаратов одного класса посредством разных ингаляторов может давать различные результаты. Так, во Франции, до и после перевода пациентов с Турбухалера или Дискуса на Спиромакс, частота неадекватно контролируемой или неконтролируемой астмы была снижена с 64,6% до 8,5% [9]. Эти и другие факты делают актуальным изучение способности пациентов использовать ингаляторы разных типов, количество которых постоянно растет.

**Цель исследования:** сопоставить правильность применения 9 ингаляторов разного типа пациентами с ХОБЛ и с БА.

### Материал и методы

Исследование было наблюдательным, не интервенционным, поперечным. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Оценивали три жидкостных ингалятора: ДАИ, Рапихалер и Респимат, два порошковых капсульных ингалятора: Бризхалер и СДМ-ингалятор и четыре многодозных порошковых ингалятора: Турбухалер, Джелнуэйр, Спиромакс и Эллипта. При проведении

исследований устройства не содержали активных веществ. Технику применения каждого из ингаляторов оценивали на трех этапах: 1) при первой оценке – до прочтения пациентом инструкции на основании интуиции, 2) после прочтения инструкции к ингалятору и 3) после проведения обучения техники ингаляции врачом-исследователем.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS18 (IBM, США). Нормальность распределения вариационного ряда определяли по статистике Колмогорова – Смирнова (ZK-C), при нормальном распределении рассчитывали среднее и ошибку средней, при отличии от нормального – медиану и межквартильный интервал. В целях проведения сравнительного анализа данных рассчитывали критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона (для степени свободы d.f.=1) и отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) в 95%. Для малых выборок (менее 5 наблюдений в 1 ячейке таблицы 2 на 2) рассчитывали точный критерий Фишера (ТКФ). За статистически значимое отличие принималось значение  $p$  менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

В анализ было включено 208 пациентов: 100 из них (48,1%) больны ХОБЛ и 108 (51,9%) – БА. Средний возраст пациентов с ХОБЛ составлял  $62,92 \pm 0,78$  лет (от 45 до 78 лет) и имел нормальное распределение (ZK=0,914). Все пациенты были мужчинами. Средняя продолжительность заболевания составляла  $6,52 \pm 0,47$  лет (ZK=0,113), от 1 до 20 лет. В соответствии с классификацией глобальной инициативы GOLD 2007 пациенты распределились как GOLD1 – 1%, GOLD2 – 28%, GOLD3 – 51%, GOLD4 – 20%, а при делении согласно документу GOLD 2017 – GOLD A – 10%, GOLD B – 39%, GOLD C – 4%, GOLD D – 47%. При применении классификации GOLD 2023 группа GOLD E составила 51%. Медиана индекса курения составила 45,5 [30;60] пачка-лет.

Средний возраст пациентов с БА был  $54,73 \pm 1,31$  лет (от 21 до 82 лет) и имел нормальное распределение (ZK=0,09). Женщин было 67 (62%), мужчин – 41 (38%). Длительность БА на день проведения исследования не имела нормального распределения, медиана 7 [3,00;19,75] лет, от 1 до 55 лет. Контролируемая БА по критериям глобальной инициативы GINA была у 32 пациентов (29,6%), частично контролируемая – у 21 (19,4%) и неконтролируемая у 55 (50,9%). Медиана индекса курения составила 0,0 [0,0;10,1] пачка-лет. 32 (29,6%) пациента имели в анамнезе курение.

### Результаты исследования

Прежде чем сопоставлять устройства, были изучены факторы, которые могли повлиять на результаты исследования.

**Таблица 1. Порядок включения устройств при оценке правильности их использования пациентами ХОБЛ (n = 100%)**

**Table 1. The order of adding inhalers to the study when assessing the correctness of their use by COPD patients (n = 100%)**

Устройство	Последовательность включения №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Частота данной последовательности%								
Турбухалер	12,0	8,0	10,0	10,0	14,0	11,0	12,0	11,0	12,0
Бризхалер	14,0	12,0	6,0	10,0	10,0	15,0	11,0	11,0	11,0
Дженуэйр	11,0	12,0	14,0	6,0	11,0	10,0	14,0	11,0	11,0
Спиромакс	11,0	11,0	12,0	15,0	6,0	10,0	10,0	14,0	11,0
СДМ	11,0	11,0	12,0	12,0	14,0	6,0	10,0	10,0	14,0
Респимат	14,0	12,0	11,0	11,0	12,0	14,0	6,0	10,0	10,0
Эллипта	11,0	14,0	12,0	11,0	11,0	12,0	14,0	6,0	10,0
ДАИ	10,0	10,0	13,0	12,0	11,0	11,0	12,0	14,0	7,0
Рапихалер	6,0	10,0	10,0	13,0	11,0	11,0	11,0	13,0	14,0

Значимым фактором могла быть последовательность включения в исследования каждого из ингаляторов. Обретение опыта применения одного устройства и обучения могли влиять на применение последующего устройства. Порядок оценки устройств при оценке правильности их использования при ХОБЛ и БА представлены в табл. 1 и 2.

Из таблиц видно, что распределение последовательности включения устройств в оценку правильности ингаляции и обучение было случайным, что нивелировало этот фактор.

Другим потенциальным фактором, влияющим на результат исследования, могло быть предшествующее использование каждого из ингаляторов. ДАИ ранее применяли 60% пациентов с ХОБЛ и 75% пациентов с БА, Респимат – 13% и 9,35, Турбухалер – 10% и 28,7%, Бризхалер – 8% и 1,0%, Спиромакс – 3,0% и 3,7%, Эллипту – 0% и 0,9%, СДМ-ингалятор – 15,0% и 21,3%, Дженуэйр – 1,0% и 0%, Рапихалер никто ранее не использовал, Аэролайзер – 25,0% и 18,5%, соответственно диагнозам. Исходя из этих данных, положительное влияние на правильность ингаляций могло быть в отношении ДАИ, Бризхалера (Аэролайзер имеет идентичную

технику доставки), Турбухалера и СДМ-ингалятора, только эти устройства применялись ранее чаще чем в 20% случаев. Ранее хотя бы один раз были обучены врачом технике применения «своего» ингаляционного устройства 37% пациентов с ХОБЛ и 55,6% пациентов с БА, что тоже могло быть модифицирующим фактором.

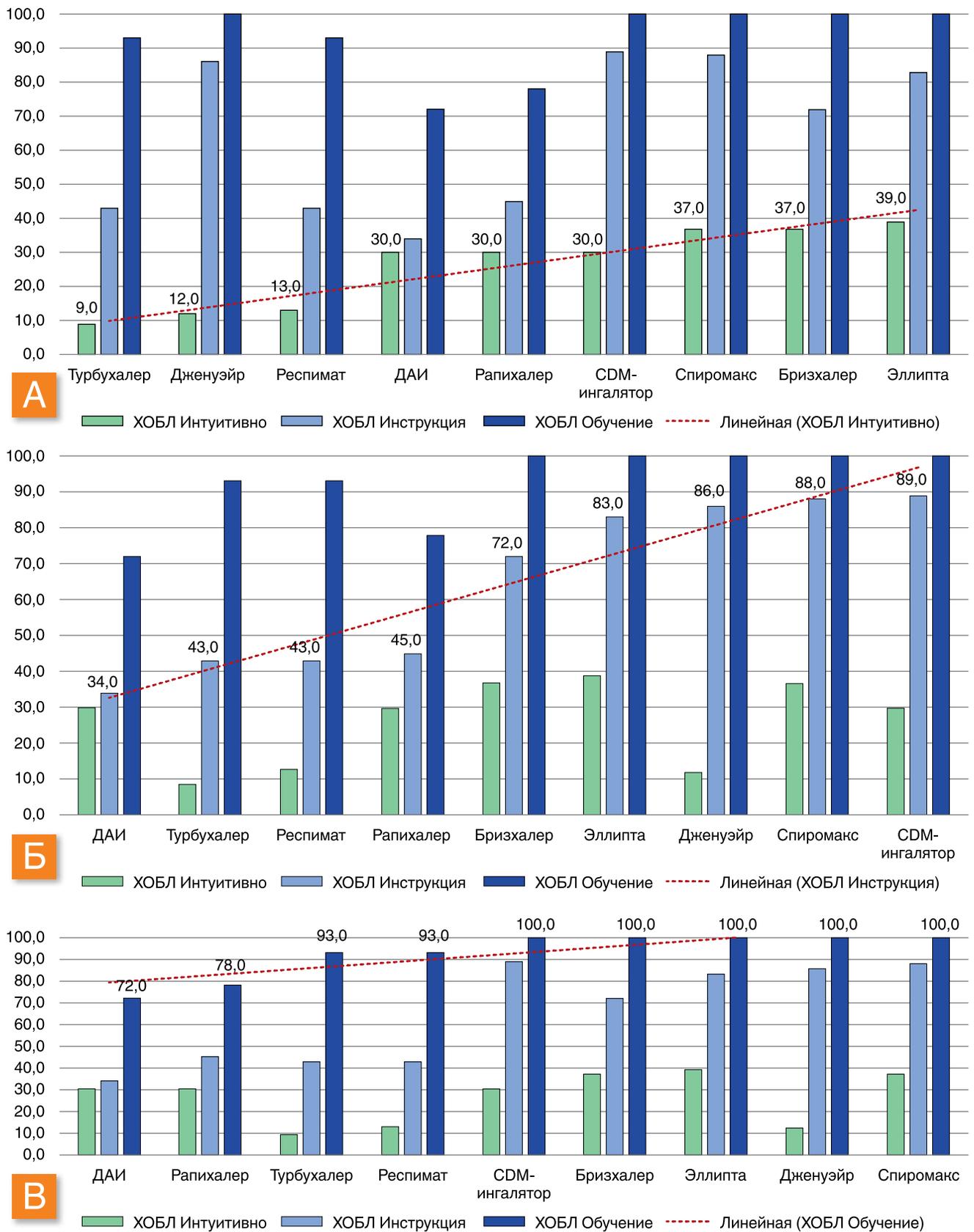
### Пациенты с ХОБЛ

Сопоставление правильности применения устройств у пациентов с ХОБЛ отражает рис. 1, в котором одни и те же результаты представлены трижды в соответствии с сортировкой по частоте правильных ингаляций каждым из средств доставки. На интуитивном уровне было достигнуто более 30% случаев успешного применения Эллипты, Бризхалера и Спиромакса. После прочтения инструкции планку в 80% правильной техники ингаляции преодолели СДМ-ингалятор, Спиромакс, Дженуэйр и Эллипта. Обучение врачом позволило достичь 100% успеха для Спиромакса, Дженуэйра, Эллипты, Бризхалера и СДМ-ингалятора. Парадоксальным был тот факт, что ДАИ, чаще всего приме-

**Таблица 2. Порядок включения устройств при оценке правильности их использования пациентами БА (n=108%)**

**Table 2. The order of adding inhalers to the study when assessing the correctness of their use by asthma patients (n = 108%)**

Устройство	Последовательность включения №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Частота данной последовательности%								
Турбухалер	13,9	8,3	11,1	10,2	9,3	16,7	11,1	11,1	8,3
Бризхалер	7,4	13,9	8,3	11,1	10,2	9,3	16,7	11,1	11,1
Дженуэйр	11,1	8,3	13,9	8,3	11,1	10,2	9,3	16,7	11,1
Спиромакс	12,0	11,1	8,3	13,9	8,3	11,1	10,2	9,3	16,7
СДМ	16,7	11,1	11,1	8,3	13,9	8,3	11,1	10,2	9,3
Респимат	9,3	16,7	11,1	11,1	8,3	13,9	8,3	11,1	10,2
Эллипта	10,2	9,3	16,7	11,1	11,1	8,3	13,9	8,3	11,1
ДАИ	11,1	10,2	9,3	16,7	11,1	11,1	8,3	13,9	8,3
Рапихалер	8,3	11,1	10,2	9,3	16,7	11,1	11,1	8,3	13,9



**Рис. 1.** Частота правильного применения различных ингаляторов пациентами с ХОБЛ на трех этапах исследования с сортировкой по частоте на каждом этапе: А – интуитивном, Б – после прочтения инструкции и В – после обучения врачом, и линейные тренды

**Fig. 1.** Frequency of correct use of various inhalers by COPD patients during three phases of the study, sorted by frequency at each phase: А – by intuition, В – after reading the use instructions, and С – after training by the physician, and linear trends.

нявшийся этими пациентами ранее, реже всего был правильно использован пациентами, но это согласовалось с тем, что пациенты с ХОБЛ редко (37%) были ранее обучены врачом технике проведения вдоха из устройств.

ХОБЛ – болезнь второй половины жизни. Были сопоставлены пациенты в возрасте моложе и старше 65 лет. Правильно использовали ДАИ интуитивно в 30,6% против 28,9% ( $p>0,1$ ), после прочтения инструкции – 30,6% против 28,9% (показатели не изменились,  $p>0,1$ ), а после обучения врачом – 80,6% против 57,9% – сопряженность с возрастом была значимой ( $\chi^2=6,05$ ; d.f.=1;  $p<0,05$ ). Правильность применения Рапихалера была сходной с ДАИ – 29,0% против 31,6% ( $p>0,1$ ), 43,5% против 47,4% ( $p>0,1$ ) и 88,7% против 60,5% ( $\chi^2=11,02$ ; d.f.=1;  $p<0,01$ ) соответственно. Правильность применения третьего жидкостного ингалятора, Респимата, от возраста не зависела – 9,7% против 18,4% ( $p>0,1$ ), 45,2% против 39,5% ( $p>0,1$ ) и 93,5% против 92,1% ( $p>0,1$ ; ТКФ=0,539) соответственно, и в конечной точке (после обучения) обе подгруппы достигли правильности ингаляций более чем в 90% случаев.

Среди капсульных порошковых ингаляторов Бризхалер правильно был использован у пациентов с ХОБЛ в возрасте до 65 лет включительно и старше 65 лет в трех точках исследования со следующей частотой: Бризхалер – 43,5% против 26,3% ( $\chi^2=3,00$ ; d.f.=1;  $p>0,05$ ), 82,3% против 55,3% ( $\chi^2=8,52$ ; d.f.=1;  $p<0,01$ ) и 100% у всех соответственно. Правильность применения Бризхалера была сопряжена с данным возрастным рубежом на этапе прочтения инструкции. У второго капсульного ингалятора, СДМ, таких различий не было – 32,3% против 26,3% ( $p>0,1$ ), 90,3% против 86,8% ( $p>0,1$ ) и 100% у всех соответственно.

Среди многодозных порошковых ингаляторов при данном делении по возрасту частота правильного применения Турбухалера была 12,9% против 2,6% ( $\chi^2=3,035$ ; d.f.=1;  $p>0,05$ ; ТКФ=0,078), 50% против 31,6% ( $\chi^2=3,26$ ; d.f.=1;  $p>0,05$ ) и 95,2% против 89,5% ( $p>0,1$ ; ТКФ=0,245) соответственно. Для Дженуэйра эти значения были 12,9% против 10,5% ( $p>0,1$ , ТКФ=0,493), 91,9% против 76,3% ( $\chi^2=4,77$ ; d.f.=1;  $p<0,05$ ; ТКФ=0,031) и по 100% соответственно. Возраст старше 65 лет реже сопровождался правильным применением Дженуэйра после прочтения инструкции. Спиромакс правильно применяли в 43,5% против 26,3% ( $\chi^2=3,00$ ; d.f.=1;  $p>0,05$ ), 87,1% против 89,5% ( $\chi^2=0,13$ ; d.f.=1;  $p>0,1$ ; ТКФ=0,493) и 100% у всех соответственно. Для Эллипты эти значения были 41,9% против 34,2% ( $p>0,1$ ), 88,7% против 73,7% ( $\chi^2=3,77$ ; d.f.=1;  $p=0,052$ ) и 100% у всех соответственно.

Одним из ключевых моментов в адекватной доставке вещества из ингалятора является правильная техника вдоха – медленного и глубокого для жидкостных и сильного и глубокого для порошковых. Этот параметр отражает табл. 3. Частота широко

варьировала между устройствами до третьей точки исследования, когда пациенты были обучены врачом, и только при использовании ДАИ и Рапихалера не удалось достичь более 90% результата.

## Пациенты с БА

Сопоставление правильности применения устройств у пациентов с БА отражает рис. 2, в котором результаты представлены трижды в соответствии с сортировкой по частоте правильных ингаляций при каждом средстве доставки. Пациенты с БА обладали лучшей техникой ингаляций. На интуитивном уровне было достигнуто более 50% случаев успешного применения Спиромакса, Эллипты, Рапихалера и ДАИ. После прочтения инструкции планку в 80% правильной техники ингаляции преодолели Спиромакс, Эллипта, СДМ-ингалятор, Бризхалер и Дженуэйр. Обучение врачом позволило достичь 100% успеха для Спиромакса, Эллипты, Бризхалера и СДМ-ингалятора. Не исключено, что лучшие результаты использования ингаляторов пациентами с БА связаны с тем, что они чаще, чем при ХОБЛ (55,6%), были ранее обучены врачом технике проведения вдоха из устройств.

БА – болезнь, которая часто начинается в молодом возрасте, поэтому сопоставление по возрасту было проведено у пациентов в возрасте моложе и старше 50 лет. Разделение пациентов по возрасту до 50 лет включительно и старше 50 лет выявило значимое различие в частоте правильного использования ДАИ только после обучения врачом – 100% против 82,9% ( $\chi^2=7,32$ ; d.f.=1;  $p<0,01$ ). При разделении пациентов по возрасту до 65 лет включительно и старше 65 лет успех применения ДАИ после обучения также сопряжен с возрастом – 94,1% против 69,8% ( $\chi^2=11,05$ ; d.f.=1;  $p<0,01$ ). Оценка применения Рапихалера имела аналогичный результат. При сравнении пациентов в возрасте до 50 лет включительно и старше 50 лет значимая сопряженность с возрастом была только в конечной точке после обучения – 100% против 85,7% ( $\chi^2=5,98$ ; d.f.=1;  $p<0,05$ ; ТКФ=0,010), но и при смещении сравнения возраста до 65 лет и старше 65 лет только после обучения была значимая сопряженность с возрастом – 96,5% и 69,6% ( $\chi^2=15,60$ ; d.f.=1;  $p<0,001$ ; ТКФ=0,001) соответственно. Пациенты старше 65 лет даже после обучения не достигали 95% успешного применения Рапихалера. Правильность применения третьего жидкостного ингалятора, Респимата, при разделении пациентов с БА по возрасту до 50 лет и старше 50 лет не была связана с возрастом на всех трех этапах исследования. Но при делении по возрасту до 65 лет включительно и старше 65 лет было показано, что успех применения Респимата имел тенденцию к сопряженности с возрастом только после обучения врачом – 94,1% и 69,8% ( $\chi^2=3,79$ ; d.f.=1;  $p=0,052$ ; ТКФ=0,114).

Таблица 3. Частота правильного выполнения вдоха из устройств у пациентов с ХОБЛ и БА на разных этапах исследования

Table 3. The frequency of correct inhalation from the devices in COPD and asthma patients during different phases of the study

Параметры	ХОБЛ n=100	БА n=108	Статистическая значимость (d.f.=1)
	Частота правильного выполнения%		
До прочтения инструкции			
Турбухалер	32 (32%)	54 (50%)	$\chi^2 = 6,937; p < 0,01$
Бризхалер	51 (51%)	72 (66,7%)	$\chi^2 = 5,27; p < 0,05$
Дженуэйр	36 (36%)	53 (49,1%)	$\chi^2 = 3,626; p > 0,01$
Спиромакс	43 (43%)	72 (66,7%)	$\chi^2 = 11,77; p < 0,01$
СДМ	58 (58%)	73 (67,6%)	$\chi^2 = 1,05; p < 0,1$
Респимат	16 (16%)	25 (23,1%)	$\chi^2 = 1,68; p > 0,1$
Эллипта	42 (42%)	65 (60,2%)	$\chi^2 = 6,87; p < 0,01$
ДАИ	30 (30%)	56 (51,9%)	$\chi^2 = 10,22; p < 0,01$
Рапихалер	31 (31%)	59 (54,6%)	$\chi^2 = 11,81; p < 0,01$
После прочтения инструкции			
Турбухалер	65 (65%)	87 (80,6%)	$\chi^2 = 6,386; p < 0,01$
Бризхалер	74 (74%)	99 (91,7%)	$\chi^2 = 11,58; p < 0,01$
Дженуэйр	86 (86%)	93 (86,1%)	$\chi^2 = 0,001; p > 0,1$
Спиромакс	88 (88%)	103 (95,4%)	$\chi^2 = 3,76; \text{ТНФ}=0,045$
СДМ	89 (89%)	97 (89,8%)	$\chi^2 = 0,849; p > 0,1$
Респимат	55 (55%)	80 (74,1%)	$\chi^2 = 8,29; p < 0,01$
Эллипта	85 (85%)	101 (93,5%)	$\chi^2 = 3,98; p < 0,05$
ДАИ	34 (34%)	62 (57,4%)	$\chi^2 = 11,45; p < 0,01$
Рапихалер	40 (40%)	72 (66,7%)	$\chi^2 = 14,86; p < 0,001$
После личного обучения врачом			
Турбухалер	93 (93,0%)	107 (99,1%)	$\chi^2 = 5,180; \text{ТНФ}=0,025$
Бризхалер	100 (100%)	108 (100%)	Равенство
Дженуэйр	100 (100%)	107 (99,1%)	$\chi^2 = 0,930; \text{ТНФ}= 0,519$
Спиромакс	100 (100%)	108 (100%)	Равенство
СДМ	100 (100%)	108 (100%)	Равенство
Респимат	98 (98,0%)	106 (98,1%)	$\chi^2 = 0,006; p > 0,1$
Эллипта	100 (100%)	108 (100%)	Равенство
ДАИ	72 (72,0%)	96 (88,9%)	$\chi^2 = 9,54; p < 0,01$
Рапихалер	75 (75,0%)	97 (89,8%)	$\chi^2 = 7,96; p < 0,01$

Применение капсульного ингалятора Бризхалер имело сопряженность с возрастом пациентов с БА на границе в 50 лет только на интуитивном уровне – 18,4% против 45,7% ( $\chi^2=7,95; d.f.=1; p < 0,01$ ). При делении по возрасту в 65 лет сопряженности выявлено не было. При оценке правильности применения капсульного ингалятора СДМ сопряженности с возрастом не было при делении как по возрасту в 50 лет, так и в 65 лет.

Среди многодозных порошковых ингаляторов частота правильного применения Турбухалера не имела статистически значимых различий как при делении по рубежу в 50 лет, так и в 65 лет, хотя более старшие пациенты несколько реже смогли использовать верно этот ДПИ. Устройство Дженуэйр значимо лучше применяли пациенты моложе 50 лет и моложе 65 лет только на этапе прочтения инструкции – 97,4% и

75,7% ( $\chi^2=8,315; d.f.=1; p < 0,01, \text{ТНФ}=0,002$ ) и 89,4% и 60,9% ( $\chi^2=10,618; d.f.=1; p < 0,001$ ) соответственно. Правильность использования Спиромакса была сопряжена с возрастом как на рубеже в 50 лет, так и 65 лет только на первом интуитивном этапе – 78,9% против 54,3% ( $\chi^2=6,42; d.f.=1; p < 0,05$ ) и 68,2% против 43,5% ( $\chi^2=4,76; d.f.=1; p < 0,05$ ), прочтение инструкции и обучение различия нивелировали. Для устройства Эллипта сопряженности с возрастом не было на всех этапах и всех сравнениях.

При сопоставлении правильной техники вдоха – медленного и глубокого для жидкостных и сильного и глубокого для порошковых – частота нарастала по мере обучения пациентов с БА, но была различной для разных ингаляторов, и только при использовании ДАИ и Рапихалера не удалось достичь более 95% результата.



**Рис. 2.** Частота правильного применения различных ингаляторов пациентами с БА на трех этапах исследования с сортировкой по частоте на каждом этапе: А – интуитивном, Б – после прочтения инструкции и В – после обучения врачом, и линейные тренды

**Fig. 2.** Frequency of correct use of various inhalers by asthma patients during three phases of the study, sorted by frequency at each phase: А – by intuition, В – after reading the use instructions, and С – after training by the physician, and linear trends.

## Обсуждение полученных результатов

Низкая частота правильного использования ингаляторов до проведения образовательных мероприятий согласуется с международными публикациями. Наиболее распространенное в практике устройство ДАИ сопровождалось наибольшей частотой ошибок на всех этапах нашего исследования. Этот факт подтверждает ряд исследований. Так, в Турции пациенты, не обученные специалистами, реже правильно использовали ДАИ в сравнении с ДПИ разного типа [6]. Результаты проведенного независимого наблюдательного исследования подтвердили прежде всего положение о том, что правильность использования любого ингалятора определяется участием медицинского работника в обучении пациента. Проблема недостаточного внимания к обучению пациентов технике ингаляций представлена и в отечественном исследовании, в котором у 33% пациентов контроль техники выполнения ингаляции не осуществлялся [1]. В литературе описаны альтернативные варианты обучения пациентов, в частности было разработано мобильное приложение для обучения технике ингаляций из разных устройств и его эффективность была сопоставлена с результатом изучения инструкции к ингалятору. Мобильное приложение показало преимущества при освоении Аккухалера, Турбухалера, Бризхалера и Эллипты, но эффект не был достигнут для ДАИ и Респимата [8]. В Турции для достижения правильности ингаляций практиковалось обучение фармацевтов пульмонологами и демонстрация учеб-

ных видео пациентам [8]. Наряду с личным участием медработника в обучении применения ДАИ предпринимались попытки видеообучения пациентов с ХОБЛ, но значимый результат был достигнут только при повторных курсах применения учебного видео [12].

В Южной Африке была выявлена еще одна проблема. Только 27% врачей, назначавших пациентам с БА ингаляционную терапию, смогли правильно продемонстрировать технику ингаляций [10]. По мнению итальянских ученых для оценки техники использования и последующего достижения правильности ингаляций целесообразно применять вопросник GUS (global usability score), позволяющий определить пригодность конкретного устройства для конкретного пациента. Однако заполнение этого вопросника требовало не менее 6 минут [5], что при лимите времени на приеме может иметь ограничение.

## Заключение

Доступные для широкого клинического применения ингаляторы лекарственных средств значительно различаются по способности пациентов правильно их использовать. Пациенты с БА лучше овладевают техникой ингаляций, чем пациенты с ХОБЛ. Жидкостные ингаляторы были более сложными для достижения правильности ингаляций, а наилучшие результаты были у многодозных порошковых ингаляторов. Решающую роль в достижении правильности использования ингаляторов играет обучение пациента медицинским работником.

Исследование было инициативным и не имело целевого финансирования.

The study was initiated by the investigator and no targeted funding was allocated for it.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов у авторов отсутствует.

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федотов В. Д., Милютин М. Ю., Раева Т. С., Ключина Е. А., Николаев Е. А., Николаев Д. В., Шмонин Д. О., Коваленко В. Э., Калинина А. А. Контроль техники ингаляции пациентов с бронхиальной астмой. Опыт Нижегородской области // Вестник современной клинической медицины. – 2019. Том 12, № 6. – С. 96–100. – DOI 10.20969/VSKM. 2019. 12 (6). 96–100.
2. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Васильева О. С., Геппе Н. А., Игнатова Г. Л., Княжеская Н. П., Малахов А. Б., Мещерякова Н. Н., Ненашева Н. М., Фассахов Р. С., Хаитов Р. М., Ильина Н. И., Курбачева О. М., Астафьева Н. Г., Демко И. В., Фомина Д. С., Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Вишнева Е. А., Новик Г. А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
3. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
4. Choomuang W., Pothirat C., Chaiwong W., Liwsrisakun C., Theerakittikul T., Phetsuk N., Chanayot P. The effectiveness of large group demonstration training method on the use of pressurized metered-dose inhaler in elderly with chronic obstructive pulmonary disease // J. Thorac. Dis. 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 919–926. doi: 10.21037/jtd-21-1612.

## REFERENCES

1. Fedotov V. D., Milyutina M. Yu., Raeva T. S., Klyushina E. A., Nikolaev D. V., Shmonin D. O., Kovalenko V. E., Kalinina A. A. Evaluating the technique of using inhalation device in Bronchial Asthma patients. The experience of Nizhny Novgorod region. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2019, vol. 12, no 6, pp. 96–100. doi: 10.20969/VSKM. 2019. 12 (6). 96–100.
2. Chuchalin A. G., Avdeev S. N., Aysanov Z. R., Belevskiy A. S., Vasilyeva O. S., Geppe N. A., Ignatova G. L., Knyazhskaya N. P., Malakhov A. B., Meshcheryakova N. N., Nenasheva N. M., Fassakhov R. S., Khaïtov R. M., Ilyina N. I., Kurbacheva O. M., Astafyeva N. G., Demko I. V., Fomina D. S., Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A., Vishneva E. A., Novik G. A. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no 3, pp. 393–447 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
3. Chuchalin A. G., Avdeev S. N., Aysanov Z. R., Belevskiy A. S., Leschenko I. V., Ovcharenko S. I., Shmelev E. I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of Chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no 3, pp. 356–392 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
4. Choomuang W., Pothirat C., Chaiwong W., Liwsrisakun C., Theerakittikul T., Phetsuk N., Chanayot P. The effectiveness of large group demonstration training method on the use of pressurized metered-dose inhaler in elderly with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.*, 2022, vol. 14, no 4, pp. 919–926. doi: 10.21037/jtd-21-1612.

- Dal Negro R. W., Povero M. A Bayesian framework to assess the usability of dry powder inhalers in a cohort of asthma adolescents in Italy // *Children (Basel)*. 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 28. doi: 10.3390/children9010028.
- Gemicioğlu B., Gungordu N., Can G., Alp Yıldırım F. I., Uydeş Doğan B. S. Evaluation of real-life data on the use of inhaler devices, including satisfaction and adherence to treatment, by community pharmacists in partnership with pulmonary disease specialists // *J. Asthma*. 2022. – Dec 1. – P. 1–15. doi: 10.1080/02770903.2022.2144355. Online ahead of print.
- Molimard M., Raheison C., Lignot S., Balestra A., Lamarque S., Chartier A., Droz-Perroteau C., Lassalle R., Moore N., Girodet P. O. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients // *Eur. Respir. J.* 2017. – Vol. 49. – P. 1601794. doi.org/10.1183/13993003.01794-2016
- Puah S. H., Goh C. Y., Chan C. L., Teoh A. K. J., Zhang H., Shen Z., Neo L. P. Mobile device: a useful tool to teach inhaler devices to healthcare professionals // *BMC Med. Educ.* 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 238. doi: 10.1186/s12909-022-03302-0.
- Roche N., Aguilaniu B., Paternotte S., Dallery N. Real-life association between inhaler technique, patient preference and asthma control in patients with uncontrolled asthma switched to budesonide/formoterol DuoResp® Spiromax® combination // *J. Asthma*. 2022. – Vol. 59, № 4. – P. 765–774. doi: 10.1080/02770903.2021.1875482.
- Swart M., Laher A. E. Secondary asthma prevention measures are not adequately addressed prior to emergency department discharge! // *Am. J. Emerg. Med.* 2022. – Vol. 53. – P. 196–200. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.012.
- van der Palen J., Slade D., Rehal S., Verma M., Plank M. A randomized, cross-over study comparing critical and overall errors, learning time, and preference of the ELLIPTA versus BREEZHALER dry powder inhalers in patients with asthma // *Respir Med.* 2022. – Vol. 205. – P. 107031. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107031.
- Yıldız E., Çeçen S., Lafci D., Eker A. The effect of repeated video-training session on metered dose inhaler skills among individuals with COPD: Prospective randomised controlled study // *J. Clin. Nurs.* 2022. – Vol. 31, № 9–10. – P. 1339–1347. doi: 10.1111/jocn.15990.
- Dal Negro R. W., Povero M. A Bayesian framework to assess the usability of dry powder inhalers in a cohort of asthma adolescents in Italy. *Children (Basel)*, 2022, vol. 9, no 1, p. 28. doi: 10.3390/children9010028.
- Gemicioğlu B., Gungordu N., Can G., Alp Yıldırım F. I., Uydeş Doğan B. S. Evaluation of real-life data on the use of inhaler devices, including satisfaction and adherence to treatment, by community pharmacists in partnership with pulmonary disease specialists. *J. Asthma*, 2022, Dec 1, pp. 1–15. doi: 10.1080/02770903.2022.2144355. Online ahead of print.
- Molimard M., Raheison C., Lignot S., Balestra A., Lamarque S., Chartier A., Droz-Perroteau C., Lassalle R., Moore N., Girodet P. O. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, pp. 1601794. doi.org/10.1183/13993003.01794-2016
- Puah S. H., Goh C. Y., Chan C. L., Teoh A. K. J., Zhang H., Shen Z., Neo L. P. Mobile device: a useful tool to teach inhaler devices to healthcare professionals. *BMC Med. Educ.*, 2022, vol. 22, no 1, p. 238. doi: 10.1186/s12909-022-03302-0.
- Roche N., Aguilaniu B., Paternotte S., Dallery N. Real-life association between inhaler technique, patient preference and asthma control in patients with uncontrolled asthma switched to budesonide/formoterol DuoResp® Spiromax® combination. *J. Asthma*, 2022, vol. 59, no 4, pp. 765–774. doi: 10.1080/02770903.2021.1875482.
- Swart M., Laher A. E. Secondary asthma prevention measures are not adequately addressed prior to emergency department discharge! *Am. J. Emerg. Med.*, 2022, vol. 53, pp. 196–200. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.012.
- van der Palen J., Slade D., Rehal S., Verma M., Plank M. A randomized, cross-over study comparing critical and overall errors, learning time, and preference of the ELLIPTA versus BREEZHALER dry powder inhalers in patients with asthma. *Respir Med.*, 2022, vol. 205, pp. 107031. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107031.
- Yıldız E., Çeçen S., Lafci D., Eker A. The effect of repeated video-training session on metered dose inhaler skills among individuals with COPD: Prospective randomised controlled study. *J. Clin. Nurs.*, 2022, vol. 31, no 9–10, pp. 1339–1347. doi: 10.1111/jocn.15990.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Визель Александр Андреевич**  
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой  
фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (987) 296-25-99  
E-mail: Lordara@inbox.ru  
SPIN: 5918-5465  
Author ID: 195447  
ORCID: 0000-0001-5028-5276

**Реязова Алина Игоревна**  
Аспирант кафедры фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (987) 189-64-29  
E-mail: rezyarovaai@mail.ru

**Визель Ирина Юрьевна**  
Д.м.н., профессор РАЕ,  
доцент кафедры  
фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (917) 903-91-13  
E-mail: tatpulmo@mail.ru  
SPIN: 6000-3813  
Author ID: 246946  
ORCID: 0000-0002-8855-8177

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical University,  
Russian Ministry of Health  
49, Butlerova Street, Kazan, Republic of Tatarstan, 420012

**Alexander A. Vizel**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7 (987) 296-25-99  
Email: Lordara@inbox.ru  
SPIN: 5918-5465  
Author ID: 195447  
ORCID: 0000-0001-5028-5276

**Alina I. Rezyarova**  
Post Graduate Student of Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7 (987) 189-64-29  
Email: rezyarovaai@mail.ru

**Irina Yu. Vizel**  
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy  
of Natural History, Associate Professor  
of Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7 (917) 903-91-13  
Email: tatpulmo@mail.ru  
SPIN: 6000-3813  
Author ID: 246946  
ORCID: 0000-0002-8855-8177



## Сравнительный анализ результатов трансбронхиальной игловой аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии при верификации медиастинальных лимфаденопатий

Н. А. САМОРОДОВ<sup>1</sup>, И. А. МИЗИЕВ<sup>2</sup>, Ж. Х. САБАНЧИЕВА<sup>2</sup>, Л. В. ЭЛЬГАРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР, г. Нальчик, РФ

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», г. Нальчик, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать результаты использования ТБНА в диагностике лимфаденопатий средостения, выполненной при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии иглами разного диаметра.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 194 пациентов, которым по поводу медиастинальной лимфаденопатии неясной этиологии была выполнена ТБНА при фиброbronхоскопии (1 группа) или при ригидной бронхоскопии (2 группа).

**Результаты.** Общая информативность биопсии составила 90,7%, при этом при опухолевых поражениях чувствительность была 89,5%, специфичность – 97,5%, при саркоидозе органов дыхания – 92,5% и 85,9%, соответственно. Лучшие показатели отмечены в группе 1 (гибкая бронхоскопия пункционными иглами 19G) по сравнению с группой 2 (ригидная бронхоскопия пункционными иглами 16G), что может быть обусловлено незначительным числом исследований в группе 2.

**Ключевые слова:** лимфаденопатия средостения, биопсия лимфоузла, трахеобронхоскопия, медиастинальная пункция, ТБНА.

**Для цитирования:** Самородов Н. А., Мизиев И. А., Сабанчиева Ж. Х., Эльгарова Л. В. Сравнительный анализ результатов трансбронхиальной игловой аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии при верификации медиастинальных лимфаденопатий // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 15–20. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-15-20>

## Comparative Analysis of Results of Transbronchial Needle Aspiration Biopsy of Mediastinal Lymph Nodes with Flexible and Rigid Tracheobronchoscopy for Verification of Mediastinal Lymphadenopathies

N. A. SAMORODOV<sup>1</sup>, I. A. MIZIEV<sup>2</sup>, Zh. Kh. SABANCHIEVA<sup>2</sup>, L. V. ELGAROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> TB Dispensary, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

<sup>2</sup> Kabardino-Balkarian State University Named After H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to analyze results of TBNA for diagnosis of mediastinal lymphadenopathy performed with flexible and rigid tracheobronchoscopy with needles of different diameters.

**Subjects and Methods.** We analyzed data of 194 patients who underwent TBNA with fibrobronchoscopy (Group 1) or rigid bronchoscopy (Group 2) for mediastinal lymphadenopathy of uncertain etiology.

**Results.** The overall diagnostic efficacy of the biopsy was 90,7%, while in case of tumors, the sensitivity was 89,5% and specificity was 97,5%, in case of respiratory sarcoidosis, they were 92,5% and 85,9%, respectively. Better diagnostic efficacy rates were observed in Group 1 (flexible bronchoscopy with 19G puncture needles) versus Group 2 (rigid bronchoscopy with 16G puncture needles) which may be due to the small number of biopsies in Group 2.

**Key words:** mediastinal lymphadenopathy, lymph node biopsy, tracheobronchoscopy, mediastinal puncture, TBNA.

**For citations:** Samorodov N. A., Miziev I. A., Sabanchieva Zh. Kh., Elgarova L. V. Comparative analysis of results of transbronchial needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes with flexible and rigid tracheobronchoscopy for verification of mediastinal lymphadenopathies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 15–20 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-15-20>

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

Correspondence:  
Zhaneta Kh. Sabanchieva  
Email: Sabanchiyeva@mail.ru

Лимфаденопатии средостения (ЛАПС) – обширная группа самых различных по этиологии заболеваний, диагностика которых является комплексным процессом, включающим клинические, лучевые, лабораторные и инструментальные методы исследования. Несмотря на то, что диагностические технологии в последние годы развиваются чрезвычайно динамично, морфологическое и бактериологическое исследования биоптата по-прежнему являются важнейшим условием верификации диагноза.

Еще не так давно для получения диагностического материала из лимфоузлов средостения использовали такие травматичные хирургические доступы, как стернотомия и торакотомия, медиастинотомия и медиастинотомия [2, 9]. После внедрения в практику эндовидеохирургической техники методом выбора стала видеоторакоскопическая биопсия [1, 3]. В последние годы появилось много публикаций, в которых при стадировании злокачественных новообразований легких показана высокая информативность трансбронхиальной игольной аспирационной биопсии (ТВНА) медиастинальных лимфоузлов, выполненных с помощью ультразвуковой визуализации при трансбронхиальном (EBUS) и/или чрезпищеводном (EUS) эндоскопических доступах [6, 7, 11]. Роль этих методов в дифференциальной диагностике ЛАПС, вызванных другими заболеваниями, активно изучается [4, 5, 8, 10].

В настоящей статье мы изучили эффективность применения ТВНА, спланированной на основе результатов виртуальной бронхоскопии, построенной по технологии объемного рендеринга трехмерных данных рентгеновской мультиспиральной компьютерной томографии больного.

### Цель исследования

Проанализировать результаты использования ТВНА в диагностике лимфаденопатий средостения, выполненной при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии иглами разного диаметра.

**Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту в группах**

**Table 1. Distribution of patients in groups by gender and age**

Пол	Итого	18–44 лет	45–59 лет	60–75 лет
Группа 1 (абс.)				
Мужчины	66	20	34	12
Женщины	100	19	52	29
Всего	166	39	86	41
Группа 2 (абс.)				
Мужчины	10	3	5	2
Женщины	18	3	8	7
Всего	28	6	13	9

С января 2018 г. по август 2022 г. на базе ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики было проведено проспективное исследование для оценки эффективности ТВНА у 194 пациентов с медиастинальной лимфаденопатией, госпитализированных для верификации диагноза.

**Критерии включения:** возраст пациентов старше 18 лет, наличие ЛАПС по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), отрицательные результаты исследований мокроты и/или бронхиальных смывов на микобактерии туберкулеза (МБТ) (микроскопия) и ДНК МБТ (молекулярно-генетические методы (МГМ)), письменное информированное согласие пациента на проведение биопсии.

**Критерии исключения:** наличие ранее верифицированной патологии легких или онкологического заболевания любой локализации в анамнезе, наличие противопоказаний к проведению бронхоскопии или ТВНА.

При анализе КТ ОГК у 194 больных отметили: сочетание диссеминации в легких и ЛАПС – у 88 (45,3%) больных, периферическое образование в легком и ЛАПС – у 24 (12,4%), изолированная ЛАПС – у 82 (42,3%) больных.

Всем пациентам с диссеминированным процессом и образованиями в легких до проведения ТВНА выполнялась чрезбронхиальная щипцовая биопсия легкого, при которой не получены диагностически значимые результаты (микроскопия, МГМ, посев на неспецифическую флору и грибы, гистологическое исследование).

Процедуру ТВНА выполняли в операционной под наркозом. У 166 (85,6%) пациентов (группа 1) использовали ларингеальную маску, гибкий бронхоскоп и одноразовые аспирационные иглы 19G с боковым отверстием. У 28 (14,4%) пациентов (группа 2) использовали ригидный бронхоскоп и многоразовые пункционные иглы для трансбронхиальной биопсии 16 G.

Эндоскопическое оборудование и инструментарий: видеоэндоскопическая система «Evis Exera III», бронховидеоскоп BF 1T180 и бронхофиброскоп BF 1T60 фирмы «Olympus» (Япония), жесткий дыхательный операционный бронхоскоп ДБРО-ВС-1 модель 088 «ОПТИМЕД» (Россия), одноразовые аспирационные иглы для ТВНА 19G «Olympus Medical System Corp» (Япония), многоразовые дистально прямая и дистально изогнутая пункционные иглы для трансбронхиальной биопсии 16G «Karl Storz» (Германия).

Среди пациентов обеих групп было 76 мужчин и 118 женщин, средний возраст – 48,3±2,4 (от 18 до 76 лет) (табл. 1).

Во всех случаях проводилась биопсия 7-й группы (по T. Naruke) лимфоузлов средостения в стан-

дартных точках. Для биопсии других групп медиастинальных лимфоузлов использовали заранее выбранные точки на основании КТ ОГК и «виртуальной трахеобронхоскопии». Группы лимфоузлов средостения, из которых выполнялась биопсия, представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Группы лимфоузлов средостения, из которых выполнена TBNA**

*Table 2. Groups of mediastinal lymph nodes with TBNA performed*

Группа лимфоузлов средостения (по Т. Naruke)	Группа 1 (n=166)		Группа 2 (n=28)	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Правая верхняя паратрахеальная (2R)	46	27,7	2	7,1
Левая верхняя паратрахеальная (2L)	10	6,0	–	–
Ретротрахеальная (3p)	4	2,4	2	7,1
Правая нижняя паратрахеальная (4R)	156	94,0	18	64,3
Левая нижняя паратрахеальная (4L)	19	11,4	1	3,6
Бифуркационная (7)	166	100,0	28	100,0
Правые корневые (10R)	25	15,1	1	3,6
Левые корневые (10L)	8	4,8	–	–

Как видно из табл. 2, после бифуркационной группы наиболее часто биопсии проводились из правой нижней и верхней паратрахеальной групп средостенных лимфоузлов. Из ретротрахеальной группы в 3 раза чаще биопсийный материал получали при ригидной бронхоскопии, напротив, при гибкой бронхоскопии значительно чаще проводили биопсию левых нижних паратрахеальных и правых корневых лимфоузлов. Кроме того, левые корневые и верхние паратрахеальные лимфоузлы были недоступны для биопсии при ригидной бронхоскопии.

У каждого пациента было выполнено 3 TBNA из различных групп лимфатических узлов средостения, увеличенных по данным КТ ОГК. Продолжительность процедуры варьировала от 10 до 35 минут (в среднем –  $17,7 \pm 1,2$  мин.) при биопсии во время гибкой бронхоскопии и от 23 до 50 минут (в среднем –  $30,5 \pm 3,1$  мин.) при ригидной бронхоскопии.

Во всех случаях проведено молекулярно-генетическое (GeneXpert), бактериологическое (люминесцентная микроскопия, посев на ВАСТЕС) и цитологическое исследование полученных биоптатов. Для цитологического исследования подготавливали 3 препарата на стеклах. Результаты исследований, кроме посева в жидкую питательную среду, получали в день проведения или на следующие сутки после выполнения TBNA.

Всем больным на следующие сутки после проведения биопсии выполняли обзорную рентгенографию ОГК в прямой и боковой проекции для ис-

ключения ятрогенного пневмоторакса и гематом средостения.

При постановке диагноза учитывались следующие результаты проведенной биопсии лимфатического узла:

1) при саркоидозе – признаки гранулематозного воспаления без некроза или гранулемы саркоидного типа при цитологическом исследовании;

2) при туберкулезе – признаки гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза при цитологическом исследовании и/или выявление МБТ или ДНК МБТ при бактериологическом и МГ методах;

3) при опухолевых процессах – опухолевые клетки при цитологическом исследовании;

4) при реактивной лимфаденопатии – неспецифическое воспаление при цитологическом исследовании.

При отсутствии элементов лимфоидной ткани в биоптате процедуру считали неинформативной.

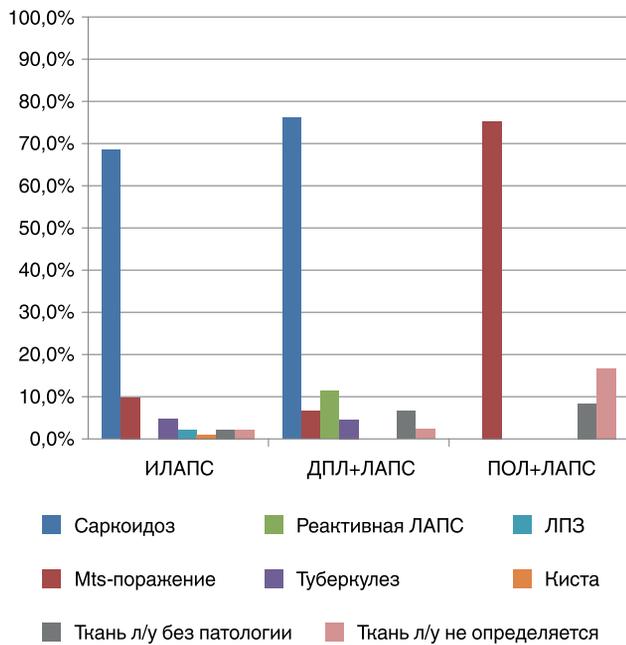
## Результаты

Общая информативность TBNA оказалась равной 90,7% (у 176/194 больных), при этом цитологическая верификация диагноза получена у 168/176 (95,5%) пациентов, а бактериологическая лишь у 8/176 (4,5%) пациентов. У 10/176 (5,2%) больных на основании цитологического и бактериологического исследований биопсии верифицировать диагноз не представилось возможным. У 8/194 (4,1%) больных в биопсии клеток лимфатического узла не было, у 4 из них установлен диагноз «саркоидоза» и еще у 4 – рак легкого на основании гистологического исследования операционного материала последующей диагностической видеоторакоскопии.

В табл. 3 представлены результаты по данным TBNA и окончательный диагноз.

Как видно из табл. 3, у большинства больных (95,5%) диагноз уточнен на основании цитологического исследования материала TBNA. У 8 пациентов бактериологически верифицирован диагноз «туберкулез». На основании МГМ получена ДНК МБТ и определены мутации, указывающие на резистентность к рифампицину пациентов с диссеминированным и генерализованным туберкулезом. Цитологическая картина изменений в лимфоузлах у больных с туберкулезом соответствовала гранулематозному воспалению.

У 10 пациентов с диссеминированным процессом в легких и признаками реактивной лимфаденопатии (по данным цитологического исследования биоптата TBNA) после курса противовоспалительной и неспецифической антибактериальной терапии при повторном рентгенологическом исследовании отмечена выраженная положительная динамика с нормализацией размеров лимфоузлов и рассасыванием очагово-инфильтративных изменений в легких. У 9 пациентов был поставлен диагноз «пнев-



**Диаграмма.** Распределение результатов ТВНА (диагнозы) при ЛАПС в сочетании с другими рентгенологическими синдромами.

Примечание: ИЛАПС – изолированная лимфаденопатия средостения;

ДПЛ – диссеминированный процесс легких;

ПОЛ – периферическое образование легкого;

ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание.

**The Chart.** Distribution of TBNA results (diagnoses) in MLA associated with other radiological syndromes. Note: IMLA, isolated mediastinal lymphadenopathy; DLL, disseminated lung lesions; PLM, peripheral lung mass; LPD, lymphoproliferative disease.

мония» и у 1 – «обострение бронхоэктатической болезни» (табл. 3).

На диаграмме представлены диагнозы после выполнения ТВНА у больных при ЛАПС в сочетании с другими рентгенологическими синдромами.

У всех больных с периферическим образованием в легком и ЛАПС на основании цитологического исследования биоптата ТВНА диагностировано метастатическое поражение лимфоузлов, но при этом была самая низкая (75%) информативность биопсии. Среди больных с сочетанием диссеминированного процесса в легких с ЛАПС и изолированной ЛАПС в большинстве случаев (76,1% и 68,3% соответственно) выявлен саркоидоз. Среди больных с сочетанием диссеминированного процесса в легких с ЛАПС и изолированной ЛАПС метастатическое поражение лимфоузлов установлено в 9,8% случаев, а туберкулез – в 4,7%, среди больных с сочетанием ДПЛ и ЛАПС – в 6,8% и 4,9% случаев соответственно. Процедура ТВНА была признана неинформативной в 9,2% случаев (диаграмма).

Диагностическая эффективность ТВНА различалась в зависимости от этиологии ЛАПС. При саркоидозе ( $n=123$ ) чувствительность составила 92,5%, специфичность – 85,9%, при опухолевых поражениях внутригрудных лимфатических узлов ( $n=32$ ) чувствительность – 89,5%, специфичность – 97,5%. Небольшому числу пациентов (21 человек) в нашем исследовании с лимфопролиферативным заболеванием, специфической и реактивной ЛАПС не удалось сделать корректные выводы об эффективности ТВНА у этой категории больных.

Осложнений биопсии в группе 1 не было, в группе 2 после ригидной бронхоскопии выявлен некро-

**Таблица 3.** Результаты ТВНА в зависимости от метода верификации диагноза

**Table 3.** TBNA results depending on the method of diagnosis verification

Результат ТВНА	Число больных		Метод верификации	Окончательный диагноз (чел.)
	абс.	%		
Саркоидоз	123	63,4	Цитологический	Саркоидоз I (44) Саркоидоз II (79)
Мts-поражение	32	16,5	Цитологический	Рак легкого (26) Из н/и (5) Тимома (1)
Реактивная ЛАПС	10	5,2	Цитологический	Пневмония (9) Бронхоэктазы (1)
Туберкулез	8	4,1	ПЦР, микроскопия, посев на Вастес	Туберкулез ВГЛУ(4) Диссеминированный (3) Генерализованный (1)
Лимфома	2	1,0	Цитологический	Лимфогранулематоз
Гной, детрит, некротические массы	1	0,5	Цитологический	Нагноившаяся киста средостения
Ткань лимфоузла без патологии	10	5,2	Гистологический*	Саркоидоз ОД (8) Рак легкого (2)
Ткань лимфоузла не выявлена	8	4,1	Гистологический*	Саркоидоз ОД(2) Рак легкого (2) Туберкулез ВГЛУ (1) ЛАПС н/э (3)
<b>Всего</b>	<b>194</b>	<b>100</b>	–	–

Примечание: \* – биопсийный материал получен при последующей видеоторакоскопии; ВГЛУ – внутригрудные лимфоузлы; ЛАПС – лимфаденопатия средостения; н/и – неуточненный источник; н/э – неясная этиология.

тический ларингит у 2 (7,1%) больных, с высокой вероятностью возникший в результате травмирования при интубации.

Из табл. 4 видно, что по исследованным критериям лучшие показатели отмечены в группе 1 (гибкая бронхоскопия пункционными иглами 19G) по сравнению с группой 2 (ригидная бронхоскопия пункционными иглами 16G).

### Заключение

ТВНА является информативным, достаточно чувствительным методом верификации лимфаденопатий средостения, позволяющим в короткие сроки и безопасно для больного установить диагноз заболевания. В нашем исследовании информативность метода оказалась выше при гибкой бронхоскопии пункционными иглами 19G по сравнению с ригидной бронхоскопией пункционными иглами 16G, что, возможно, объясняется малым числом выполненных ригидных бронхоскопий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Таблица 4. Сравнительная оценка результатов биопсии медиастинальных лимфоузлов при гибкой и ригидной бронхоскопии**

**Table 4. Comparative evaluation of the results of the mediastinal lymph nodes biopsy for flexible and rigid bronchoscopy**

Критерий сравнения	Группа 1 (n=166)	Группа 2 (n=28)
Возрастной диапазон пациентов	18–76 лет	26–68 лет
Число групп л/у, доступных для биопсии	8	6
Стоимость медицинской услуги	14892 руб.	15740 руб.
Общая информативность метода	92,8%	78,6%
Чувствительность/специфичность при саркоидозе органов дыхания	94,7% / 89,8%	80,1% / 66,7%
Чувствительность/специфичность при онкопатологии	91,2% / 97,8%	75,2% / 96,3%
Осложнения бронхоскопии	0	2 (7,1%)
Осложнения ТВНА	0	0
Летальный исход	0	0

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриев А. В., Невдашенко А. А., Шебушев Н. Г. Видеоторакоскопия в диагностике диссеминированных процессов в легких и медиастинальных аденопатий // Тезисы докладов по торакоскопической хирургии, – СПб. 1997, С. 6–8.
2. Вишневецкий А. А., Адамян А. А. Хирургия средостения. Москва, «Медицина», 1977. – 399 с.
3. Клименко В. Н., Барчук Л. С., Лемехов В. Г., Щербак А. М. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении новообразований легкого, средостения и плевры // Вопросы онкологии. – 2002, № 3. – С. 371–376.
4. Кудряшов Г. Г., Васильев И. В., Зайцев И. А., Новицкая Т. А., Журавлев В. Ю., Арчакова Л. И., Аветисян А. О., Козак А. Р., Яблонский П. К. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения // Журнал «Медицинский альянс». – 2017, № 2. С. 35–42.
5. Aggarwal R., Rao S., Chopra P., et al. Morphological spectrum of mediastinal lesions with special emphasis on evaluation of needle biopsy: An experience from a tertiary care hospital // Indian J. Med. Res. – 2016. – Vol. 144, № 4. – P. 544–551.
6. Gu P., Zhao Y. Z., Jiang L. Y., Zhang W., Xin Y., Han B. H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cancer. – 2009. – № 45. – P. 1389–96.
7. Nakajima T., Yasufuku K., Saegusa F., Fujiwara T., Sakairi Y., Hiroshima K., et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – № 37. – P. 316–26.
8. Pasiyeshvili L. M. Lymphadenopathy: definytion and diagnosis // East European Magazine of Internal and Family Medicine. – 2016. – № 1. – P. 46–56.
9. Sayar A., Citak N., Metin M., Turna A., Pekçolaklar A., Kök A., et al. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – № 59. – P. 793–798.

### REFERENCES

1. Anufriev A. V., Nevdashenko A. A., Shebushev N. G. Videothoracoscopy in the diagnosis of disseminated processes in the lungs and mediastinal adenopathy. *Tezisy докладov po torakoskopicheskoy khirurgii*. [Abst. Book for thoracoscopic surgery]. St. Petersburg, 1997, pp. 6–8. (In Russ.)
2. Vishnevsky A. A., Adamyan A. A. *Khirurgiya sredosteniya*. [Mediastinal surgery]. Moscow, Meditsina Publ., 1977, 399 p.
3. Klimenko V. N., Barchuk L. S., Lemekhov V. G., Scherbakov A. M. Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of neoplasms of the lung, mediastinum and pleura. *Voprosy Onkologii*, 2002, no. 3, pp. 371–376. (In Russ.)
4. Kudryashov G. G., Vasiliev I. V., Zaytsev I. A., Novitskaya T. A., Zhuravlev V. Yu., Archakova L. I., Avetisyan A. O., Kozak A. R., Yablonskiy P. K. The use of transbronchial aspiration of mediastinal lymph nodes under ultrasound control in the differential diagnosis of tuberculous lymphadenitis in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Meditsinskiy Alyans*, 2017, no. 2, pp. 35–42. (In Russ.)
5. Aggarwal R., Rao S., Chopra P. et al. Morphological spectrum of mediastinal lesions with special emphasis on evaluation of needle biopsy: An experience from a tertiary care hospital. *Indian J. Med. Res.*, 2016, vol. 144, no. 4, pp. 544–551.
6. Gu P., Zhao Y. Z., Jiang L. Y., Zhang W., Xin Y., Han B. H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*, 2009, no. 45, pp. 1389–96.
7. Nakajima T., Yasufuku K., Saegusa F., Fujiwara T., Sakairi Y., Hiroshima K. et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 2012, no. 37, pp. 316–26.
8. Pasiyeshvili L. M. Lymphadenopathy: definytion and diagnosis. *East European Magazine of Internal and Family Medicine*, 2016, no. 1, pp. 46–56.
9. Sayar A., Citak N., Metin M., Turna A., Pekçolaklar A., Kök A. et al. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2011, no. 59, pp. 793–798.

10. Tomlinson G. S. et al. Transcriptional Profiling of Endobronchial Ultrasound-Guided Lymph Node Samples Aids Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy // CHEST Journal. – 2016. – Vol. 149. – № 2. – P. 535–544.
11. Vilmann P., Larsen S. S., Krasnik M. EUS-guided FNA for mediastinal tumors (lung cancer and lymph nodes) // Digestive Endosc. — 2004. — Vol. 16, suppl. 2. – P. 185–192.
10. Tomlinson G. S. et al. Transcriptional Profiling of Endobronchial Ultrasound-Guided Lymph Node Samples Aids Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy. *CHEST Journal*, 2016, vol. 149, no. 2, pp. 535–544.
11. Vilmann P., Larsen S. S., Krasnik M. EUS-guided FNA for mediastinal tumors (lung cancer and lymph nodes). *Digestive Endosc.*, 2004, vol. 16, suppl. 2, pp. 185–192.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер»  
МЗ КБР  
360032, Россия, Кабардино-Балкарская Республика,  
г. Нальчик, ул. Налоева, д. 11  
Тел.: +7 (8662) 73-01-76

**Самородов Николай Александрович**  
Заведующий диагностическим отделением  
Тел.: +7 (928) 700-49-57  
E-mail: dr.samorodov@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0013-5752>

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный  
университет им. Х. М. Бербекова»  
360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика,  
г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173  
Тел.: +7 (8662) 40-48-06

**Сабанчиева Жанета Хусейновна**  
Доктор медицинских наук, профессор кафедры  
общественного здоровья, здравоохранения  
и профилактической медицины  
Тел.: +7 (965) 497-90-30  
E-mail: Sabanchiyeva@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-9103-0648>

**Мизиев Исмаил Алимович**  
Доктор медицинских наук,  
декан медицинского факультета  
Тел.: +7 (928) 716-53-56  
E-mail: medfak1@bk.ru

**Эльгарова Лилия Вячеславовна**  
Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней  
Тел.: +7 (928) 708-27-62  
E-mail: lili-elgarova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

TB Dispensary, Ministry of Health  
of the Kabardino-Balkarian Republic  
13, Naloeva St., Nalchik,  
the Kabardino-Balkarian Republic, 360032  
Phone: +7 (8662) 73-01-76

**Nikolay A. Samorodov**  
Head of Diagnostic Department  
Phone: +7 (928) 700-49-57  
Email: dr.samorodov@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0013-5752>

Kabardino-Balkarian State University  
Named After H. M. Berbekov  
173, Chernyshevskogo St., Nalchik,  
the Kabardino-Balkarian Republic, 360000  
Phone: +7 (8662) 40-48-06

**Zhaneta Kh. Sabanchieva**  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Department of Public Health  
and Healthcare and Preventive Medicine  
Phone: +7 (965) 497-90-30  
Email: Sabanchiyeva@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-9103-0648>

**Ismail A. Miziev**  
Doctor of Medical Sciences,  
Dean of Medicine Faculty  
Phone: +7 (928) 716-53-56  
Email: medfak1@bk.ru

**Lilya V. Elgarova**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Propedeutics of Internal Diseases Department  
Phone: +7 (928) 708-27-62  
Email: lili-elgarova@yandex.ru

Поступила 01.02.2023

Submitted as of 01.02.2023



## Заболееваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых

И. Р. ГУДИЕВА<sup>1</sup>, Б. М. МАЛИЕВ<sup>1</sup>, Н. В. КОБЕСОВ<sup>1</sup>, О. З. БАСИЕВА<sup>1</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить вероятность влияния отдельных нозологических единиц и их групп на риск развития туберкулеза.

**Материалы и методы.** Проведено сопоставление стандартизованной по полу и возрасту частоты выявления нозологических единиц и их групп у впервые выявленных в 2020 году больных туберкулезом с показателем общей заболеваемости этими нозологиями населения РСО-Алания. Определен относительный риск (RR) и статистическая значимость различий (*p*).

**Результаты.** RR заболевания сахарным диабетом (СД) I типа у больных туберкулезом к общей заболеваемости всего населения составил 9,5 (*p*<0,001); RR вирусного гепатита – 6,4 (*p*<0,001); психических расстройств – 3,2 (*p*<0,001); СД II типа – 2,6 (*p*<0,001); хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) – 2,3 (*p*=0,005). Не было выявлено превышения RR для болезней органов пищеварения (RR=0,9; *p*=0,9). Роль болезней мочеполовой системы проверить не удалось из-за отсутствия наблюдений.

**Ключевые слова:** факторы риска заболевания туберкулезом, сопутствующая патология у больных туберкулезом.

**Для цитирования:** Гудиева И. Р., Малиев Б. М., Кобесов Н. В., Басиева О. З., Стерликов С. А. Заболеваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 21–26. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26>

## The Incidence of Comorbidities in New Adult Tuberculosis Cases

I. R. GUDIEVA<sup>1</sup>, B. M. MALIEV<sup>1</sup>, N. V. KOBESOV<sup>1</sup>, O. Z. BASIEVA<sup>1</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North Ossetian State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

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

ABSTRACT

**The objective:** to determine the potential impact of particular nosologies and their groups on the risk of developing tuberculosis.

**Subjects and Methods.** The incidence of particular nosologies and their groups standardized by gender and age in new tuberculosis cases detected in 2020 was compared to the general incidence of those nosologies among population of RNO-Alania. Relative risk (RR) and statistical significance of differences (*p*) were determined.

**Results.** RR of type I diabetes mellitus (DM) in tuberculosis patients to the overall incidence of the entire population was 9,5 (*p*<0,001); RR of viral hepatitis – 6,4 (*p*<0,001); mental disorders – 3.2 (*p*<0,001); type II DM – 2,6 (*p*<0,001); chronic nonspecific lung diseases (CNLD) – 2,3 (*p*=0,005). There was no excess of RR for digestive diseases (RR=0,9; *p*=0,9). The role of genitourinary diseases could not be verified due to the lack of observations.

**Key words:** risk factors for tuberculosis, comorbidities in tuberculosis patients.

**For citations:** Gudieva I. R., Maliev B. M., Kobesov N. V., Basieva O. Z., Sterlikov S. A. The Incidence of Comorbidities in New Adult Tuberculosis Cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 21–26 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26>

Для корреспонденции:  
Гудиева Илона Раульевна  
E-mail: zama142608@mail.ru

Correspondence:  
Ilona R. Gudieva  
Email: zama142608@mail.ru

### Введение

Наличие соматической патологии считается одним из факторов риска заболевания туберкулезом. Это нашло отражение в Приказе Минздрава России № 124н от 21.03.2017 [6], который регламентирует периодичность проведения профилактических осмотров населения. В частности, к группам риска, подлежащим обследованию с периодичностью не реже

1 раза в год, относятся пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) и сахарным диабетом, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы. Данная информация с различными вариациями также отражена на многочисленных сайтах медицинских организаций. В качестве такого фактора одни авторы указывают язвенную болезнь [1, 8], другие – вирусные гепатиты [9]. Вместе с тем в Национальном ру-

ководстве по фтизиатрии отмечается, что результаты огромного числа исследований, посвященных анализу эндогенных и экзогенных факторов, повышающих риск заболевания туберкулезом, разноречивы, а иногда и диаметрально противоположны [2]. Причина противоречивых результатов, по мнению авторов [2], заключается в том, что они основаны на ретроспективном изучении случаев заболевания и нигде не прослежена вероятность заболевания индивидуума с одним или несколькими факторами риска на протяжении всей жизни. Однако там же отмечают роль различных заболеваний и состояний, являющихся факторами риска развития туберкулеза.

Кроме того, неопределенность также вносят и возрастно-половые характеристики больных туберкулезом, которые существенно отличаются от таковых в популяции и, кроме того, меняются при различных формах туберкулеза [3]. Гендерно обусловленными являются и многие заболевания, в том числе отнесенные к медицинским факторам риска развития туберкулеза [7].

### Цель исследования

Разработать методику сопоставления частоты сопутствующей патологии с эпидемиологией этих же заболеваний в популяции, рассчитать скорректированную по возрасту и полу частоту заболеваний, признаваемых факторами риска развития туберкулеза, и сопоставить ее с таковой в популяции.

### Материалы и методы

Для сопоставления частоты сопутствующей патологии было проведено ретроспективное обсервационное исследование «Случай-контроль».

В ходе разработки методики было признано корректным сопоставление частоты сопутствующей патологии у впервые выявленных больных туберкулезом взрослых с показателем общей заболеваемости (ПОЗ) по данной нозологии среди всего взрослого населения. ПОЗ формируется как умноженное на 100 000 отношение числа лиц с соответствующей нозологией или их группами, зарегистрированными в течение отчетного года к среднегодовой численности населения [5]. При этом частота сопутствующей патологии у больных туберкулезом может быть несколько занижена, поскольку у них небольшая часть анализируемых состояний может развиться в течение отчетного года уже после завершения их наблюдения, однако это нам представляется достаточным для односторонней оценки риска (один из медицинских или части сочетанных факторов риска развития туберкулеза).

Исследование проводилось в Республике Северная Осетия – Алания (РСО-Алания). Регистрация случаев туберкулеза и анализ частоты сопутствующей патологии проводились в течение 2020 года. Базой для исследования был ГБУЗ «Республикан-

ский клинический центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РСО-Алания. Выбор базы для исследования был обусловлен тем, что в РСО-Алания все впервые выявленные больные туберкулезом проходили стационарный этап диагностики и/или лечения в указанной медицинской организации и у них в ф. 003/у «Медицинская карта стационарного больного» регистрировались сопутствующие заболевания. Первоочередное внимание обращено на заболевания, которые были ранее отнесены к факторам риска развития туберкулеза и при наличии которых требовалось как минимум ежегодное обследование пациентов на туберкулез: сахарный диабет (коды МКБ-10 E10-E11, в т. ч. с разделением на I (E10) и II (E11) типы), ХНЗЛ (J40–J44), болезни органов пищеварения (K00–K92, в т. ч. язва желудка и XII-перстной кишки (K25–K26), гастрит и дуоденит (K29), болезни печени (K70–K76), желчного пузыря, желчевыводящих путей (K80–K83), поджелудочной железы (K85–K86), мочеполовой системы (N00–N99), а также лица, состоящие на диспансерном наблюдении в наркологических и психиатрических специализированных медицинских организациях и как минимум имеющие диагноз психических расстройств и расстройств поведения, коды МКБ F01, F03–F99. Дополнительно были рассмотрены в качестве факторов риска вирусные гепатиты (B15–B19). Влияние ВИЧ-инфекции на частоту развития туберкулеза мы не анализировали, поскольку данный фактор хорошо изучен в многочисленных исследованиях. Совокупно с регистрацией возраста и пола пациентов это позволило провести процедуру стандартизации выявленной патологии. Основанием для процедуры стандартизации была среднегодовая численность мужского и женского населения в возрастных группах (далее – ag): 18–24 (ag1), 25–34 (ag2), 35–44 (ag3), 45–54 (ag4), 55–64 (ag5) и старше 64 (ag6) лет. Выбор указанных возрастных групп был обусловлен наличием аналогичных возрастных групп в форме № 8 Росстата «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». Стандартизация давала возможность провести расчет числа сопутствующих заболеваний или их групп среди больных туберкулезом, как если бы их возрастно-половой состав соответствовал таковому у всего населения РСО-Алания.

Для лучшего детального описания процесса стандартизации наши вычисления разбиты на этапы, а процедуры стандартизации по возрасту и полу проводились отдельно: сначала стандартизация по возрасту в каждой из гендерных групп (m – мужчины, f – женщины), а затем – по полу.

На первом этапе (1) была рассчитана возрастная структура населения для каждого пола (vp) как отношение численности населения в возрасте 18 лет и старше (np) соответствующего возраста (ag1...6) отдельно для каждой гендерной группы (m, f). Значения vp были приняты как стандартизирующие по возрасту показатели.

$$vp_{m,f}^{ag1...6} = np_{m,f}^{ag1...6} / np_{m,f} \dots \dots \dots (1)$$

На втором этапе (2) рассчитали повозрастную структуру больных туберкулезом (vt) отдельно для мужчин и женщин (m,f) как отношение числа больных туберкулезом (nt) в каждой из возрастных групп (ag1...6) к числу больных туберкулезом мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше.

$$vt_{m,f}^{ag1...6} = nt_{m,f}^{ag1...6} / nt_{m,f} \dots \dots \dots (2)$$

Поскольку исходные и рассчитанные значения вышеперечисленных показателей были одинаковыми для всех нозологических единиц, приводим их значения в табл. 1.

На третьем этапе (3) стандартизации была рассчитана частота сопутствующих заболеваний (vd) в возрастных группах больных туберкулезом отдельно для мужчин (m) и женщин (f) как умноженное на 100 000 отношение числа нозологических единиц сопутствующих заболеваний (nd) к числу больных туберкулезом соответствующего пола и возраста (nt).

$$vd_{m,f}^{ag1...6} = 100\,000 \times nd_{m,f}^{ag1...6} / nt_{m,f}^{ag1...6} \dots (3)$$

На четвертом этапе (4) рассчитали стандартизованную повозрастную заболеваемость больных туберкулезом сопутствующей патологией (vtds) как произведение частоты сопутствующей (vd) патологии в возрастных (ag1...6) и половых (m,f) группах на отношение возрастной структуры населения ( $vp_{m,f}^{ag1...6}$ ) к возрастной структуре больных туберкулезом ( $vt_{m,f}^{ag1...6}$ ).

$$vtds_{m,f}^{ag1...6} = vd_{m,f}^{ag1...6} \times vp_{m,f}^{ag1...6} / vt_{m,f}^{ag1...6} \dots (4)$$

На пятом этапе (5) рассчитывали стандартизованное число больных туберкулезом с соответствующей сопутствующей патологией (ntds) как деленное на 100 000 произведение числа больных туберкулезом (nt) соответствующего пола (m,f) и возраста (ag1...6) и стандартизованной по возрастной заболеваемости (vtds) соответствующего пола (m,f) и возраста (ag1...6). Полученные значения суммировали отдельно для каждой гендерной группы.

$$ntds_{m,f} = \sum (nt_{m,f}^{ag1...6} \times vtds_{m,f}^{ag1...6} / 100\,000) \dots (5)$$

Если на первых пяти этапах мы проводили стандартизацию по возрасту, то на шестом этапе (6) проводили стандартизацию по полу. Для этого стандартизованное число случаев сопутствующей патологии среди больных туберкулезом (ntds) для каждого пола (m,f) умножали на отношение доли лиц соответствующего пола среди населения (для женщин – 0,551; для мужчин – 0,449) к доле лиц соответствующего пола среди больных туберкулезом (для женщин – 0,346; для мужчин – 0,654). Полученные значения суммировали.

$$ntds = \sum (ntds_{m,f} \times vp_{m,f} / vt_{m,f}) \dots \dots (6)$$

На седьмом этапе (7) рассчитывали частоту сопутствующей патологии на 100 000 впервые выявленных больных туберкулезом (vtds) вместе с 95-процентным доверительным интервалом, рассчитанным методом углового преобразования

**Таблица 1. Исходные и рассчитанные данные у больных туберкулезом по полу и возрасту**

**Table 1. Source and estimated data in tuberculosis patients by gender and age**

Годы; возрастная группа (ag)	Среднегодовая численность населения (np), 2020 г., Росстат	Повозрастная структура населения 18 лет и старше (vp)	Число больных туберкулезом (nt), ф. № 8 Росстата	Повозрастная структура больных туберкулезом (vt)
<b>Женщины</b>				
18–24; ag1	28009	0,095	5	0,067
25–34; ag2	51670	0,176	13	0,173
35–44; ag3	50631	0,172	13	0,173
45–54; ag4	47755	0,162	15	0,200
55–64; ag6	49149	0,167	8	0,107
>64; ag7	66704	0,227	21	0,280
<b>Итого</b>	<b>293918</b>	<b>1,000</b>	<b>75</b>	<b>1,000</b>
<b>Мужчины</b>				
18–24; ag1	29980	0,056	6	0,125
25–34; ag2	52964	0,099	14	0,222
35–44; ag3	44691	0,084	39	0,187
45–54; ag4	39601	0,074	40	0,166
55–64; ag6	36665	0,069	29	0,153
>64; ag7	35193	0,066	14	0,147
<b>Итого</b>	<b>533012</b>	<b>1,000</b>	<b>142</b>	<b>1,000</b>

Фишера (95%ДИ), относительный риск (RR) и статистическую значимость различий (вероятность статистической ошибки первого рода –  $p$ ; пороговым значением которого было принято значение не более 0,05) между частотой нозологических единиц (или их групп) сопутствующей патологии среди больных туберкулезом (*vtds*) и общей заболеваемостью соответствующей патологией среди всего населения (*vpd*). Абсолютные значения получены из официального издания [4], а данные были пересчитаны на среднегодовое население, сведения о котором по данным Росстата появились после выхода упомянутого издания.

### Результаты и обсуждение

Значения частоты сопутствующей патологии для различных нозологических единиц среди больных туберкулезом и показателя общей заболеваемости приведены в табл. 2.

Как и ожидалось, сахарный диабет (особенно первого типа) является наиболее существенным фактором риска заболевания туберкулезом из проанализированных неинфекционных заболеваний, поскольку данная группа пациентов не только отличается высоким относительным риском заболевания туберкулезом, но также является наиболее массовой.

В связи с этим больные сахарным диабетом закономерно подлежат более частому обследованию на туберкулез. Однако группу больных сахарным диабетом первого типа следует выделить отдельно и следить за ними более тщательно, поскольку эти

пациенты показали крайне высокий риск заболевания туберкулезом  $RR=9,5$ ; 95%ДИ 3,4–26,5.

Новая существенная медицинская группа риска – больные вирусными гепатитами. Это согласуется с наблюдением Т. В. Соломай [9]. Среди впервые выявленных в 2020 году больных туберкулезом было 10 случаев вирусного гепатита, из которых 8 случаев гепатита С и 2 случая гепатита В. Интересно и то, что вирусные гепатиты редко сочетались с остальными заболеваниями: так лишь в 1 случае было сочетание вирусного гепатита С с ВИЧ-инфекцией, сочетание вирусного гепатита С с сахарным диабетом было в 2 случаях (1 случай – диабетом I типа, 1 случай – с диабетом II типа). Высокий относительный риск заболевания ( $RR=6,4$ ; 95%ДИ 2,5–16,3) вместе с относительно высокой общей заболеваемостью позволяет рекомендовать рассматривать больных вирусными гепатитами как самостоятельную группу риска по заболеванию туберкулезом, которая нуждается в усиленном наблюдении.

Также следует упомянуть о более высоком риске развития туберкулеза у больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения ( $RR=3,2$ ; 95%ДИ 2,1–4,8). В настоящее время они подлежат обследованию на туберкулез 2 раза в год, что, по-видимому, оправдано.

Хронические неспецифические заболевания легких, по крайней мере ХОБЛ и хронический бронхит, ассоциированы с повышенным риском заболевания туберкулезом ( $RR=2,3$ ; 95%ДИ 1,2–4,6). Несмотря на то, что они могут быть ассоциированы также с образом жизни пациентов, в нашем исследовании они

**Таблица 2.** Стандартизованная по полу и возрасту взрослого населения частота сопутствующей патологии у больных туберкулезом РСО-Алания и общая заболеваемость соответствующими нозологическими единицами всего взрослого населения РСО-Алания в 2020 г.

*Table 2.* Incidence of tuberculosis patients' comorbidities standardized by gender and age among adult cases in RNO-Alania and the overall incidence of corresponding nosologies in the entire adult population of RNO-Alania in 2020

Нозологическая единица, коды МКБ	Стандартизованная частота сопутствующей патологии ( <i>vtds</i> )		Общая заболеваемость на 100 000	RR	$p$
	на 100 000	95%ДИ			
Сахарный диабет (E10–E11), в т.ч.	11683,4	7760,7–16283,3	4063,5	2,9	<0,001
I тип (E10)	1654,0	389,4–3773,3	174,7	9,5	<0,001
II тип (E11)	10029,3	6397,7–14367,6	3888,8	2,6	<0,001
ХНЗЛ (J40–J44)	3761,3	1646,0–6693,9	1610,7	2,3	0,005
Болезни органов пищеварения (K00–K92), в т.ч.	6705,5	3770,1–10406,2	7257,1	0,9	0,9
Язва желудка и XII-перстной кишки (K25–K26)	2015,5	575,3–4303,8	994,2	2,0	0,06
Гастрит и дуоденит (K29)	595,9	11,6–2053,6	1685,7	0,4	0,3
Болезни печени (K70–K76)	1762,3	443,2–3934,1	589,7	3,0	0,007
Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей (K80–K83)	730,7	36,3–2296,0	2829,6	0,3	0,1
Болезни поджелудочной железы (K85–K86)	1067,6	136,7–2863,4	457,8	2,3	0,07
Болезни мочеполовой системы (N00–N99)	0,0	0,0–1,74	6368,7	–	<0,001
Психические расстройства и расстройства поведения (F01, F03–F99)	9196,8	5723,8–13391,0	2918,1	3,2	<0,001
Вирусные гепатиты (B15–B19)	2003,7	569,0–4286,7	311,8	6,4	<0,001

не были сочетаны с другими медицинскими факторами риска.

Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались у больных туберкулезом не чаще, чем среди всего остального населения. (За исключением болезней печени, из которых существенную долю (3 из 6 случаев) составил цирроз печени.) В связи с этим их роль в качестве фактора риска по заболеванию туберкулезом носит спорный характер. Что касается болезней печени, то в 3 из 6 случаев они были ассоциированы с другими факторами риска (2 – хронический алкоголизм, 1 – сахарный диабет II типа). В связи с этим выделение болезней печени в самостоятельную медицинскую группу риска по заболеванию туберкулезом вряд ли имеет смысл.

Относительный риск развития туберкулеза при язвенной болезни желудка, о котором упоминали авторы [1,8] составил 2,0; 95%ДИ 0,8–5,1; т. е. не достиг порогового уровня статистической значимости различий.

Болезни мочеполовой системы в течение 2020 года в РСО-Алании у больных туберкулезом не выявлялись. Это позволяет предположить с высокой вероятностью, что такие больные в настоящее время не относятся к группе риска по заболеванию туберкулезом и не нуждаются в ежегодном обследовании на туберкулез. Впрочем, это не отменя-

ет включения туберкулеза в дифференциально-диагностический ряд при выявлении таких заболеваний и при недостаточном эффекте проводимой терапии.

## Выводы

1. Подтвердилась значимость в качестве медицинских факторов риска по заболеванию туберкулезом в порядке убывания относительного риска для: сахарного диабета I типа (RR=9,5), вирусных гепатитов С и В (RR=6,4), психических расстройств и расстройств поведения (RR=3,2), сахарного диабета II типа (RR=2,6), ХНЗЛ (RR=2,3).

2. Не подтвердилась значимость в качестве медицинских факторов риска по заболеванию туберкулезом для болезней органов пищеварения (в том числе язвенной болезни), а также болезней мочеполовой системы.

3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности многоцентрового исследования с аналогичным дизайном и, исходя из его результата, изменения рекомендаций по частоте профилактических обследований на туберкулез. Как минимум следует выделить группу больных вирусными гепатитами С и В, которая нуждается в увеличении частоты скрининговых обследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Пучков К. Г., Стерликов С. А. Факторы повышенного риска заболевания туберкулезом // в кн. Фтизиатрия: нац. рук. / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Гл. 9. – С. 120–122.
2. Бахтеева И. В., Долгополова М. В. Влияние язвенной болезни на течение туберкулеза легких // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2020. – Vol. 10. – Issue 5. – P. 176.
3. Галкин В. Б., Мушкин А. Ю., Муравьев А. Н., Сердобинцев М. С., Белилковский Е. М., Синицын М. В. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Том 96. – № 11. – С. 7–26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26>
4. Котова Е. Г., Кобякова О. С., Стародубов В. И., Александрова Г. А., Голубев Н. А., Оськов Ю. И., Поликарпов А. В., Шелепова Е. А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2020 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. – 163 с. – ISBN 978-5-94116-041-9.
5. Леонов С. А., Сон И. М., Вайсман Д. Ш., Утка В. Г., Погорелова Э. И., Секриеру Э. М. и др. Руководство по анализу деятельности учреждений здравоохранения муниципального уровня. – М.: ЦНИИОИЗ, 2008. – 97 с.
6. Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н.
7. Самарина Е. А., Пономарев С. Б., Стерликов С. А. Гендерные особенности общей заболеваемости в исправительных учреждениях Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 9. – С. 30–34.

## REFERENCES

1. Bogorodskaya E. M., Puchkov K. G., Sterlikov S. A. *Faktory povyshennogo riska zabolevaniya tuberkulozom. v kn. Ftiziatriya: Nats. Ruk.* [Risk factors for tuberculosis. In: Phthisiology. National Guidelines]. M. I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, Ch. 9, pp. 120–122.
2. Bakhteeva I. V., Dolgoplova M. V. Influence of peptic ulcer on the course of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2020, vol. 10, issue 5, p. 176. (In Russ.)
3. Galkin V. B., Mushkin A. Yu., Muraviev A. N., Serdobintsev M. S., Belilovsky E. M., Sinitsyn M. V. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation: changes over the XXIth century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 7–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26>
4. Kotova E. G., Kobyakova O. S., Starodubov V. I., Aleksandrova G. A., Golubev N. A., Oskov Yu. I., Polikarpov A. V., Shelepova E. A. *Obschaya zabolevayemost vzoslogo naseleniya Rossii v 2020 godu: statisticheskiye materialy.* [General incidence of the adult population of Russia in 2020: statistical materials]. Moscow, TSNIOIZ Minzdrava Rossii Publ., 2021, 163 p. ISBN 978-5-94116-041-9.
5. Leonov S. A., Son I. M., Vaysman D. Sh., Utkha V. G., Pogorelova E. I., Secrieru E. M. et al. *Rukovodstvo po analizu deyatelnosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya munitsipalnogo urovnya.* [Guidelines for analysis of activities of health care institutions at the municipal level]. Moscow, TSNIOIZ Publ., 2008, 97 p.
6. On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis: Edict no. 124n Ministry of Health as of March 21, 2017. (In Russ.)
7. Samarina E. A., Ponomarev S. B., Sterlikov S. A. Gender features of morbidity in correctional facilities of the Russian Federation. *Zdorovye Naseleniya i Sreda Obitaniya*, 2017, no. 9, pp. 30–34. (In Russ.)

8. Скворцова Е. С., Бородулина Е. А., Осадчук А. М. Инфильтративный туберкулёз легких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94. – № 12. – С. 62–66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-12-62-66>
9. Соломай Т. В. Туберкулёз и вирусные гепатиты // Мир вирусных гепатитов. – 2002. – № 9. – С. 10–14.
8. Skvortsova E. S., Borodulina E. A., Osadchuk A. M. Infiltrate pulmonary tuberculosis, gastric ulcer and HIV infection (comorbidity and multimorbidity). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 12, pp. 62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-12-62-66>
9. Solomay T. V. Tuberculosis and viral hepatitis. *Mir Virusnykh Gepatitov*, 2002, no. 9, pp. 10–14. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ  
362019, Республика Северная Осетия-Алания,  
г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

**Гудиева Илона Раульевна**

Ординатор 2 года обучения кафедры  
фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (867) 256-11-21  
E-mail: zama142608@mail.ru

**Малиев Батарбек Мусаевич**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (867) 256-11-21  
E-mail: kafedraftiziopul@yandex.ru

**Кобесов Николай Викторович**

Кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (867) 256-11-21  
E-mail: kafedraftiziopul@yandex.ru

**Басиева Ольга Заурбековна**

Доцент кафедры фтизиопульмонологии  
Тел.: +7 (867) 256-11-21  
E-mail: kafedraftiziopul@yandex.ru

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

**Стерликов Сергей Александрович**

Доктор медицинских наук, заместитель руководителя  
федерального центра мониторинга противодействия  
распространению туберкулеза в Российской Федерации  
по программному мониторингу  
Тел.: +7 (925) 507-82-21  
E-mail: sterlikov@list.ru  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN-код: 8672-4853

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

North Ossetian State Medical Academy,  
Russian Ministry of Health  
40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz,  
the Republic of North Ossetia-Alania, 362019

**Ilona R. Gudieva**

Resident Physician of the 2nd Year,  
Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7 (867) 256-11-21  
Email: zama142608@mail.ru

**Batarbek M. Maliev**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7(867) 256-11-21  
Email: kafedraftiziopul@yandex.ru

**Nikolay V. Kobesov**

Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7(867) 256-11-21  
Email: kafedraftiziopul@yandex.ru

**Olga Z. Basieva**

Associate Professor of Phthisiopulmonology Department  
Phone: +7 (867) 256-11-21  
Email: kafedraftiziopul@yandex.ru

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

**Sergey A. Sterlikov**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head  
of Federal Monitoring Center for Prevention  
of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation  
within Program Monitoring  
Phone: +7 (925) 507-82-21  
Email: sterlikov@list.ru  
ORCID: 0000-0001-8173-8055  
SPIN-code: 8672-4853

Поступила 10.02.2022

Submitted as of 10.02.2022



## Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ<sup>1</sup>, Е. Е. ЛАРИОНОВА<sup>1</sup>, Е. А. КИСЕЛЕВА<sup>1</sup>, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА<sup>1</sup>, А. Э. ЭРГЕШОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить динамику частоты выявления МБТ основных филогенетических линий с различными генетическими детерминантами устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам в периоды 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

**Материалы и методы.** Исследовано 965 культур микобактерий, выделенных от больных туберкулезом легких в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. Определены сполитотипы выделенных культур МБТ и наличие мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

**Результаты.** В 2016–2021 гг. по сравнению с 1998–2003 гг. повысилась частота встречаемости МБТ Пекинской сублинии с 50,72% до 64,60%. В рамках Евро-Американской линии снизилась частота выявления МБТ сублинии LAM9 (с 40,00% до 14,81%) с повышением частоты выявления МБТ сублинии T1 (с 27,11% до 41,36%). Произошел отбор МБТ с МЛУ-генотипом rpoB531\_Ser->Leu + katG315\_Ser->Thr [1]. МБТ с генотипической устойчивостью к фторхинолонам были выявлены только в культурах 2016–2021 гг., причем МБТ с преШЛУ-генотипом достоверно чаще встречались у МБТ Пекинской сублинии по сравнению с МБТ Евро-Американской линии (21,67% против 3,73%,  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, филогенетические линии, лекарственная устойчивость, сполитотипирование, мутации.

**Для цитирования:** Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Киселева Е. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 27–36. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36>

## Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures Isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021

S. N. ANDREEVSKAYA<sup>1</sup>, E. E. LARIONOVA<sup>1</sup>, E. A. KISELEVA<sup>1</sup>, L. N. CHERNOUSOVA<sup>1</sup>, A. E. ERGESHOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pthisiology and Pulmonology Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate changes in detection frequency of *Mycobacterium tuberculosis* of the main phylogenetic lines with various genetic determinants of resistance to rifampicin, isoniazid and fluoroquinolones in 1998–2003 and 2016–2021.

**Subjects and Methods.** 965 mycobacterial cultures were studied, those cultures were isolated from pulmonary tuberculosis patients in 1998–2003 and 2016–2021. The spoligotypes of isolated *Mycobacterium tuberculosis* cultures and presence of gene mutations associated with resistance to isoniazid, rifampicin, and fluoroquinolones were determined.

**Results.** In 2016–2021 versus 1998–2003, the incidence of Beijing subline increased from 50,72% to 64,60%. Within Euro-American line, the detection frequency of subline LAM9 decreased (from 40,00% to 14,81%), while the detection frequency of subline T1 increased (from 27,11% to 41,36%). *Mycobacterium tuberculosis* with MDR genotype rpoB531\_Ser->Leu + katG315\_Ser->Thr [1] was selected. *Mycobacterium tuberculosis* with genotypic resistance to fluoroquinolones was detected only in cultures of 2016–2021, and *Mycobacterium tuberculosis* with preXDR genotype was significantly more common in Beijing subline compared to Euro-American line (21,67% vs. 3,73%,  $p < 0,05$ ).

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, phylogenetic lines, drug resistance, spoligotyping, mutations.

**For citations:** Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Kiseleva E. A., Chernousova L. N., Ergeshov A. E. Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures Isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 27–36 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36>

Для корреспонденции:  
Андреевская Софья Николаевна  
E-mail: andsofia@mail.ru

Correspondence:  
Sophya N. Andreevskaya  
Email: andsofia@mail.ru

## Введение

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) обусловлена мутациями в структурных генах, и различные варианты мутаций неоднозначно влияют на жизнеспособность микроорганизма [9]. Степень влияния генетических детерминант устойчивости на биологические свойства МБТ во многом зависит от общего генетического фона, на который, в частности, влияет принадлежность МБТ к определенной филогенетической линии [6].

На территории РФ широко представлены МБТ двух филогенетических линий [5, 16]. Одна из них, Восточно-Азиатская линия, включает МБТ Пекинской сублинии, которые широко распространены во многих регионах мира и обладают рядом специфических свойств, таких как высокая трансмиссивность и повышенная выживаемость в макрофагах [1, 2]. Вторая линия МБТ – Евро-Американская, распространена в странах Европы, Америки и Африки. Для ряда регионов, например, стран Латинской Америки, Гвинеи и Эфиопии, МБТ этой линии имеют наибольшую эпидемиологическую значимость [7, 8, 11].

Принято считать, что МБТ Пекинской сублинии часто имеют множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) [15, 18]. Однако в работе китайских исследователей было показано, что большинство МБТ Пекинской сублинии были чувствительными к противотуберкулезным препаратам [21]. Для некоторых МБТ Евро-Американской линии, относящихся к Уральской группе (сполиговарианты SIT35 и SIT262), выделенных на территории РФ и Молдовы, была установлена ассоциация с МЛУ [17, 19].

Традиционным молекулярно-эпидемиологическим подходом, позволяющим оценить эволюционную значимость определенных генотипов МБТ, является оценка способности того или иного генотипа к передаче, формируя кластеры со сходными генотипическими характеристиками [20]. Исследования, касающиеся динамики распространения МБТ Пекинской сублинии, носят противоречивый характер. Так, в Абхазии, Германии, Италии и Шри-Ланке было зафиксировано повышение частоты выявления МБТ этой сублинии. В Германии и Италии это явление, по мнению авторов, было обусловлено иммиграцией населения из стран бывшего СССР и Китая, а повышение частоты регистрации МБТ Пекинской сублинии в Шри-Ланке связали с международным туризмом [12, 16, 22]. При этом в Канаде, в городах Монреаль и Альберта, в которые регулярно прибывают иммигранты из более чем 80-ти стран, не было показано высокого уровня передачи МБТ Пекинской сублинии [10, 11]. Информации о динамике распространения МБТ Евро-Американской линии нами не обнаружено.

Особенно интересные данные, с точки зрения молекулярной эпидемиологии, можно получить, изучая МБТ, сформированные в разных условиях

антропогенного воздействия. Для этого были изучены МБТ, выделенные в двух временных периодах: 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. Период 1998–2003 гг. был временем ухудшения эпидемиологических показателей по туберкулезу в России (1991–2000 гг. с достижением плато в 2001–2005 гг.), а отсутствие новых эффективных препаратов способствовало формированию лекарственно-устойчивого туберкулеза [4]. Период 2016–2021 гг. характеризовался улучшением показателей по туберкулезу (на что не повлияла пандемия COVID-19), успешным внедрением новых препаратов и схем химиотерапии [3].

## Цель исследования

Оценить динамику частоты выявления МБТ основных филогенетических линий с различными генетическими детерминантами устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам в периоды 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

## Материалы и методы

Исследование проведено на культурах из исследовательской коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ», выделенных от больных туберкулезом легких из Москвы и Московской области, регионов Центрального федерального округа и Северо-Кавказского федерального округа в периоды 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

ДНК из культур выделяли набором реагентов «Амплитуб-РВ», комплект № 1 (Синтол, Россия). Для определения генотипической устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам применяли или микрочиповую технологию (наборы «ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-БИОЧИП-2» (БИОЧИП-ИМБ, Россия)) или метод мультиплексной ПЦР (наборы «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ» (Синтол, Россия)).

Сполиготипирование проводили на микрочипах с набором реагентов «СПОЛИГО-БИОЧИП» (Биочип-ИМБ, Россия). Разделение споллиговариантов на группы осуществляли на основе максимального родства, объединяющего споллигопрофилей, различающиеся не более чем двумя последовательными делеционными событиями, что было установлено с использованием ресурса «MIRU-VNTR PLUS» ([www.miru-vntrplus.org](http://www.miru-vntrplus.org)). Каждая выделенная совокупность споллигопрофилей получила название по номенклатуре базы данных SITVIT2 (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>).

При оценке результатов исследования использовали описательную статистику: количество наблюдений, частота, доля (в %), 95-процентный доверительный интервал (95%ДИ). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Весь анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты исследования

Суммарно методом сполитогипирования было исследовано 985 МБТ, из которых 485 было выделено в 1998–2003 гг. (далее – ретропопуляция) и 500 культур – в 2016–2021 гг. (далее – современная популяция). Показано, что в обоих анализируемых периодах доминировали МБТ, принадлежащие к Восточно-Азиатской и Евро-Американской филогенетическим линиям. МБТ Южно-Азиатской линии были выделены только в ретропопуляции, а линии Центрально-Азиатской – только в современной популяции и очень низком проценте случаев. Доля культур МБТ, которые не были отнесены ни к одной из основных генотипических линий, не превышала 3% в ретропопуляции и современной популяции. В ретропопуляции частота МБТ Восточно-Азиатской и Евро-Американской линий статистически значимо не отличалась. В СП ведущей линией МБТ стала Восточно-Азиатская (рис. 1А).

МБТ  
Восточно-Азиатской линии

МБТ Восточно-Азиатской линии в обоих изучаемых периодах были представлены одним сполитогариантом – SIT1, относящимся к Пекинской сублинии, и, следовательно, Восточно-Азиатская линия была достаточно однородной. Анализ генотипической резистентности МБТ Пекинской сублинии по генам, ассоциированным с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, позволил проследить изменение структуры популяции МБТ Пекинской сублинии в динамике (рис. 2).

В обоих изучаемых периодах среди МБТ Пекинской сублинии доминировали МБТ с МЛУ-генотипом, т. е. несущие те или иные мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину (groB) и изониазиду (katG и/или промотор inhA): 123/245 (50,20%) в ретропопуляции и 176/323 (54,49%) в современной популяции. Однако качественный состав генотипической МЛУ достаточно сильно изменился. В ретропопуляции около половины культур с МЛУ-генотипом 70/123 (56,71%, 95%ДИ 48,08–65,32%) имели сочетание мутаций katG315\_Ser->Thr(1)+groB531\_Ser->Leu (далее: классический МЛУ-генотип), которые в ряде случаев были дополнены мутацией inhA15\_C->T. Остальные МБТ с МЛУ-генотипом отличались от классического МЛУ-генотипа по мутациям в katG (katG315\_Ser->Arg, katG315\_Ser->Asn, katG315\_Ser->Gly) и/или в groB (groB511\_Leu->Pro, groB513\_Leu->Pro, groB514, TTC ins, groB526\_His->Arg, groB526\_His->Asn, groB526\_His->Asp, groB526\_His->Leu, groB526\_His->Tyr, groB531\_Ser->Trp, groB533\_Leu->Pro, groB562\_His->Leu, groB572\_Ser->Phe), далее – «неклассический» МЛУ-генотип. В современной популяции доля МБТ с классическим МЛУ-генотипом увеличилась

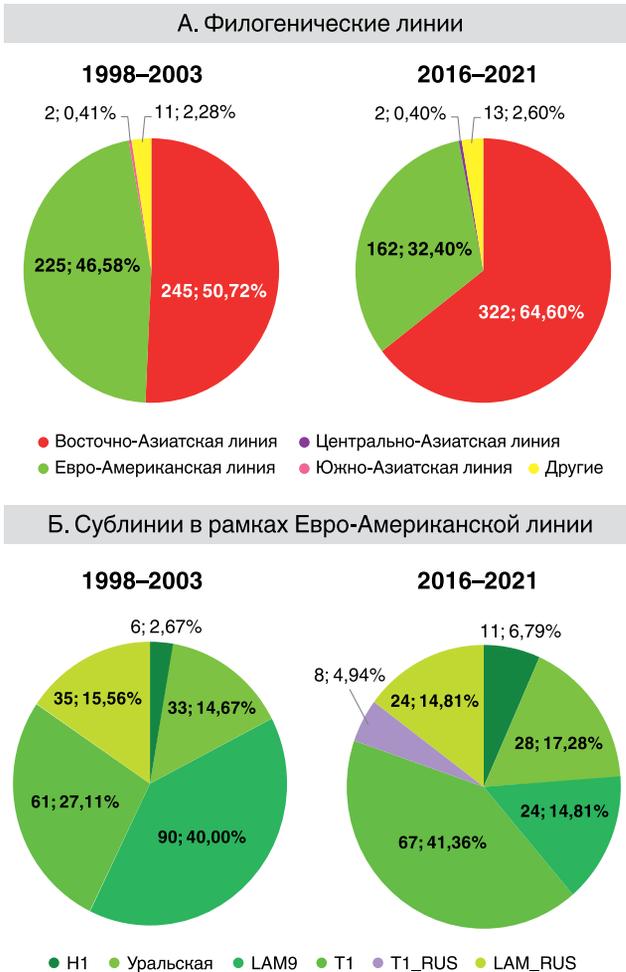
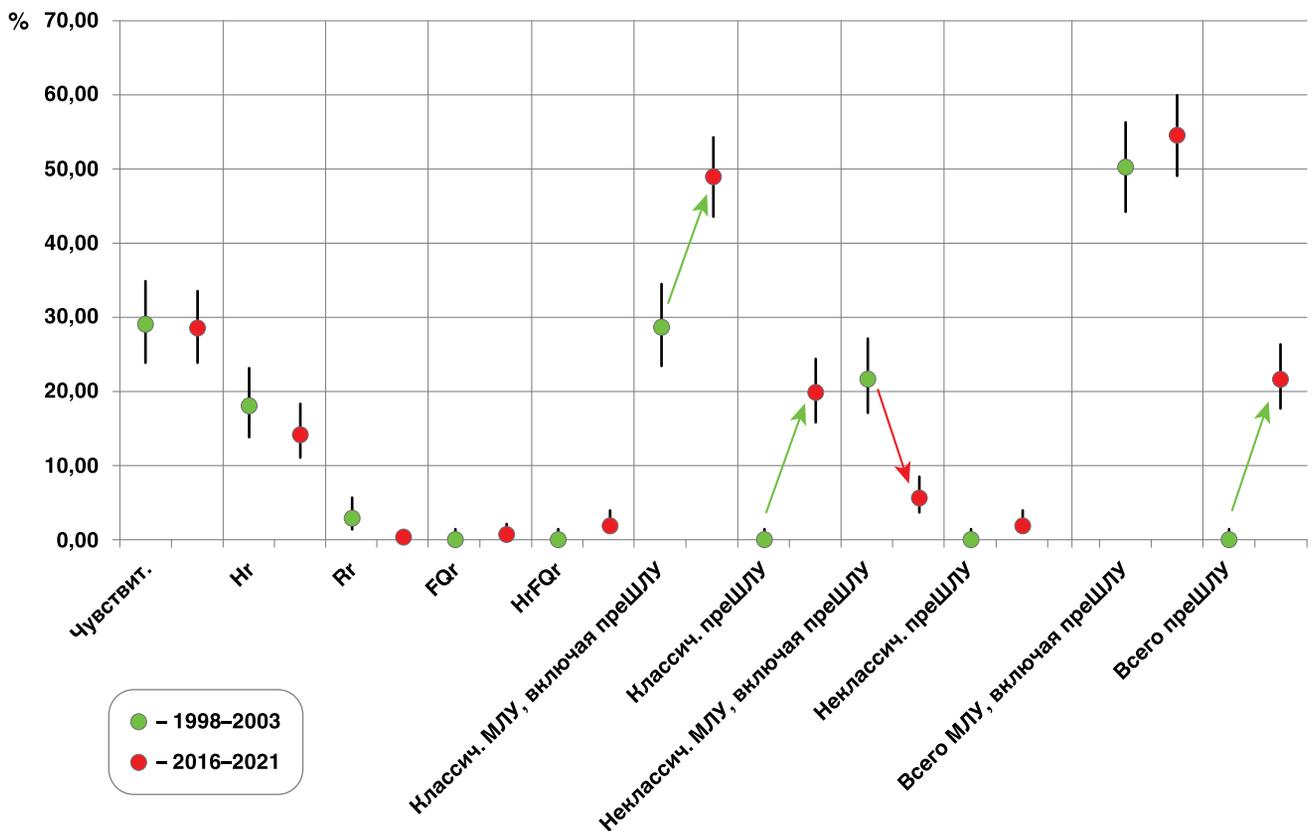


Рис. 1. Частота встречаемости (А) основных фенотипических линий *M. tuberculosis*; (Б) – сублиний *M. tuberculosis* в рамках Евро-Американской линии в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

Fig. 1. Frequency (A) of the main phenotypic lines of *M. tuberculosis*; (B) *M. tuberculosis* sublines within Euro-American line in 1998–2003 and 2016–2021

по сравнению с ретропопуляцией (158/176; 89,77%; 95%ДИ 84,41–93,43%).

Генотипическая устойчивость к фторхинолонам была отмечена только в современной популяции и была обусловлена мутациями в gyrA (gyrA88\_Gly->Cys, gyrA90\_Ala->Val, gyrA91\_Ser->Pro, gyrA94\_Asp->Ala, gyrA94\_Asp->Asn, gyrA94\_Asp->Gly, gyrA94\_Asp->His, gyrA94\_Asp->Tyr). Следствием комбинации мутаций в gyrA с МЛУ-генотипом было появление предширокой лекарственной устойчивости (преШЛУ) возбудителя. Чаше преШЛУ-генотип формировался на основе классического МЛУ-генотипа – 64/158 (40,51%; 95%ДИ 33,17–48,30%). МБТ с преШЛУ-генотипом, несущие мутации gyrA94\_Asp->Gly, gyrA90\_Ala->Val и gyrA94\_Asp->Ala были кластеризованы, что свидетельствует об активном распространении этих мутантных вариантов в современной популяции. Случаи формирования преШЛУ-генотипа на базе «неклассического» МЛУ-генотипа также встреча-



**Рис. 2.** Генотипическая устойчивость *M. tuberculosis* Пекинской сублинии

Обозначения: Чувствит. – отсутствуют мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам; Hr – генотипическая устойчивость к изониазиду без устойчивости к рифампицину и фторхинолонам; Rr – генотипическая устойчивость к рифампицину без устойчивости к изониазиду и фторхинолонам; FQr – генотипическая устойчивость к фторхинолонам без устойчивости к рифампицину и изониазиду; HrFQr – генотипическая устойчивость к изониазиду и фторхинолонам без устойчивости к рифампицину; зеленая стрелка – статистически значимое повышение показателя; красная стрелка – статистически значимое снижение показателя

**Fig. 2.** Genotypic resistance of *M. tuberculosis* of Beijing subtype

Symbols: Susceptible – there is no mutations in genes associated with resistance to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones; Hr – genotypic resistance to isoniazid without resistance to rifampicin and fluoroquinolones; Rr – genotypic resistance to rifampicin without resistance to isoniazid and fluoroquinolones; FQr – genotypic resistance to fluoroquinolones without resistance to rifampicin and isoniazid; HrFQr – genotypic resistance to isoniazid and fluoroquinolones without resistance to rifampicin; the green arrow – statistically significant increase of the parameter; the red arrow – statistically significant decrease of the parameter

лись, но, учитывая незначительное число культур МБТ с «неклассическим» МЛУ-генотипом в современной популяции, они не имеют существенного эпидемического значения. В целом преШЛУ-генотип у МБТ Пекинской сублинии был выявлен в 70/323 (21,67%, 95% ДИ 17,53–26,48%) случаях.

Частота встречаемости остальных генотипических вариантов МБТ Пекинской сублинии в изучаемых периодах статистически значимо не изменилась: МБТ, не несущие значимых для формирования лекарственной устойчивости мутаций в изучаемых генах, выделялись приблизительно в 30% случаев, изониазид-резистентный генотип – приблизительно в 15% случаев. В единичных случаях были выявлены МБТ Пекинской сублинии с генотипической устойчивостью только

к рифампицину, только к фторхинолонам или к сочетанию рифампицина и фторхинолонов, причем два последних варианта были выделены только в современной популяции.

### Евро-Американская линия

Евро-Американская линия МБТ по сравнению с Восточно-Азиатской была более полиморфной и включала несколько четко выраженных сублиний, отличающихся структурой споллигопрофилей (табл. 1).

Анализ частоты встречаемости МБТ определенных сублиний в рамках Евро-Американской линии в динамике показал, что в современной популяции были выделены МБТ сублинии T1\_RUS2, кото-





а в современной популяции не встречались. И, наоборот, часть крупных кластеров была выявлена только в современной популяции (SIT20 сублинии LAM9, SIT172 сублинии T1, SIT280 сублинии T1\_RUS2).

Частота встречаемости мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, различалась у МБТ разных сублиний Евро-Американской линии. Так, частота формирования МЛУ-генотипа у МБТ сублинии LAM9 была сравнима с таковой у МБТ Пекинской сублинии и статистически значимо не отличалась в оба периода (около 40%). Частота

выявления МЛУ-генотипа у МБТ сублинии LAM-RUS и Уральской сублинии была несколько ниже – около 15–20%. Малочисленность сублиний H1 и T1\_RUS2 не позволила сделать выводы по частоте формирования генотипической МЛУ. Особенностью МБТ сублинии T1 было то, что в ретропопуляции мутации в генах устойчивости у МБТ этой сублинии практически не возникали (табл. 2).

Случаи генотипической преШЛУ, которые регистрировались в современной популяции у МБТ Евро-Американской линии, были единичными: 6/161 (3,73%, 95%ДИ 1,72–7,89%).

**Таблица 2. Генотипическая устойчивость МБТ Евро-Американской линии**

*Table 2. Genotypic resistance of M. tuberculosis of Euro-American line*

Генотипич. ЛУ	Период	Частота встречаемости в рамках сублинии, абс. (%) [95% ДИ]						
		H1	Уральская	LAM9	T1_RUS2	T1	LAM-RUS	Всего ЕАЛ
Чувств.	1998–2003	2 (33,33) [9,68–70,00]	15 (45,45) [29,84–62,01]	35 (38,89) [28,79–48,25]	–	54 (87,10) [76,55–93,31]	20 (57,14) [40,86–72,02]	126 (55,75) [49,23–62,08]
	2016–2021	7 (63,64) [35,38–84,83]	16 (57,14) [39,07–73,49]	9 (37,50) [21,16–57,29]	7 (87,50) [52,91–97,76]	55 (83,33) [72,57–90,43]	16 (66,67) [46,71–82,03]	110 (68,32) [60,78–75,01]
Hr	1998–2003	2 (33,33) [9,68–70,00]	9 (27,27) [15,07–44,22]	17 (18,89) [12,14–28,18]	–	5 (8,06) [3,49–17,53]	8 (22,86) [12,07–39,02]	41 (18,14) [13,66–23,68]
	2016–2021	1 (9,09) [1,62–37,74]	6 (21,43) [10,21–39,54]	5 (20,83) [9,24–40,47]	–	9 (13,64) [7,34–23,93]	2 (8,33) [2,32–25,85]	23 (14,29) [9,71–20,52]
Rr	1998–2003	–	–	1 (1,11) [0,19–5,90]	–	1 (1,61) [0,29–8,59]	1 (2,86) [0,51–14,53]	3 (1,33) [0,45–3,83]
	2016–2021	–	1 (3,57) [0,63–17,71]	–	–	–	–	1 (0,62) [0,11–3,43]
FQr	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	1 (3,57) [0,63–17,71]	–	–	1 (1,52) [0,27–8,10]	–	2 (1,24) [0,34–4,42]
Классич. МЛУ, включая преШЛУ	1998–2003	1 (16,67) [3,01–56,35]	4 (12,12) [4,82–27,33]	18 (20,00) [12,75–28,82]	–	–	1 (2,86) [0,51–14,53]	24 (10,62) [7,24–15,31]
	2016–2021	–	3 (10,71) [3,71–27,20]	5 (20,83) [9,24–40,47]	1 (12,50) [2,24–47,09]	–	5 (20,83) [9,24–40,47]	14 (8,70) [5,25–14,07]
– из них: преШЛУ	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	–	–	–	–	3 (60,00*) [23,07–88,24]	3 (21,43*) [7,57–47,59]
Неклассич. МЛУ, включая преШЛУ	1998–2003	1 (16,67) [3,01–56,35]	5 (15,15) [6,65–30,92]	19 (21,11) [13,64–30,02]	–	2 (3,23) [0,89–11,02]	5 (14,29) [6,26–29,38]	32 (14,16) [10,21–19,31]
	2016–2021	3 (27,27) [9,75–56,56]	1 (3,57) [0,63–17,71]	5 (20,83) [9,24–40,47]	–	1 (1,52) [0,27–8,10]	1 (4,17) [0,74–20,24]	11 (6,83) [3,86–11,82]
– из них: преШЛУ	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	1 (100*) [20,56–100]	1 (20,00*) [3,62–62,45]	–	1 (100*) [20,56–100]	–	3 (27,27*) [9,75–56,56]
Всего МЛУ, включая преШЛУ	1998–2003	2 (33,33) [9,68–70,00]	9 (27,27) [15,07–44,22]	37 (41,11) [31,51–51,44]	–	2 (3,23) [0,89–11,02]	6 (17,14) [8,10–32,68]	56 (24,78) [19,60–30,80]
	2016–2021	3 (27,27) [9,75–56,56]	4 (14,29) [5,70–31,49]	10 (41,67) [24,47–61,17]	1 (12,50) [2,24–47,09]	1 (1,52) [0,27–8,10]	6 (25,00) [12,00–44,90]	25 (15,53) [10,74–21,92]
Всего преШЛУ	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	1 (3,57) [0,63–17,71]	1 (4,17) [0,74–20,24]	–	1 (1,52) [0,27–8,10]	3 (12,50) [4,34–31,00]	6 (3,73) [1,72–7,89]
Всего	1998–2003	6 (100)	33 (100)	90 (100)	–	62 (100)	35 (100)	262 (100)
	2016–2021	11 (100)	28 (100)	24 (100)	8 (100)	66 (100)	24 (100)	161 (100)

*Примечание: \* – от числа штаммов с МЛУ; ЕАЛ – Евро-Американская линия; Чувств. – «чувствительный» генотип (отсутствуют мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам); Hr – изониазид-резистентный генотип (генотипическая устойчивость к изониазиду без устойчивости к рифампицину и фторхинолонам); Rr – рифампицин-резистентный генотип (генотипическая устойчивость к рифампицину без устойчивости к изониазиду и фторхинолонам); FQr – фторхинолон-резистентный генотип (генотипическая устойчивость к фторхинолонам без устойчивости к рифампицину и изониазиду)*

## Заклучение

Изучение динамики структуры популяции МБТ, циркулирующих в европейской части РФ, продемонстрировало, что за более чем 10-летний период произошли определенные изменения, явившиеся следствием отбора тех генотипических вариантов МБТ, которые наилучшим образом адаптированы к текущим условиям. Было показано повышение частоты встречаемости МБТ Восточно-Азиатской линии, представленной Пекинской сублинией споллиговарианта SIT1. В рамках второй доминирующей в европейской части РФ линии – Евро-Американской, также произошли изменения, заключающиеся в снижении частоты МБТ сублинии LAM9 с повышением частоты МБТ сублинии T1. При этом большинство крупных споллигокластеров сублиний Евро-Американской линии сохранились в современной популяции.

В современной популяции по сравнению с ретро-популяцией снизилось генетическое разнообразие МБТ в части спектра мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, произошел отбор наиболее приспособленного МЛУ-генотипа *proB531\_Ser->Leu + katG315\_Ser->Thr(1)*, который в условиях глобального применения химиотерапии способен успешно распространяться и конкурировать с чувствительными МБТ. Было показано, что наличие лекарственной устойчивости не является обязательной предпосылкой для успешного распространения возбудителя:

МБТ сублинии T1 практически никогда не имеют мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам, и при этом сублиния T1 является самой многочисленной среди МБТ Евро-Американской линии.

Для МБТ, выделенных в 2016–2021 гг., в отличие от популяции 1998–2003 гг. было характерно возникновение мутаций в *gugA*, приводящих к устойчивости к фторхинолонам и формирующих преШЛУ-генотип преимущественно на базе классического МЛУ-генотипа. Было показано, что генотипическая устойчивость к фторхинолонам была ассоциирована с принадлежностью МБТ к Пекинской сублинии, в рамках которой МБТ с преШЛУ-генотипом встречались статистически значимо чаще, чем в Евро-Американской линии (21,67% против 3,73%,  $p < 0,05$ ). Столь существенная разница в частоте возникновения устойчивости к фторхинолонам у МБТ Пекинской сублинии и МБТ Евро-Американской линии может быть обусловлена тем, что МБТ Пекинской сублинии обладают определенными биологическими свойствами, способствующими появлению мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью.

Таким образом, показано, что динамика распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза зависит от того, МБТ каких филогенетических линий преобладают в региональной популяции и от того, какие в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, имеются мутации.

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

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Земскова З. С., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 10. – С. 45–50.
2. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Кузьмин А. В. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского региона в Москву и Московскую область) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 29–35.
3. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.
4. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2013. – 280 с.
5. Черноусова Л. Н., Голышевская В. И., Ерохин В. В., Кузнецов С. И., Захарова С. М., Мелентьев А. С., Федорин И. М., Николаевский В. В., Радди М., Балабанова Я. М., Дробневский Ф. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 31–37.
6. Brosch R., Gordon S. V., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, № 6. – P. 3684–3689.

## REFERENCES

1. Andreevskaya S. N., Chernousova L. N., Zemskova Z. S., Larionova E. E., Smirnova T. G. Biological properties of strains *M. tuberculosis* cluster W. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2008, vol. 85, no. 10, pp. 45–50. (In Russ.)
2. Andreevskaya S. N., Chernousova L. N., Smirnova T. G., Larionova E. E., Kuzmin A. V. Transmission of tuberculous mycobacteria strains due to migration in the Russian Federation (using the example of migration from Caucasus to Moscow and Moscow Region). *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2006, no. 1, pp. 29–35. (In Russ.)
3. 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, vol. 100, no. 3, pp. 6–12. (In Russ.)
4. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2011 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2013, 280 p.
5. Chernousova L. N., Golyshvskaya V. I., Erokhin V. V., Kuznetsov S. I., Zakharova S. M., Melentiev A. S., Fedorin I. M., Nikolaevsky V. V., Ruddy M., Balabanova Ya. M., Drobnevsky F. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* strains of Beijing family and risk factors of their transmission in Samara Region. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2006, no. 2, pp. 31–37. (In Russ.)
6. Brosch R., Gordon S. V., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 6, pp. 3684–3689.

7. Díaz Acosta C. C., Russomando G., Candia N., Ritacco V., Vasconcellos SEG, de Berrêdo Pinho Moreira M., et al. Exploring the "Latin American Mediterranean" family and the RDRio lineage in Mycobacterium tuberculosis isolates from Paraguay, Argentina and Venezuela // *BMC Microbiol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 131.
8. Ejo M., Torrea G., Uwizeye C., Kassa M., Girma Y., Bekele T., et al. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis complex strains from newly diagnosed tuberculosis patients in Northwest Ethiopia reveals a predominance of East-African-Indian and Euro-American lineages // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 103. – P. 72–80.
9. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15 Suppl 1. – P. 66–68.
10. Kulaga S., Behr M., Musana K., Brinkman J., Menzies D., Brassard P., et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Montreal // *CMAJ.* – 2002. – Vol. 167, № 4. – P. 353–354.
11. Langlois-Klassen D., Senthilselvan A., Chui L., Kunimoto D., Saunders L. D., Menzies D., Long R. Transmission of Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains, Alberta, Canada, 1991–2007 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 701–711.
12. Madamarandawala P. S., Satyanarayana S., Timire C., Yaqoob A., Madegedara D., Magana-Arachchi D. N. Is International Travel an Emerging Issue on Transmission of Beijing Lineage Mycobacterium tuberculosis? // *J. Trop. Med.* – 2020. – e.2020:9357426.
13. Mendis C., Thevanesam V., Kumara A., Wickramasinghe S., Madegedara D., Gamage C., et al. Insight into genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Kandy, Sri Lanka reveals predominance of the Euro-American lineage // *Int J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 87. – P. 84–91.
14. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2015. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 56–57.
15. Mokrousov I., Vyazovaya A., Sinkov V., Gerasimova A., Ioannidis P., Jiao W., et al. Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing 1071-32-cluster // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 21392.
16. Pardini M., Niemann S., Varaine F., Iona E., Meacci F., Orrù G., et al. Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2009. – Vol. 89, № 4. P. 317–324.
17. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I. Major genotype families and epidemic clones of Mycobacterium tuberculosis in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis-HIV coinfection // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 108. – P. 163–168.
18. Perdigão J., Silva C., Maltez F., Machado D., Miranda A., Couto I., et al. Emergence of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis of the Beijing lineage in Portugal and Guinea-Bissau: a snapshot of moving clones by whole-genome sequencing // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1342–1353.
19. Sinkov V., Ogarkov O., Mokrousov I., Bukin Y., Zhdanova S., Heysell S. K. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis Ural family emerging in Eastern Europe // *BMC Genomics.* – 2018. – Vol. 19, №1. – P. 762.
20. Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements // *J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 249, № 1. – P. 1–26.
21. Wang X. H., Ma A. G., Han X. X., Gu X. M., Fu L. P., Li P. G., Li F. Y., Wang Q. Z., Liang H., Katar A., Wang L. J. Correlations between drug resistance of Beijing/W lineage clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and sublineages: a 2009–2013 prospective study in Xinjiang province, China // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1313–1318.
22. Zanini F., Carugati M., Schirotti C., Lapadula G., Lombardi A., Codecasa L., Gori A., Franzetti F. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan // *Infect. Gene. t Evol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 14–19.
7. Díaz Acosta C. C., Russomando G., Candia N., Ritacco V., Vasconcellos SEG, de Berrêdo Pinho Moreira M., et al. Exploring the «Latin American Mediterranean» family and the RDRio lineage in Mycobacterium tuberculosis isolates from Paraguay, Argentina and Venezuela. *BMC Microbiol.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 131.
8. Ejo M., Torrea G., Uwizeye C., Kassa M., Girma Y., Bekele T., et al. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis complex strains from newly diagnosed tuberculosis patients in Northwest Ethiopia reveals a predominance of East-African-Indian and Euro-American lineages. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 103, pp. 72–80.
9. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15 suppl. 1, pp. 66–68.
10. Kulaga S., Behr M., Musana K., Brinkman J., Menzies D., Brassard P., et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Montreal. *CMAJ*, 2002, vol. 167, no. 4, pp. 353–354.
11. Langlois-Klassen D., Senthilselvan A., Chui L., Kunimoto D., Saunders L. D., Menzies D., Long R. Transmission of Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains, Alberta, Canada, 1991–2007. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 701–711.
12. Madamarandawala P. S., Satyanarayana S., Timire C., Yaqoob A., Madegedara D., Magana-Arachchi D.N. Is International Travel an Emerging Issue on Transmission of Beijing Lineage Mycobacterium tuberculosis? *J. Trop. Med.*, 2020, e.2020:9357426.
13. Mendis C., Thevanesam V., Kumara A., Wickramasinghe S., Madegedara D., Gamage C., et al. Insight into genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Kandy, Sri Lanka reveals predominance of the Euro-American lineage. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 87, pp. 84–91.
14. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2015, vol. 4, suppl. 1, pp. 56–57.
15. Mokrousov I., Vyazovaya A., Sinkov V., Gerasimova A., Ioannidis P., Jiao W., et al. Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing 1071-32-cluster. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 21392.
16. Pardini M., Niemann S., Varaine F., Iona E., Meacci F., Orrù G., et al. Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2009, vol. 89, no. 4, pp. 317–324.
17. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I. Major genotype families and epidemic clones of Mycobacterium tuberculosis in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis-HIV coinfection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 163–168.
18. Perdigão J., Silva C., Maltez F., Machado D., Miranda A., Couto I., et al. Emergence of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis of the Beijing lineage in Portugal and Guinea-Bissau: a snapshot of moving clones by whole-genome sequencing. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1342–1353.
19. Sinkov V., Ogarkov O., Mokrousov I., Bukin Y., Zhdanova S., Heysell S. K. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 762.
20. Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J. Intern. Med.*, 2001, vol. 249, no. 1, pp. 1–26.
21. Wang X. H., Ma A. G., Han X. X., Gu X. M., Fu L. P., Li P. G., Li F. Y., Wang Q. Z., Liang H., Katar A., Wang L. J. Correlations between drug resistance of Beijing/W lineage clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and sublineages: a 2009–2013 prospective study in Xinjiang province, China. *Med. Sci. Monit.*, 2015, vol. 21, pp. 1313–1318.
22. Zanini F., Carugati M., Schirotti C., Lapadula G., Lombardi A., Codecasa L., Gori A., Franzetti F. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan. *Infect. Gene. t Evol.*, 2014, vol. 25, pp. 14–19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (499) 785-90-91

**Андреевская Софья Николаевна**

Кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии  
E-mail: andsofia@mail.ru

**Ларионова Елена Евгеньевна**

Кандидат биологических наук, заведующая лабораторией  
микробиологической диагностики туберкулеза отдела  
микробиологии  
E-mail: larionova\_lena@mail.ru

**Киселева Екатерина Андреевна**

Лаборант-исследователь отдела микробиологии  
E-mail: ekaterinka\_kiseleva@mail.ru

**Черноусова Лариса Николаевна**

Доктор биологических наук, профессор, заведующая  
лабораторией молекулярно-генетических методов  
исследования отдела микробиологии  
E-mail: lchernousova@mail.ru

**Эргешов Атаджан Эргешович**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор, директор, профессор кафедры фтизиатрии  
и пульмонологии ФГБУ ВО «Московский Государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ  
Тел.: +7 (499) 785-90-91  
E-mail: cniit@ctri.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis  
Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564  
Phone: +7 (499) 785-90-91

**Sophya N. Andreevskaya**

Candidate of Medical Sciences,  
Leading Researcher of Microbiology Department  
Email: andsofia@mail.ru

**Elena E. Larionova**

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory  
for Microbiological Diagnostics of Tuberculosis,  
Microbiology Department  
Email: larionova\_lena@mail.ru

**Ekaterina A. Kiseleva**

Laboratory Researcher of Microbiology Department  
Email: ekaterinka\_kiseleva@mail.ru

**Larisa N. Chernousova**

Doctor of Biological Sciences, Professor,  
Head of Laboratory of Molecular Genetic Research,  
Department of Microbiology  
Email: lchernousova@mail.ru

**Atadzhan E. Ergeshov**

Correspondent Member of RAS,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,  
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department,  
A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine  
and Dentistry  
Phone: +7 (499) 785-90-91  
Email: cniit@ctri.ru

Поступила 15.02.2023

Submitted as of 15.02.2023



## Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом

И. А. БУРМИСТРОВА<sup>1,2</sup>, О. В. ЛОВАЧЕВА<sup>1</sup>, А. Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>, И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный 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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить частоту рецидивов за двухлетний период после успешного завершения химиотерапии у больных с изониазид-резистентным туберкулезом (Hr ТБ), определить факторы риска развития рецидивов в данной когорте.

**Материалы и методы.** Ретроспективно изучены медицинские документы 1860 больных Hr ТБ, начавших лечение в 2015 году в противотуберкулезных стационарах 18 регионов РФ. Из них успешно завершили полный курс химиотерапии 1271 (68,3±1,08%) пациент, которые были распределены в две группы в зависимости от наличия/отсутствия рецидива в последующие два года.

**Результаты.** Рецидив туберкулеза наблюдался у 131/1271 (10,31%; ДИ 8,75–12,10%) (группа «Р+») пациентов, у остальных 1140 (группа «Р–») – рецидива не было. Для групп «Р+» и «Р–» анализировался первый эпизод заболевания (ПЭЗ), для группы «Р+» еще и эпизод выявления рецидива заболевания (ВРЗ). К факторам риска развития рецидива отнесены следующие показатели, имевшиеся у пациентов на момент ПЭЗ: отсутствие работы в трудоспособном возрасте (ОШ=1,98; 95%ДИ [1,36–2,88]), наличие сахарного диабета или хронического алкоголизма (ОШ=3,93; 95%ДИ [2,13–7,26%] и ОШ=2,25; 95%ДИ [1,02–5,01]), распад легочной ткани ОШ=2,01; 95%ДИ [1,31–3,07]; ЛУ МБТ (H+Ag+Fq) (ОШ=7,26; 95%ДИ [3,90–10,62]).

При ВРЗ из 131 пациента группы «Р+» бактериовыделение было зафиксировано только у 117 (89,3%), у 41/131 (31,3%) пациента развилась другая клиническая форма туберкулеза, чем при ПЭЗ, и у 12/41 (29,3%) или 12/131 (9,2%) она была более тяжелой. У 44/117 (37,6%) уже наблюдалась устойчивость МБТ к рифампицину, то есть формирование МЛУ МБТ произошло до выявления рецидива.

**Ключевые слова:** туберкулез, устойчивость к изониазиду, рецидив.

**Для цитирования:** Бурмистрова И. А., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 37–43. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-37-43>

## Relapse of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Resistance to Isoniazid

I. A. BURMISTROVA<sup>1,2</sup>, O. V. LOVACHEVA<sup>1</sup>, A. G. SAMOYLOVA<sup>1</sup>, I. A. VASILYEVA<sup>1,2</sup>

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

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

ABSTRACT

**The objective:** to study the incidence of relapses over a two-year period after successful completion of chemotherapy in patients with isoniazid-resistant tuberculosis (Hr TB), to determine the risk factors for relapses in this cohort.

**Subjects and Methods.** The medical records of 1860 Hr-TB patients who started treatment in 2015 in TB hospitals in 18 regions of the Russian Federation were retrospectively studied. Of these, 1271 (68.3 ± 1.08%) patients successfully completed a full course of chemotherapy, which were divided into two groups depending on the presence/absence of relapse in the next two years.

**Results.** Tuberculosis relapse was observed in 131/1271 (10.31%; CI 8,75–12,10%) (R+ Group) patients, the remaining 1140 patients (R– Group) developed no relapse. For R+ and R– Groups, the first episode of the disease (FED) was analyzed, for R+ Group, the episode of the disease recurrence detection (DRD) was also analyzed. The risk factors for relapse development include the following parameters that were available in patients during first episode of the disease: unemployment at working age (OR=1,98; 95% CI [1,36–2,88]), diabetes mellitus or chronic alcohol addiction (OR=3,93; 95% CI [2,13–7,26%] and OR=2,25; 95% CI [1,02–5,01]), lung tissue decay OR=2,01; 95% CI [1,31–3,07], and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis (H+Ag+Fq) (OR=7,26; 95% CI [3,90–10,62]).

With the disease recurrence detection, out of 131 patients of R+ Group, the positive results of the sputum test was recorded only in 117 (89,3%) patients, 41/131 (31,3%) patients developed a different clinical form of tuberculosis versus the first episode of the disease, and in 12/41 (29,3%) or 12/131 (9,2%) patients, the disease was more severe. 44/117 (37,6%) patients had been already resistant to rifampicin. It means they had developed MDR TB before the relapse was detected.

**Key words:** tuberculosis, isoniazid resistance, relapse.

**For citations:** Burmistrova I. A., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A. Relapse of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Resistance to Isoniazid. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 37–43 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-37-43>

Для корреспонденции:  
Бурмистрова Ирина Александровна  
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru

Correspondence:  
Irina A. Burmistrova  
Email: dr.burmistrova@mail.ru

## Введение

Во фтизиатрии одним из основных направлений является лечение туберкулеза лёгких (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – устойчивостью как минимум к рифампицину и изониазиду. При сохранении у *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) чувствительности к рифампицину при устойчивости к изониазиду туберкулез классифицируется как изониазид (Н) – резистентный (r) (Нг-ТБ) и считается менее серьезным препятствием к успешному излечению, чем МЛУ ТБ и рифампицин – резистентный (Rr) ТБ. Но Нг-ТБ в комплексе с резистентностью к нескольким другим противотуберкулезным препаратам (ПТП) значительно осложняет процесс лечения и ухудшает прогноз заболевания [1,8]. По данным ВОЗ распространенность Нг-ТБ составляет от 5 до 11% всех впервые выявленных случаев ТБ в зависимости от региона [3]. Устойчивость к изониазиду МБТ повышает риск формирования МЛУ ТБ [4, 5].

Частота рецидивов ТБ является одним из показателей напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу [3, 6]. Рецидивы протекают значительно тяжелее впервые выявленных случаев, чаще переходят в хроническое течение с инвалидизацией, имеют более высокую смертность [6, 7]. По данным ЦНИИОИЗ в 2021 году в РФ всего зарегистрировано 9782 случаев рецидива туберкулеза [2]. Сведения о распространенности рецидивов у пациентов с Нг-ТБ в РФ нам найти не удалось.

## Цель исследования

Изучить частоту рецидивов за двухлетний период после успешного завершения химиотерапии у больных Нг-ТБ, определить факторы риска развития рецидивов в данной когорте.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение медицинской документации в когорте из 1860 больных Нг-ТБ, начавших лечение в 2015 году в противотуберкулезных стационарах 18 регионов РФ. Из них успешно завершил полный курс химиотерапии 1271 пациент (68,3±1,08%).

Эти пациенты были распределены в две группы: группа «Р+» – 131 пациент с впервые выявленным Нг-ТБ, успешно излеченные, но имевшие рецидив в последующие два года после перевода в III группу диспансерного наблюдения (ГДН); группа «Р–» – 1140 пациентов с впервые выявленным Нг-ТБ, успешно излеченные и не имевшие рецидива в последующие два года после перевода в III ГДН. Так как в группе «Р+» пациенты имели два дебюта заболевания, то у них различали первый эпизод заболевания (ПЭЗ) – когда туберкулез был

выявлен впервые, и момент выявления рецидива заболевания (ВРЗ).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Статистическая значимость различий ( $p$ ) в группах (дискретных количественных показателей наличия/отсутствия признака в группе) определялась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При частоте признака менее 10 использовали поправку Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , и если это было так, то для количественной оценки фактора риска появления событий рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95-процентным доверительным интервалом [95%ДИ]. Предикторной значимостью обладали факторы, у которых величина ОШ была больше 1,0. Для определения биномиальных доверительных интервалов использовали метод Вилсона.

## Результаты исследования

Из 1271 больных Нг-ТБ, успешно завершивших лечение, у 131 (10,31%; ДИ 8,75–12,10%) был зарегистрирован рецидив ТБ (группа «Р+») в последующие два года, а у 1140 (ДИ 87, 90–91,25%) пациентов рецидива не было (группа «Р–»).

Мужчин в группе «Р+» было 100/131 (76,3%), в группе «Р–» – 843/1140 (73,9%)  $p \geq 0,05$ ; женщин в группе «Р+» – 31/131 (23,7%), в группе «Р–» – 297/1140 (26,1%),  $p \geq 0,05$ , то есть статистически значимых различий по гендерному составу между группами не выявлено.

При анализе социальной структуры (табл. 1) установлено, что доля неработающих лиц трудоспособного возраста была статистически значимо выше в группе «Р+» (ПЭЗ) по сравнению с группой «Р–» – 82/131 (62,6%) и 522/1140 (45,8%) ( $p < 0,05$ ), ОШ=1,98; 95%ДИ [1,36–2,88]. Так как группа «неработающих трудоспособного возраста» у мужчин формируется в основном из лиц ведущих асоциальный образ жизни, то, вероятно, именно это стало

**Таблица 1. Социальная структура пациентов по группам на момент заболевания туберкулезом (для группы «Р+» – первый эпизод заболевания)**

*Table 1. The social structure of patients by groups when they developed tuberculosis (for R+ Group – the first episode of the disease)*

Социальный статус	Число пациентов				$P\chi^2$
	группа «Р+» $n=131$		группа «Р–» $n=1140$		
	абс.	%	абс.	%	
Имеющие работу (трудоспособный возраст)	36*	27,5	476*	41,7	<0,05
Неработающие трудоспособного возраста	82*	62,6	522*	45,8	<0,05
Учащиеся	1	0,8	27	2,4	$\geq 0,05$
Пенсионеры	12	9,2	115	10,1	$\geq 0,05$

фактором, положительно влияющим на формирование рецидива туберкулеза.

Большинство пациентов в группе «Р-» и в группе «Р+» (ПЭЗ) были выявлены при периодическом медицинском осмотре – 676/1140 (59,3%) и 84/131 (64,1%)  $p>0,05$ . При обращении с жалобами было выявлено 464/1140 (40,7%) и 47/131 (35,9%)  $p>0,05$  соответственно.

Хроническую сопутствующую патологию имели в группах «Р+» – 80/131 (61,1%), в «Р-» – 555/1140 (48,7%)  $p<0,05$  пациентов. В структуре регистрировались следующие хронические заболевания: органов дыхания, кровообращения, пищеварения, эндокринной системы, а также хронический алкоголизм, вирусные гепатиты, иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ-инфекцию. В качестве факторов риска исследовали ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет и хронический алкоголизм.

В группе «Р+» ВИЧ-инфекция наблюдалась у 20/131 (15,3%) пациентов, у пациентов в группе «Р-» – 166/1140 (14,7%),  $p>0,05$ .

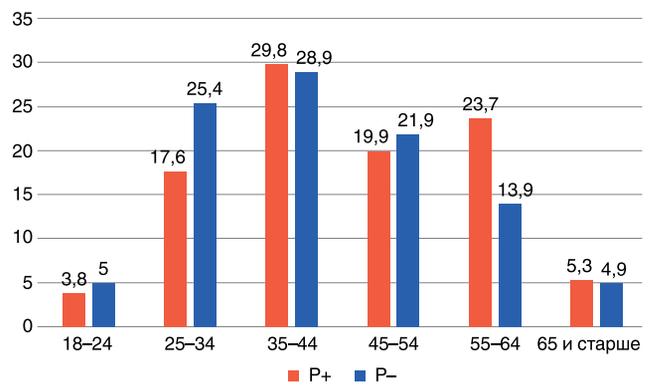
Сахарный диабет в группе «Р+» был у 16/131 (12,2%) пациентов, в группе «Р-» – 39/1140 (3,4%), ( $p<0,05$ ) ОШ= 3,93; 95%ДИ [2,13–7,26%]. Хронический алкоголизм в группе «Р+» был у 8/131 (6,1%) пациентов, в группе «Р-» – 32/1140 (2,8%),  $p<0,05$ ; ОШ=2,25; 95%ДИ [1,02–5,01]. Согласно представленным данным, ВИЧ-инфекция одинаково часто встречалась в группах. Сахарный диабет и хронический алкоголизм статистически значимо преобладали в группе «Р+» и увеличивали шансы возникновения рецидива. При этом не было случаев сочетания алкоголизма и сахарного диабета, то есть их влияние независимо.

Анализ возрастного состава (рис. 1) показал, что наибольшей по численности оказалась возрастная группа 35–44 года, как у больных группы «Р+» – 29,8%, так и в группе «Р-» – 28,9% ( $p>0,05$ ). Минимальное число пациентов в группе «Р+» имело возраст 18–24 года – 3,8%, а в группе «Р-» – 65 лет и старше – 4,9%. Однако количество пациентов в возрасте 25–34 лет статистически значимо чаще наблюдается в группе «Р-» – 25,4%, по сравнению с группой «Р+» – 17,6% ( $p<0,05$ ), тогда как в группе «Р+» статистически значимо чаще – 23,7% встречается возраст 55–64 года, чем в группе «Р-» – 13,9% ( $p<0,05$ ). Следовательно, в группе «Р+» значимо чаще встречаются пациенты старшего возраста (55–64 лет) и реже пациенты (25–34 лет)  $p<0,05$ .

По клиническим формам ТБ легких (табл. 2) не было статистически значимой разницы по их частоте в группах при выявлении туберкулеза.

Среди больных группы «Р+» (при ПЭЗ) доля бактериовыделителей (по методу посева) составляла 117/131 (89,3%) и была незначимо выше, чем среди «Р-» – 997/1140 (85,7%), ( $p>0,05$ ).

Доля пациентов с распадом легочной ткани (101/131 (77,1%)) в группе «Р+» (ПЭЗ) значимо



**Рис. 1.** Распределение пациентов разных возрастов в группах «Р+» и «Р-» (ось абсцисс – возраст, ось ординат – частота в %)

**Fig. 1.** Distribution of patients of different ages in R+ and R- Groups (abscissa axis – age, ordinate axis – frequency in %)

выше, чем в группе «Р-» 714/1140 (62,6%),  $p<0,05$ , и повышает частоту рецидивов ОШ=2,01; 95%ДИ [1,31–3,07].

Проанализирована частота лекарственной устойчивости при ПЭЗ в группах «Р+» и «Р-». Установлено, что сочетание ЛУ МБТ (Н+Ag+Fq) при ПЭЗ является неблагоприятным (19/131(14,5%) и 26/1140 (2,4%)  $p<0,01$ ) и повышает частоту рецидива – ОШ 7,26; 95%ДИ [3,90–10,62].

Далее у больных группы «Р+» проанализировано нарастание лекарственной устойчивости МБТ при сравнении ПЭЗ и при ВРЗ. В структуре клинических форм (табл. 3) при ПЭЗ и ВРЗ преобладали инфильтративный – 73 (55,7%) пациента и 71 (54,1%), соответственно; диссеминированный туберкулез легких – 40 (30,5%) пациентов и 34 (26,0%) соответственно. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких достоверно чаще регистрировался у пациентов при ВРЗ (15 пациентов – 11,5%) в отличие от ПЭЗ (7 пациентов – 5,4%)  $p<0,05$ .

**Таблица 2.** Распределение по клиническим формам туберкулеза пациентов в группах при выявлении туберкулеза (для группы «Р+» – при ПЭЗ)

**Table 2.** Distribution by clinical forms of tuberculosis of patients with the detection of tuberculosis (for R+ Group with the first episode of the disease)

Клинические формы	Число пациентов			
	группа «Р+» n=131		группа «Р-» n=1140	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтративная	73	55,7	682	59,8
Диссеминированная	40	30,5	319	28,0
Очаговая	4	3,1	48	4,2
Фиброзно-кавернозная	7	5,4	35	3,1
Туберкулема	5	3,8	27	2,4
Казеозная пневмония	2	1,5	29	2,5

**Таблица 3. Клинические формы туберкулеза органов дыхания в группе «Р+» при ПЭЗ и ВРЗ**

*Table 3. Clinical forms of respiratory tuberculosis in R+ Group with the first episode of the disease and disease recurrence detection*

Клиническая форма туберкулеза	Число пациентов, группа «Р+»			
	ПЭЗ		ВРЗ	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтративный	73	55,7	71	54,1
Диссеминированный	40	30,5	34	26,0
Фиброзно-кавернозный	7*	5,3	15*	11,5
Туберкулема	5	3,8	4	3,1
Очаговый	4	3,1	7	5,3
Казеозная пневмония	2	1,5	0	0
Всего	131	100	131	100

*Примечание: \* –  $p < 0,05$  различие между группами статистически значимо, метод  $\chi^2$  Пирсона.*

При детальном изучении клинических форм установлено, что из 73 пациентов с инфильтративным туберкулезом при ПЭЗ у 3 (4,1%) пациентов при ВРЗ выявлена более тяжелая фиброзно-кавернозная форма. Из 40 пациентов с диссеминированным туберкулезом при ПЭЗ также у 3 (7,5%) пациентов при ВРЗ выявлена более тяжелая фиброзно-кавернозная форма. Из 7 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом при ПЭЗ у всех 7 (100%)

больных при ВРЗ зарегистрирована та же форма. Из 2 пациентов с казеозной пневмонией при ПЭЗ у обоих при ВРЗ зарегистрирован фиброзно-кавернозный туберкулез (табл. 4). Таким образом, продемонстрировано, что при рецидиве заболевания у 41/131 (31,3%) пациента развилась другая клиническая форма туберкулеза, чем при ПЭЗ, и у 12/41 (29,3%) или 12/131 (9,2%) она была более тяжелой (если условно принять, что инфильтративная и диссеминированная формы примерно одинаковы по тяжести течения).

Был проведен тщательный анализ медицинской документации у 7 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом в группе «Р+». Установлено, что при ПЭЗ по завершении полного курса химиотерапии у всех 7 пациентов было достигнуто прекращение бактериовыделения (по методу посева мокроты на плотные питательные среды), однако у всех сохранялись полостные образования в легких. Учитывая это, необходимо тщательное дифференцирование прогрессирования и рецидива туберкулеза.

Для оценки нарастания спектра лекарственной устойчивости возбудителя были проанализированы в динамике результаты ТЛЧ МБТ у больных при ПЭЗ и при ВРЗ.

В группе «Р+» на момент ПЭЗ лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и лекарственная чувствительность к рифампицину была известна

**Таблица 4. Изменение клинических форм туберкулеза легких у пациентов группы «Р+» при ВРЗ**

*Table 4. Changes in the clinical forms of pulmonary tuberculosis in patients of R+ Group with FED*

Клиническая форма при ПЭЗ	При ВРЗ		
	Клиническая форма	абс.	%
Инфильтративная, n=73	Та же – инфильтративная	56	76,7
	Другая:	17	23,3
	диссеминированная	8	11,0
	очаговая	4	5,5
	фиброзно-кавернозная	3	4,1
	туберкулема	2	2,7
Диссеминированная, n=40	Та же – диссеминированная	24	60,0
	Другая:	16	40
	инфильтративная	11	27,5
	очаговая	2	5,0
	фиброзно-кавернозная	3	7,5
Туберкулема, n=5	Та же – туберкулема	2	40,0
	Другая:	3	60,0
	инфильтративная	3	60
Очаговая, n=4	Та же – очаговая	1	25,0
	Другая:	3	75,0
	инфильтративная	1	25,0
	диссеминированная	2	50,0
Фиброзно-кавернозная, n=7	Та же – фиброзно-кавернозная	7	100,0
	Другая:	0	0
Казеозная пневмония, n=2	Та же – казеозная пневмония	0	0
	Другая:	2	100,0
	Фиброзно-кавернозная	2	100,0

для всех пациентов (100%), по остальным препаратам имелись лишь частичные сведения. Наиболее часто регистрировались культуры МБТ, устойчивые к стрептомицину – у 65/111 (58,6%) пациентов. Устойчивость к аминогликозидам отмечалась у 15/74 (20,3%) пациентов, а к фторхинолонам – у 11/71 (15,5%) пациентов.

При ВРЗ из 131 пациента группы «Р+» бактериовыделение было зафиксировано только у 117 (89,3%). У 44/117 (37,6%; 95% ДИ [29,08–46,54]) уже наблюдалась устойчивость МБТ к рифампицину, то есть формирование МЛУ МБТ произошло до выявления рецидива (табл. 5).

**Таблица 5. Частота лекарственной устойчивости МБТ к различным ПТП при ВРЗ**

**Table 5. The frequency of *M. tuberculosis* drug resistance to various anti-TB drugs in DRD**

ПТП	Число пациентов с известными данными ЛЧ культуры МБТ	Пациенты с выявленной ЛУ культуры МБТ		
		абс	%	95%ДИ
H	117	117	100,0	99,18–99,18
R	117	44	37,6	29,08–46,54
E	114	48	42,1	33,23–51,25
S	111	65	58,6	49,3–67,52
Eto	71	33	46,5	35,08–58,07
Ag	74	15	20,3	11,96–30,12
Fq	71	11	15,5	8,08–24,76

*Примечание: H – изониазид, R – рифампицин E – этамбутол S – стрептомицин, Eto – этионамид, Ag – аминогликозиды, Fq – фторхинолоны.*

Спектр лекарственной устойчивости при ВРЗ и при ПЭЗ у пациентов группы «Р+» представлен в табл. 6. Ведущее место в обоих эпизодах занимала полирезистентность МБТ – у 65 (55,6%) пациентов и у 111 (84,7%) пациентов соответственно, монорезистентность МБТ отмечалась у небольшого числа пациентов – у 8 (6,8%) и у 20 (15,3%) соответственно. МЛУ МБТ при ВРЗ составила – 44 (37,6%).

### Заключение

Среди 1271 пациента с Нг-ТБ, успешно завершившего полный курс химиотерапии, рецидив туберкулеза в течении двух последующих лет наблюдался у 131 (10,31%; ДИ 8,75–12,10%) (группа «Р+»). У остальных 1140 пациентов рецидива не было (группа «Р–»). При выявлении туберкуле-

за (ПЭЗ) статистически значимых различий между группами по гендерному составу не выявлено. Но в группе «Р+» чаще, чем в группе «Р–», были пациенты старшего возраста (55–64 лет) ( $p<0,05$ ) и реже – пациенты (25–34 лет) ( $p<0,05$ ). Доля неработающих лиц трудоспособного возраста была статистически значимо выше в группе «Р+» по сравнению с группой «Р–» – 82/131 (62,6%) и 522/1140 (45,8%) ( $p<0,05$ ), что отнесено к факторам риска ОШ=1,98; 95%ДИ [1,36–2,88]. Сахарный диабет и хронический алкоголизм статистически значимо преобладали в группе «Р+» и увеличивали шансы возникновения рецидива – (ОШ=3,93; 95%ДИ [2,13–7,26%] и ОШ=2,25; 95%ДИ [1,02–5,01]. Распад легочной ткани в группе «Р+» был зарегистрирован у 101/131 (77,1%) пациента, что значимо выше, чем в группе «Р–» 714/1140 (62,6%) ( $p<0,05$ ), и повышал частоту рецидивов ОШ=2,01; 95%ДИ [1,31–3,07]. Установлено также, что ЛУ МБТ (H+Ag+Fq) при ПЭЗ является неблагоприятным фактором и повышает частоту рецидивов – ОШ 7,26; 95%ДИ [3,90–10,62]. К факторам риска развития рецидива не относились: наличие ВИЧ-инфекции и бактериовыделение (по методу посева) при выявлении туберкулеза.

При ВРЗ в группе «Р+» бактериовыделение было зафиксировано только у 117/131 (89,3%). У 44/117 (37,6%; 95% ДИ [29,08–46,54]) уже наблюдалась устойчивость МБТ к рифампицину, то есть формирование МЛУ МБТ произошло до выявления рецидива. У 41/131 (31,3%) пациента развилась другая клиническая форма туберкулеза, чем при ПЭЗ, и у 12/41 (29,3%) или 12/131 (9,2%) она была более тяжелой (если условно принять, что инфильтративная и диссеминированная формы примерно одинаковы по тяжести течения).

**Таблица 6. Спектр лекарственной устойчивости микобактерий в группе «Р+»**

**Table 6. The spectrum of drug resistance of mycobacteria in R+ Group**

Всего с ЛУ	Характер ЛУ МБТ				
			моно-резистентность	поли-резистентность	МЛУ
ПЭЗ	абс.	1131	20	111	–
	%	1100	15,3	84,7	–
	95%ДИ		9,65–21,9	78,1–90,35	–
ВРЗ	абс.	117	8	65	44
	%	100	6,8	55,6	37,6
	95%ДИ		3–12,09	52,58–58,62	29,08–46,54

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

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 46–51. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>
2. Васильева И. А., Стерликов С. А., Тестов В. В., Михайлова Ю. В., Обухова О. В., Пономарев С. Б., Кудлай Д. А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2020–2021 гг. Статистические материалы. – Москва 2022. – 64 с.
3. Коломиец В. М. Рецидивы туберкулеза органов дыхания: особенности развития и реабилитации вторичного туберкулеза. – СПб., 2014. – 263 с.
4. Кулижская А. И., Гурьева Т. И., Никишова Е. И., Елисеев П. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 13–17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>
5. Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 53–60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>
6. Плиева С. Л. Прогнозирование рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях // Автореферат дис. канд. мед. наук. М. – 2017.
7. Рукосуева О. В. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области // Автореферат дис. канд. мед. наук. М. – 2010.
8. Gegia M., Winters N., Benedetti A., et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 223–234.
9. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7)
1. Burmistrova I. A., Vaniev E. V., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Vasilyeva I. A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>
2. Vasilyeva I. A., Sterlikov S. A., Testov V. V., Mikhaylova Yu. V., Obukhova O. V., Ponomarev S. B., Kudlay D. A. *Otrasleyve i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2020–2021 gg. Statisticheskiye Materialy*. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2020–2021. Statistic materials]. Moscow, 2022, 64 p.
3. Kolomiets V. M. *Retsidivy tuberkuleza organov dykhaniya (osobennosti razvitiya i reabilitatsii vtorichnogo tuberkuleza)*. [Relapses of respiratory tuberculosis: features of the development and rehabilitation of secondary tuberculosis]. St. Petersburg, 2014, 263 p.
4. Kulizhskaya A. I., Guryeva T. I., Nikishova E. I., Eliseev P. I., Perkhin D. V., Maryandyshv A. O. Is a 6-month treatment for isoniazid-resistant tuberculosis effective? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 2, pp. 13–17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>
5. Mozhokina G. N., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A. Prospects for expanding drug therapy for multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 53–60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60>
6. Plieva S. L. *Prognozirovaniye retsidivov tuberkuleza organov dykhaniya v sovremennykh usloviyakh. Avtoref. dis. kand. med. nauk*. [Prediction of relapses of respiratory tuberculosis in modern conditions. Synopsis of Cand. Diss.]. M. 2017.
7. Rukosueva O. V. *Prichiny retsidivov u bolnykh tuberkulezom legkikh v Ivanovskoy oblasti. Avtoref. dis. kand. med. nauk*. [Causes of relapses in patients with pulmonary tuberculosis in the Ivanovo region. Synopsis of Cand. Diss.]. M. 2010.
8. Gegia M., Winters N., Benedetti A., et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 223–234.
9. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр фтизиопульмонологии  
и инфекционных заболеваний» МЗ РФ  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4  
Тел.: +7 (495) 681-11-66

National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,  
Russian Ministry of Health  
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 681-11-66

**Бурмистрова Ирина Александровна**  
Врач-фтизиатр,  
ассистент кафедры фтизиатрии  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ  
E-mail: dr.burmistrova@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-9498-0915

**Irina A. Burmistrova**  
Phthiologist, Assistant of Phthiology Department,  
Pirogov Russian National Research Medical University,  
Russian Ministry of Health  
Email: dr.burmistrova@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-9498-0915

**Ловачева Ольга Викторовна**  
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
научного отдела дифференциальной диагностики  
и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций  
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-3091-467

**Olga V. Lovacheva**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of  
Department for Differential Diagnostics and Treatment of  
Tuberculosis and Concurrent Infections.  
Email: olga.lovacheva@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-3091-467

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**  
Д.м.н., первый заместитель директора  
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-6596-9777

**Anastasiya G. Samoylova**  
Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director  
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-6596-9777

***Васильева Ирина Анатольевна***

*Д.м.н., профессор, директор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ  
E-mail: vasil39@list.ru  
ORCID: 0000-0002-0637-7955*

***Irina A. Vasilyeva***

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head  
of Phthisiology Department. Pirogov Russian National  
Research Medical University, Russian Ministry of Health  
Email: vasil39@list.ru  
ORCID: 0000-0002-0637-7955*

Поступила 15.01.2023

Submitted as of 15.01.2023



## Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде

Т. В. ГЛУШКОВА, И. В. ЛЕЩЕНКО, С. Н. СКОРНЯКОВ, А. В. САВЕЛЬЕВ

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить функциональные и рентгенологические данные респираторной системы у пациентов с нарушениями ДСЛ в постковидном периоде.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных и рентгенологических данных у пациентов, разделенных на две группы по уровню снижения диффузионной способности легких (ДСЛ), измеренной по монооксиду углерода (Dlco) через 180 (135–196) дней от появления острых симптомов COVID-19: 1-я группа – пациенты с уровнем Dlco 80–60%, 2-я группа – Dlco менее 60%. Исследование функции легких выполняли методами спирометрии, бодиплетизмографии и исследованием уровня Dlco. Проанализированы данные КТ пациентов, выполненные в остром периоде COVID-19 через 93 (89–103) дня и 180 (135–196) дней от появления острых симптомов.

**Результаты.** Пациенты 2-й группы статистически значимо чаще переносили тяжелую форму COVID-19, нуждались в проведении высокопоточной кислородотерапии (ВПО) и пребывали в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): 13/20 (65%), 11/20 (55%), 10/20 (50%), против 8/24 (33,3%), 2/24 (8,3%) и 3/24 (13,5%) у пациентов 1-й группы соответственно. Уровень Dlco (%) через 93 (89–103) дня и 180 (135–196) дней в 1-й и 2-й группе составил 66 (64–71) и 71 (67–73) против 45 (41–53) и 51 (47–58) соответственно ( $p < 0,05$ ). Сотовая перестройка легких при КТ ОГК выявлена только у пациентов 2-й группы – по 16,7% на 93 (89–103) и 180 (135–196) дни наблюдения соответственно.

**Заключение.** Тяжелая форма перенесенной COVID-19, пребывание в ОРИТ и дополнительная кислородная поддержка – факторы, указывающие на неблагоприятное функциональное состояние респираторной системы и наличие необратимых изменений в легочной ткани в постковидном периоде.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, диффузионная способность легких, постковидный период, компьютерная томография.

**Для цитирования:** Глушкова Т. В., Лещенко И. В., Скорняков С. Н., Савельев А. В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 44–51. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-44-51>

## Functional and Radiological Assessment of the Respiratory System in Patients with Impaired Lung Diffusion Capacity in the Post-COVID Period

T. V. GLUSHKOVA, I. V. LESCHENKO, S. N. SKORNYAKOV, A. V. SAVELYEV

Ural Phthiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate functional and radiological data of the respiratory system assessment in patients with impaired lung diffusion capacity in the post-COVID period.

**Subjects and Methods.** Clinical, functional and radiological data were analyzed and compared in the patients divided into two groups according to the degree of lung diffusion capacity (LDC) impairment measured by carbon monoxide (Dlco) after 180 (135–196) days from the onset of acute symptoms of COVID-19: Group 1 included patients with Dlco of 80–60%, and Group 2 included patients with Dlco less than 60%. The lung functions were assessed by spirometry, body plethysmography and the Dlco level measurement. The data of CT scans of patients performed in the acute period of COVID-19, after 93 (89–103) days and 180 (135–196) days from the onset of acute symptoms were analyzed.

**Results.** The patients of Group 2 developed a severe form of COVID-19 statistically significantly more often, they required high-flow oxygen therapy (HFO) and stayed in the intensive care unit (ICU): 13/20 (65%), 11/20 (55%), 10/20 (50%) versus 8/24 (33,3%), 2/24 (8,3%) and 3/24 (13,5%) in the patients of Group 2, respectively. The level of Dlco (%) after 93 (89–103) days and 180 (135–196) days in Groups 1 and 2 made 66 (64–71) and 71 (67–73) versus 45 (41–53) and 51 (47–58), respectively ( $p < 0,05$ ). Honeycombing changes in the lungs were detected by chest CT only in the patients of Group 2 – 16.7% on 93 (89–103) and 180 (135–196) days of observation, respectively.

**Conclusion.** A severe form of COVID-19, stay in the ICU and additional oxygen support are the factors indicating an unfavorable functional state of the respiratory system and presence of irreversible changes in the lung tissue in the post-COVID period.

**Key words:** a novel coronavirus infection, lung diffusion capacity, post-COVID period, computed tomography.

**For citations:** Glushkova T. V., Leschenko I. V., Skorniyakov S. N., Savelyev A. V. Functional and Radiological Assessment of the Respiratory System in Patients with Impaired Lung Diffusion Capacity in the Post-COVID Period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 44–51 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-44-51>

Для корреспонденции:

Глушкова Татьяна Валерьевна  
E-mail: pulmonology@inbox.ru

Correspondence:

Tatiana V. Glushkova  
Email: pulmonology@inbox.ru

## Введение

Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в остром периоде оказывает влияние на исход заболевания [5, 17]. Годовое наблюдение пациентов, завершивших стационарное лечение COVID-19, демонстрирует сохраняющиеся патологические изменения в легочной ткани по данным КТ ОГК, а также снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) через 6 и 12 месяцев [13].

Цель исследования: оценить функциональные и рентгенологические данные респираторной системы у пациентов с нарушениями ДСЛ в постковидном периоде.

## Материалы и методы

Ретроспективное продольное когортное исследование проводилось с июля 2021 года по апрель 2022 года в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии – филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава РФ.

Критерии включения:

- взрослые лица, перенесшие подтвержденную методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19 через 180 (135–196) дней от появления первых симптомов заболевания;
- поражение легочной ткани по результатам КТ ОГК;
- зарегистрированное нарушение ДСЛ в постковидном периоде;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- сопутствующие хронические заболевания респираторной системы в анамнезе или их выявление на момент осмотра;
- хронические заболевания со стороны других органов и систем в стадии обострения.

Представленная работа одобрена на заседании локального этического комитета (протокол № 202/1 от 06.07.2021 г.).

Обследовано 63 пациента, клинические сведения о перенесенной COVID-19 получены на основании выписных эпикризов стационарного лечения в инфекционном госпитале. При проведении настоящего исследования учитывали тяжесть COVID-19, факт пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также вид проведенной кислородной поддержки.

Функциональное исследование респираторной системы при включении в настоящее исследование выполняли на аппарате Master Screen Body Jaeger (*Viasys Healthcare*, Германия) в соответствии с установленными национальными и международными

требованиями [2, 6]. Определяли: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ, общую емкость легких (ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ОЕЛ/ООЛ. ДСЛ исследовали путем измерения уровня коэффициента переноса для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха (Dlco), а также вычисляли отношение Dlco к альвеолярному объему (Dlco/VA).

Объем поражения легких во время COVID-19, согласно принятой адаптированной «эмпирической» визуальной шкале [1], при КТ 1-2 составил 35 (25–45)%, при КТ 3-4 – 75 (62–75)% соответственно. Рентгенологическая картина в легких классифицирована согласно терминологии, отраженной в глоссарии Общества Флейшнера [7].

В зависимости от величины падения Dlco на 180 (135–196) день пациенты распределены на две группы. Пациенты с Dlco 80–60% от расчетной должной величины (дв) отнесены к 1 группе ( $n=24$ ), с нарушением Dlco менее 60% – к 2 группе ( $n=20$ ).

Для выявления факторов риска развития нарушения ДСЛ в постковидном периоде проведен ретроспективный анализ функциональных и рентгенологических данных на 93 (89–103) и 180 (135–196) дни от первых симптомов COVID-19 в 1 и 2 группах пациентов.

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 2.8.8. Количественные показатели оценивали на предмет нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения результаты представлены в виде медианы (Me) с указанием верхнего и нижнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные выражали в абсолютных значениях (абс.) и процентных долях (%). Сравнение двух групп выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни, критерия Хи-квадрат Пирсона и одностороннего точного критерия Фишера. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

Результаты и обсуждение. Сравнительная клиническая и демографическая характеристика пациентов 1 и 2 групп дана в табл. 1.

Средний возраст пациентов в 1 и 2 группах составил 62 (58–66) и 64 (58–72) лет соответственно. В обеих группах преобладали женщины. Установлено, что длительность стационарного этапа лечения COVID-19 значимо дольше во 2 группе по сравнению с 1 группой (30 (15–40) дней и 16 (14–18) дней соответственно ( $p=0,007$ )). Полученные различия между группами по тяжести перенесенного заболевания, по факту пребывания в ОРИТ и частоте проведения высокопоточной кислородотерапии

**Таблица 1. Сравнительная клиническая и демографическая характеристика пациентов по группам**

**Table 1. Comparative clinical and demographic characteristics of patients by groups**

Показатель	Dlco 80–60% дв 1 группа, (n=24)	Dlco менее 60% дв, 2 группа, (n=20)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Женщины	17 (70,8)	14 (70,0)	
Мужчины	7 (29,2)	6 (30,0)	
Анамнез			
Курение в настоящем	5 (20,8)	2 (10,0)	
Курение в прошлом	2 (8,3)	5 (25,0)	
Артериальная гипертензия	15 (62,5)	13 (65,0)	
Сахарный диабет	2 (8,3)	7 (35,0)	
ИМТ≥30,0 кг/м <sup>2</sup>	11 (45,8)	11 (55,0)	
Форма COVID-19			
Среднетяжелая	16 (66,7)	7 (35,0)	0,02
Тяжелая	8 (33,3)	13 (65,0)	0,03
КТ 35 (25–45)%	14 (58,3)	7 (35,0)	
КТ 75 (62–75)%	10 (41,7)	13 (65,0)	
Пребывание в ОРИТ	2(8,3)	11(55,0)	0,001
Высокопоточная кислородотерапия	3 (12,5)	10 (50,0)	0,009
ИВЛ	0	1 (5,0)	

Примечание: ИМТ-индекс массы тела; ИВЛ-инвазивная вентиляция легких.

\*Значение p – приведены только статистически значимые различия (здесь и в последующих таблицах)

(ВПО<sub>2</sub>) в зависимости от уровня падения Dlco, совпадают с другими исследованиями [8–10]. В работе Huang C. et al. (1733 пациента) показано, что у пациентов, нуждавшихся в ВПО<sub>2</sub>, неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и/или инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) в 48/86 (56%) случаях отмечено нарушение ДСЛ через 6 месяцев после окончания лечения [9]. Среди них 44/122 (36%) пациента находились в отделении ОРИТ [9]. Данные, опубликованные Huang L. спустя 2 года от острых симптомов COVID-19, свидетельствуют о сохраняющемся нарушении ДСЛ у 43/66 (65%) больных [10]. Согласно статистическому обзору и метаанализу [12], пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, достоверно чаще страдают нарушением функции легких в отдаленном периоде, чем пациенты, перенесшие нетяжелую форму.

Результаты функционального исследования респираторной системы у пациентов с сохраняющимся нарушением ДСЛ в постковидном периоде отражены в табл. 2.

Спирометрические показатели находились в пределах нормальных значений, независимо от уровня снижения Dlco в постковидном периоде и времени проведенного обследования. В то же время зарегистрировано стойкое нарушение ДСЛ в 1 и 2 группах к 180 (135–196) дню наблюдения (табл. 2), что совпадает с результатами Huang C. et al [9]. Сравнительная характеристика результатов функционального состояния респираторной системы в 1 и 2 группах продемонстрировала статистически значимую разницу между ними за весь период наблюдения. Динамика функциональных показателей респираторной системы на 93 (89–103) и 180 (135–

**Таблица 2. Результаты функционального исследования респираторной системы у пациентов с сохраняющимся нарушением ДСЛ в постковидном периоде**

**Table 2. Results of functional assessment of the respiratory system in patients with persistent impaired lung diffusion capacity in the post-COVID period**

Показатель	93 (89–103) день от первых симптомов COVID-19			180 (135–196) день от первых симптомов COVID-19		
	1 группа, Me (Q1-Q3) n=24	2 группа, Me (Q1-Q3) n=20	p <sub>1,2</sub>	1 группа, Me (Q1-Q3) n=24	2 группа, Me (Q1-Q3) n=20	p <sub>3,4</sub>
	1	2		3	4	
ОФВ1, л	2,8 (2,4–3,1)	1,9 (1,7–2,3)	0,001	2,6 (2,2–3,1)	2,1 (1,8–2,5)	0,008
ОФВ1, % долж.	106 (98–124)	86 (80–95)	0,001	110 (99–122)	91 (79–104)	0,001
ФЖЕЛ, л	3,2 (2,8–3,5)	2,37 (2,1–3,0)	0,001	3,3 (2,8–3,7)	2,6 (2,1–3,2)	0,01
ФЖЕЛ, % долж.	108 (103–129)	88 (76–98)	0,001	110 (104–127)	93 (76–102)	0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	105 (93–109)	107 (101–111)		101 (96–107)	101 (94–109)	
ОЕЛ, л	4,7 (4,2–5,6)	3,8 (3,4–4,3)	0,006	5,1 (4,5–5,6)	4,5 (4,1–5,3)	
ОЕЛ, % долж.	93 (76–108)	70 (67–79)	0,001	101 (92–107)	87 (80–93)	0,003
ООЛ, % долж.	86 (72–102)	67 (48–79)	0,01	99 (74–117)	84 (70–106)	
ООЛ/ОЕЛ,% долж.	97 (81–102)	95 (76–102)		97 (86–110)	104 (85–117)	
ВГО, % долж.	89 (75–108)	73 (67–85)	0,007	94 (88–102)	84 (76–97)	
Dlco, % долж.	66 (64–71)	45 (41–53)	0,001	71 (67–73)	51 (47–58)	0,001
Dlco/VA, % долж.	79 (74–82)	73 (65–76)	0,02	81 (78–87)	77 (67–83)	0,02

**Таблица 3. Динамика функциональных показателей респираторной системы на 93 (89–103) и 180 (135–196) дни (\*) от первых симптомов COVID-19**

**Table 3. Changes in functional parameters of the respiratory system on days 93 (89–103) and 180 (135–196) (\*) from the first symptoms of COVID-19**

Показатель	1 группа, (n=24)			2 группа, (n=20)		
	93 (89–103) день*	180 (135–196) день*	$P_{1-2}$	93 (89–103) день*	180 (135–196) день*	$P_{3-4}$
	1	2		3	4	
ОФВ1, л	2,8 (2,4–3,1)	2,6 (2,2–3,1)		1,9 (1,7–2,3)	2,1 (1,8–2,5)	
ОФВ1, % долж.	106 (98–124)	110 (99–122)		86 (80–95)	91 (79–94)	
ФЖЕЛ, л	3,2 (2,8–3,5)	3,3 (2,8–3,7)		2,37 (2,1–3,0)	2,6 (2,1–3,2)	
ФЖЕЛ, % долж.	108 (103–129)	110 (104–127)		88 (76–98)	93 (76–102)	
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	105 (93–109)	101 (96–107)		107 (101–111)	101 (94–109)	0,04
ОЕЛ, л	4,74 (4,2–5,6)	5,1 (4,4–5,6)	0,03	3,8 (3,4–4,3)	4,5 (4,1–5,3)	0,001
ОЕЛ, % долж.	93 (76–108)	101 (92–107)	0,03	70 (67–79)	87 (80–93)	0,001
ООЛ, %	86 (72–102)	67 (48–79)	0,01	99 (74–117)	84 (70–106)	0,001
ОЕЛ/ООЛ, % долж.	97 (81–102)	97 (86–110)		95 (76–102)	104 (85–117)	0,03
ВГО, %	89 (75–108)	94 (88–102)		73 (67–85)	84 (76–97)	0,008
DIco, % долж.	66 (64–71)	71 (67–73)	0,02	45 (41–53)	51 (47–58)	0,003
DIco/VA, % долж.	79 (74–82)	81 (78–87)	0,006	73 (65–76)	77 (67–83)	0,001

196) дни от первых симптомов COVID-19 представлена в табл. 3.

В 1 и 2 группах отсутствовала динамика показателей ФВД к 180 (135–196) дню исследования. Вместе с тем зарегистрирован рост показателей ОЕЛ, ООЛ, DIco и DIco/VA в обеих группах за аналогичный период наблюдения, что указывает на обратимость выявленных нарушений, а также демонстрирует большую информативность методов бодиплетизмографии и исследования ДСЛ для функциональной оценки состояния респираторной системы у больных, перенесших COVID-19.

Динамика рентгенологической картины у пациентов 1 и 2 групп отражена в табл. 4.

Независимо от уровня падения DIco, через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от первых симптомов COVID-19, в обеих группах рентгенологические изменения в легочной ткани представлены преимущественно паттернами «матовое стекло и паренхима-

тозные полосы». Аналогичная распространенность указанных изменений представлена в заявлении экспертов Европейского респираторного общества (ERS), посвященного длительному наблюдению за пациентами, перенесшими COVID-19 [3]. У 4 пациентов 1 группы отмечен полный регресс патологических изменений в паренхиме легкого через 93 (89–103) дня или 180 (135–196) дней от первых симптомов COVID-19.

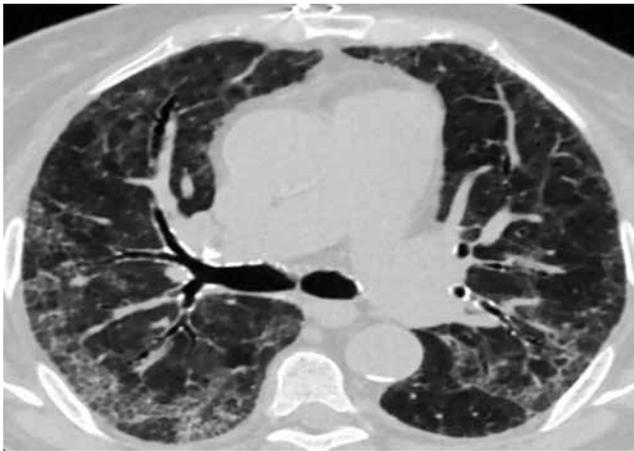
Патология в легочной ткани в постковидном периоде в виде бронхоэктазов и ретикулярных изменений зарегистрирована в обеих группах. Во 2 группе бронхоэктазы определялись в 2 раза чаще по сравнению с 1 группой (табл. 4) (рис. 1).

Отличительными особенностями ретикулярных изменений во 2 группе явилось их двукратное преобладание по сравнению с 1 группой через 93 (89–103) дня (12/18 (66,7%) против 7/22 (31,8%) соответственно) (рис. 2).

**Таблица 4. Динамика рентгенологической картины у пациентов 1 и 2 групп в разный временной период (\* – от первых симптомов COVID-19)**

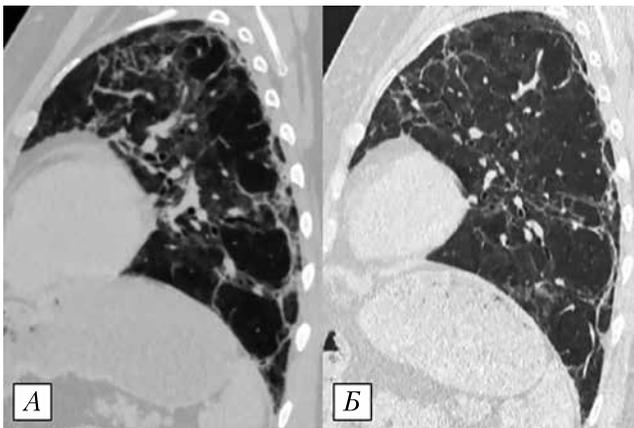
**Table 4. Changes in radiological signs in the patients of Groups 1 and 2 in different periods (\* – from the first symptoms of COVID-19)**

Показатель	1 группа		2 группа		$p$
	93 (89–103) день*, (n=22)	180 (135–196) день*, (n=14)	93 (89–103) день*, (n=18)	180 (135–196) день*, (n=12)	
	1	2	3	4	
Без патологических изменений, абс. (%)	4 (17,0)	4 (28,6)	0	0	
Матовое стекло, абс. (%)	16 (72,7)	8 (57,1)	18 (100,0)	10 (83,3)	
Паренхиматозные полосы, абс. (%)	12 (54,5)	10 (71,4)	15 (83,3)	10 (83,3)	
Ретикулярные изменения, абс. (%)	7 (31,8)	2 (14,3)	12 (66,7)	2 (16,7)	$p_{3-4}=0,02$
Бронхоэктазы, абс. (%)	7 (31,8)	4 (28,6)	12 (66,7)	6 (50,0)	
Сотовая перестройка, абс. (%)	0	0	3 (16,7)	2 (16,7)	
Нисты напряжения, абс. (%)	4 (18,2)	0	2 (11,1)	2 (16,7)	



**Рис. 1.** Бронхоэктазы по данным ВРКТ у пациентки Т., 82 года, на 110-й день от первых симптомов COVID-19 (Dlco=43,8%)

**Fig. 1.** Bronchiectasis according to HRCT in Patient T., 82 years old, on Day 110 from the first symptoms of COVID-19 (Dlco=43.8%)



**Рис. 2.** Динамика изменений в легочной ткани по данным ВРКТ в постковидном периоде у пациентки Ч., 63 года. А – ВРКТ легких на 79-й день от первых симптомов COVID-19 (Dlco=41,5%); Б – ВРКТ легких на 153-й день от первых симптомов COVID-19 (Dlco=59,5%)

**Fig. 2.** Changes in the lung tissue according to HRCT in Patient Ch., 63 years old, in the post-COVID period. A – Lung HRCT on day 79 from the first symptoms of COVID-19 (Dlco=41.5%); B – Lung HRCT on day 153 from the first symptoms of COVID-19 (Dlco=59.5%)

В заявлении экспертов ERS предлагается осторожно интерпретировать изменения в легочной ткани, напоминающие тракционные бронхоэктазы, и лучше использовать термин «бронхиальная дисторсия» (от лат. *distorsio* – искривление) [3].

Небольшая тенденция уменьшения частоты указанных изменений со временем в обеих группах может косвенно свидетельствовать об их обратимости, что позволяет классифицировать их как фиброзоподобные.

Термин «тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы» в описании рентгенологического изображения у пациентов, перенесших COVID-19, является diskutabelным. В исследовании Hu Q. et al. (41 пациент, перенесший COVID-19 с ОРДС) через 4 месяца

зарегистрирована регрессия выявленных в остром периоде бронхоэктазов, что позволило расценить их как псевдобронхоэктазы [8]. В исследовании 115 пациентов, перенесших COVID-19, получены результаты, указывающие на прямую корреляционную связь между объемом поражения легких в остром периоде и вероятностью развития бронхоэктазов в постковидном периоде [14]. Известно также о развитии бронхоэктазов у больных, перенесших респираторные инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumonia* и *Bordetella pertussis* [4]. Мнение об использовании термина «фиброзоподобный» (fibrotic-like) в отношении изменений, классифицируемых как фиброзные, у пациентов, перенесших COVID-19, приведено в статье Wells A. U. and Devaraj A. [15]. Авторы поднимают вопрос об одновременном наличии гистологического подтверждения фиброзной природы поражения легких и их обратимости, что, вероятно, следует расценивать как закономерное течение острого инфекционного процесса и не должно классифицироваться в соответствии с глоссарием Флейшнера, рассчитанным для описания хронического необратимого фиброзирующего процесса в легочной ткани [15].

Отличительными особенностями рентгенологической картины у наблюдаемых пациентов являлись признаки сотовой перестройки, диагностируемые у некоторых пациентов 2 группы в постковидном периоде – 16,7% на 93 (89–103) день и 180 (135–196) дни (рис. 3).

Согласно метаанализу, включающему 58 исследований (5053 КТ ОГК – изображений), через 6 месяцев сотовая перестройка в легочной ткани регистрировалась у 6% (1–14%) пациентов, перенесших тяжелый острый респираторный синдром, и лишь в 1% случаев у пациентов, перенесших COVID-19 [11].



**Рис. 3.** Сотовая перестройка в кортикальных отделах легких по данным ВРКТ у пациентки В., 72 года, на 179-й день от первых симптомов COVID-19 (Dlco=45,7%)

**Fig. 3.** Honeycombing changes in the cortical regions of the lungs according to HRCT in Patient V., 72 years old, on Day 179 from the first symptoms of COVID-19 (Dlco=45.7%)

## Выводы

Выявлены клинически значимые функциональные и рентгенологические отличия между пациентами групп, сформированных по уровню нарушения DLCO. Пациенты, имевшие DLCO менее 60% в постковидном периоде, статистически значимо чаще перенесли тяжелую форму COVID-19, нуждались в дополнительной кислородной поддержке (ВПО<sub>2</sub>) и пребывании в ОРИТ. У пациентов 1 группы (DLCO менее 60%) через 180 (135–196) дней от начала симптомов COVID-19 показатели ОЕЛ, DLCO, DLCO/VA были статистически значимо ниже по сравнению с результатами во 2 группе (DLCO 80–60%) на всех этапах исследования. Положительная динамика через 180 (135–196) дней присутствовала в обеих группах. Отсутствие снижения показателей ФВД у па-

циентов 1 и 2 групп при одновременно регистрируемых нарушениях функции легких, подтвержденных методами бодиплетизмографии и ДСЛ, демонстрируют малую информативность спирометрии в функциональной оценке респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Анализ рентгенологической картины у больных обеих групп в постковидном периоде выявил паттерны «матового стекла» и фиброподобные изменения, включая паттерн «сотовой перестройки».

Таким образом, тяжелая форма перенесенной COVID-19, пребывание в ОРИТ и дополнительная кислородная поддержка – возможные факторы неблагоприятного функционального состояния респираторной системы и значимых патологических изменений в легочной ткани в постковидном периоде.

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

У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность сотрудникам Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: директору филиала С. Ю. Красноборовой, заведующей клинико-диагностическим отделением Л. А. Мамаевой и врачу функциональной диагностики Е. А. Филатовой за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования.

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

Each patient gave a written informed consent to participate in the study.

**Gratitude.** The authors express their deepest gratitude to the personnel of Ural Phthiopolmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthiopolmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health: S. Yu. Krasnoborova, Director of the Branch, L. A. Mamaeva, Head of the Clinical Diagnostic Department, E. A. Filatova, Functional Diagnostics Specialist, for their assistance and support during this study.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.2022). Доступно на: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) [Дата обращения 10 сентября 2022]
2. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11–24. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
3. Antoniou K. M., Vasarmidi E., Russell A. M., Andrejak C., Crestani B., Delcroix M., Dinh-Xuan A. T., Poletti V., Sverzellati N., Vitacca M., Witznath M., Tonia T., Spanevello A. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up // *Eur. Respir. J.* – 2022. – Vol. 60, № 2. – P. 2102174. <http://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>
4. Aung A. K., Thompson P. J., Teh B. M., McGrath C. Pseudobronchiectasis after pertussis and mycoplasma infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 3. – P. 292–294. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.186.3.292>
5. González J., Benítez I. D., Carmona P., Santistevé S., Monge A., Moncusí-Moix A., Gort-Paniello C., Pinilla L., Carratalá A., Zuñil M., Ferrer R., Ceccato A., Fernández L., Motos A., Riera J., Menéndez R., García-Gasulla D., Peñuelas O., Bermejo-Martin J. F., Labarca G., Caballero J., Torres G., de Gonzalo-Calvo D., Torres A., Barbé F.; CIBERESUCICVID Project (COV20/00110, ISCIII). Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort // *Chest*. – 2021. – № 160. – P. 187–198. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.062>

## REFERENCES

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version no. 15 (22.02.2022). Available: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) [Accessed on September 10, 2022]
2. Chuchalin A. G., Aysanov Z. R., Chikina S. Yu., Chernyak A. V., Kalmanova E. N. Federal clinical recommendations of the Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*, 2014, no. 6, pp. 11–24. (In Russ.) <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
3. Antoniou K. M., Vasarmidi E., Russell A. M., Andrejak C., Crestani B., Delcroix M., Dinh-Xuan A. T., Poletti V., Sverzellati N., Vitacca M., Witznath M., Tonia T., Spanevello A. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur. Respir. J.*, 2022, vol. 60, no. 2, pp. 2102174 <http://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>
4. Aung A. K., Thompson P. J., Teh B. M., McGrath C. Pseudobronchiectasis after pertussis and mycoplasma infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, no. 3, pp. 292–294. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.186.3.292>
5. González J., Benítez I. D., Carmona P., Santistevé S., Monge A., Moncusí-Moix A., Gort-Paniello C., Pinilla L., Carratalá A., Zuñil M., Ferrer R., Ceccato A., Fernández L., Motos A., Riera J., Menéndez R., García-Gasulla D., Peñuelas O., Bermejo-Martin J. F., Labarca G., Caballero J., Torres G., de Gonzalo-Calvo D., Torres A., Barbé F.; CIBERESUCICVID Project (COV20/00110, ISCIII). Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest*, 2021, no. 160, pp. 187–198. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.062>

6. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R., et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - Vol. 200, № 8. - P. 70–88. <http://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
7. Hansell D. M., Bankier A. A., MacMahon H., McLoud T. C., Müller N. L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging // *Radiology.* - 2008. - Vol. 246, № 3. - P. 697–722. <http://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
8. Hu Q., Liu Y., Chen C., Sun Z., Wang Y., Xiang M., Guan H., Xia L. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis // *Front Med (Lausanne).* - 2021. - № 8. - P. 739857. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.739857>
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet.* - 2021. - Vol. 397, № 10270. - P. 220–232. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
10. Huang L., Li X., Gu X., Zhang H., Ren L., Guo L., Liu M., Wang Y., Cui D., Wang Y., Zhang X., Shang L., Zhong J., Wang X., Wang J., Cao B. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study // *Lancet Respir. Med.* - 2022. - S2213-2600(22)00126-6. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
11. Huntley C. C., Patel K., Bil Bushra S. E., Mobeen F., Armitage M. N., Pye A., Knight C. B., Mostafa A., Kershaw M., Mughal A. Z., McKemey E., Turner A. M., Burge P. S., Walters G. I. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *ERJ Open Res.* - 2022. - Vol. 8, № 2. - P. 00056-2022 <http://doi.org/10.1183/23120541.00056-2022>
12. Long Q., Li J., Hu X., Bai Y., Zheng Y., Gao Z. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Med (Lausanne).* - 2021. - № 8. - P. 702635. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>
13. Malkova A. M., Kudryavtsev I. V., Starshinova A. A., Kudlay D. A., Zinchenko Yu. S., Glushkova A., Yablonskiy P., Shoefeld Ye. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens.* 2021; 10 (11), 1408: 1-11.
14. Wang Y., Mao K., Li Z., Xu W., Shao H., Zhang R. Clinical study of pulmonary CT lesions and associated bronchiectasis in 115 convalescent patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 2021. - Vol. 99, № 3. - P. 328–331. <http://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0522>
15. Wells A. U., Devaraj A. Residual Lung Disease at Six-month Follow-up CT after COVID-19: Clinical Significance Is a Key Issue // *Radiology.* - 2021. - Vol. 301, № 2. - P. E406–E408. <http://doi.org/10.1148/radiol.2021211284>
16. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* - 2020. - Vol. 180, № 7. - P. 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
17. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q., Ni F., Fang S., Lu Y., Ding X., Liu H., Ewing R. M., Jones M. G., Hu Y., Nie H., Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* - 2021. - № 9. - P. 747–754. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
6. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 8, pp. 70–88. <http://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
7. Hansell D. M., Bankier A. A., MacMahon H., McLoud T. C., Müller N. L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, vol. 246, no. 3, pp. 697–722. <http://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
8. Hu Q., Liu Y., Chen C., Sun Z., Wang Y., Xiang M., Guan H., Xia L. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med (Lausanne)*, 2021, no. 8, pp. 739857. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.739857>
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10270, pp. 220–232. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
10. Huang L., Li X., Gu X., Zhang H., Ren L., Guo L., Liu M., Wang Y., Cui D., Wang Y., Zhang X., Shang L., Zhong J., Wang X., Wang J., Cao B. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2022, S2213-2600(22)00126-6. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
11. Huntley C. C., Patel K., Bil Bushra S. E., Mobeen F., Armitage M. N., Pye A., Knight C. B., Mostafa A., Kershaw M., Mughal A. Z., McKemey E., Turner A. M., Burge P. S., Walters G. I. Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.*, 2022, vol. 8, no. 2, pp. 00056–2022. <http://doi.org/10.1183/23120541.00056-2022>
12. Long Q., Li J., Hu X., Bai Y., Zheng Y., Gao Z. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 2021, no. 8, pp. 702635. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>
13. Malkova A. M., Kudryavtsev I. V., Starshinova A. A., Kudlay D. A., Zinchenko Yu. S., Glushkova A., Yablonskiy P., Shoefeld Ye. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens.* 2021; 10 (11), 1408: 1-11.
14. Wang Y., Mao K., Li Z., Xu W., Shao H., Zhang R. Clinical study of pulmonary CT lesions and associated bronchiectasis in 115 convalescent patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2021, vol. 99, no. 3, pp. 328–331. <http://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0522>
15. Wells A. U., Devaraj A. Residual Lung Disease at Six-month Follow-up CT after COVID-19: Clinical Significance Is a Key Issue. *Radiology*, 2021, vol. 301, no. 2, pp. E406–E408. <http://doi.org/10.1148/radiol.2021211284>
16. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934–943. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
17. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q., Ni F., Fang S., Lu Y., Ding X., Liu H., Ewing R. M., Jones M. G., Hu Y., Nie H., Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.*, 2021, no. 9, pp. 747–754. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ 620039, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health 50, XXII Parts'ezda St., Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620039

**Глушкова Татьяна Валерьевна**

Врач пульмонолог  
Тел.: +7 (343) 333-44-33  
E-mail: [pulmonology@inbox.ru](mailto:pulmonology@inbox.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>

**Лещенко Игорь Викторович**

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,  
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский  
университет» МЗ РФ  
Тел.: +7 (343) 246-44-75  
E-mail: [leshchenkoiv@yandex.ru](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>

**Скорняков Сергей Николаевич**

Доктор медицинских наук, заведующий  
научно-исследовательским клиническим отделом,  
заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский  
университет» МЗ РФ  
Тел.: +7 (343) 333-44-33  
E-mail: [sns@urniif.ru](mailto:sns@urniif.ru)  
ORCID: 0000-0002-9942-3008

**Савельев Александр Владимирович**

Кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог,  
заведующий отделением лучевой диагностики  
Тел.: +7 (343) 333-44-33  
E-mail: [savelyevalexandr@bk.ru](mailto:savelyevalexandr@bk.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8100-625X>

**Tatiana V. Glushkova**

Pulmonologist  
Phone: +7 (343) 333-44-33  
Email: [pulmonology@inbox.ru](mailto:pulmonology@inbox.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>

**Igor V. Leschenko**

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher,  
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department,  
Ural State Medical University, Russian Ministry  
of Health  
Phone: +7 (343) 246-44-75  
Email: [leshchenkoiv@yandex.ru](mailto:leshchenkoiv@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>

**Sergey N. Skornyakov**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Research Clinical Department,  
Head of Phthisiology and Pulmonology Department,  
Ural State Medical University, Russian Ministry  
of Health  
Phone: +7 (343) 333-44-33  
Email: [sns@urniif.ru](mailto:sns@urniif.ru)  
ORCID: 0000-0002-9942-3008

**Aleksandr V. Savelyev**

Candidate of Medical Sciences, Radiologist,  
Head of Radiological Diagnostics Department  
Phone: +7 (343) 333-44-33  
Email: [savelyevalexandr@bk.ru](mailto:savelyevalexandr@bk.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8100-625X>

Поступила 17.01.2023

Submitted as of 17.01.2023



## Эффективность применения бедаквилина в Российской Федерации: метаанализ с использованием модели со случайными эффектами

А. А. СТАРШИНОВА<sup>1</sup>, И. Ф. ДОВГАЛЮК<sup>2</sup>, Н. Н. ОСИПОВ<sup>3,4</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

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

<sup>3</sup> ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>6</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить частоту успешного лечения больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом легких схемами химиотерапии, включающими препарат бедаквилин, на основании метаанализа с применением математического моделирования.

**Материалы и методы.** Проведен поиск и анализ опубликованных исследований по применению бедаквилина, выполненных с 2014 по 2022 г. в Российской Федерации. Всего найдена 41 публикация, из которых 15 включены в метаанализ, так как содержали сведения, подлежащие анализу. В них имелись результаты лечения 1356 больных туберкулезом. У 886 (65,3%) пациентов был МЛУ ТБ, у 470 (34,7%) – ШЛУ ТБ (по дефиниции до 2020 года). У всех использовался бедаквилин по стандартной схеме 24–26 недель.

**Результаты.** Проведенный метаанализ показал, что при использовании схем лечения с включением бедаквилина у больных МЛУ/ШЛУ ТБ прекращение бактериовыделения достигнуто в 79,6% (95%CI 75,1–83,4) случаев, эффективное лечение – в 82,0% (95%CI 78,6–84,9) случаев. Отрыв от лечения зафиксирован в 8,7%; (95%CI 5,7–13,1). При этом есть статистически значимая зависимость ( $p<0,01$ ) между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных, не закончивших лечение. Смертельный исход зафиксирован в 5,8% (95%CI 3,6–9,2), что связано с тяжелым течением туберкулеза и наличием сопутствующей патологии. Отмена бедаквилина была зафиксирована в 7,8% (95%CI 4,0–13,5) случаев. При раздельном анализе данных у больных с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ эффективность лечения различалась и составила 89,9% (95%CI 85,9–92,9) против 71,9% (95%CI 66,3–76,8) соответственно.

**Ключевые слова:** туберкулез, бедаквилин, эффективность лечения, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, микобактерия туберкулеза.

**Для цитирования:** Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Осипов Н. Н., Кудлай Д. А. Эффективность применения бедаквилина в Российской Федерации: метаанализ с использованием модели со случайными эффектами // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 52–61. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-52-61>

## Bedaquiline Efficacy in the Russian Federation: Meta-analysis with a Random Effects Model

A. A. STARSHINOVA<sup>1</sup>, I. F. DOVGALYUK<sup>2</sup>, N. N. OSIPOV<sup>3,4</sup>, D. A. KUDLAY<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to determine the rate of treatment success in MDR and XDR pulmonary tuberculosis patients when treated with chemotherapy regimens containing bedaquiline based on a meta-analysis using mathematical modeling.

**Subjects and Methods.** We searched and analyzed published studies of bedaquiline conducted from 2014 to 2022 in the Russian Federation. A total of 41 publications were found, of which 15 were included in the meta-analysis since they contained data eligible for analysis. They presented treatment results of 1,356 TB patients, 886 (65,3%) patients had MDR TB, and 470 (34,7%) had XDR TB (according to the definition as of 2020). All of them received bedaquiline within the standard regimen for 24–26 weeks.

**Results.** According to the meta-analysis results, when using treatment regimens containing bedaquiline in MDR/XDR TB patients, sputum conversion was achieved in 79,6% (95% CI 75,1–83,4) of cases, and effective treatment was observed in 82,0% (95% CI 78,6–84,9) of cases. Treatment default was noted in 8,7% (95% CI 5,7–13,1) of cases. At the same time, there is a statistically significant relationship ( $p<0,01$ ) between the proportion of patients with comorbidities and the proportion of patients with incomplete treatment. Lethal outcomes were recorded in 5,8% (95% CI 3,6–9,2), which were associated with the severe course of tuberculosis and concomitant pathology. Bedaquiline was canceled in 7,8% (95% CI 4,0–13,5) of cases. When analyzing the data of patients with MDR TB and XDR TB separately, treatment efficacy differed and amounted to 89,9% (95% CI 85,9–92,9) versus 71,9% (95% CI 66,3–76,8), respectively.

**Key words:** tuberculosis, bedaquiline, treatment efficacy, multiple drug resistance, extensive drug resistance, mycobacterium tuberculosis.

**For citations:** Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F., Osipov N. N., Kudlay D. A. Bedaquiline Efficacy in the Russian Federation: Meta-Analysis with a Random Effects Model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 52–61 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-52-61>

**Для корреспонденции:**

Старшинова Анна Андреевна  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru

**Correspondence:**

Anna A. Starshinova  
Email: starshinova\_777@mail.ru

### Введение

Начиная с 2008 года в Российской Федерации были достигнуты существенные результаты по снижению заболеваемости и смертности при туберкулезе. По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России общая заболеваемость туберкулезом в 2019 году снизилась на 7,2% (с 44,4 до 41,2 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2018 г., а по сравнению с 2008 г. (85,1 на 100 тыс. населения) снижение составило 51,6%.

Пандемия COVID-19 во многих странах мира и в РФ оказала влияние на уже сформированные подходы по выявлению, наблюдению и лечению больных туберкулезом [35]. При этом в РФ сохранялись положительные тенденции по ряду показателей, так среди новых случаев туберкулеза в 2020 и 2021 гг. доля МЛУ ТБ снизилась с 33,6% до 33,2% соответственно [3, 18].

Успехи последнего десятилетия по лечению туберкулеза в РФ связаны не только с улучшением диагностики МЛУ/ШЛУ ТБ за счет внедрения новых методов лабораторной диагностики, но и с возможностью широкого использования новых противотуберкулезных препаратов [8, 12].

**Бедаквилин** – новый противотуберкулезный препарат из группы диарилхинолинов, внедренный в практику и рекомендованный ВОЗ после проведения международных многоцентровых клинических исследований [36, 40].

В исследованиях *in vitro* было доказано, что бедаквилин активен как в отношении лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) в диапазоне  $\leq 0,008$ – $0,12$  мкг/мл (МИК 50  $0,03$  мкг/мл и МИК 90  $0,06$  мкг/мл) [28, 30]. Отмечено, что в низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и

потенцировать риск развития резистентности МБТ, в высоких концентрациях – оказывает бактерицидный эффект [12, 30].

### Цель исследования

Определить частоту эффективного лечения больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом легких схемами химиотерапии, включающими препарат бедаквилин, на основании метаанализа с применением математического моделирования.

### Материалы и методы исследования

Был проведен анализ результатов исследований, опубликованных за период с 2014 по 2022 г. в базах данных PubMed, Web of Science, SCOPUS, Elibrary с применением ключевых слов: бедаквилин, туберкулез, лечение туберкулеза, лекарственная устойчивость, множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, противотуберкулезные препараты, Российская Федерация.

Всего найдена 41 публикация, из которых в метаанализ отобраны 15, так как они содержали данные, соответствующие критериям включения.

Критерии включения в метаанализ: исследования, содержащие данные о результатах лечения больных с МЛУ/ШЛУ ТБ легких (ШЛУ ТБ в дефиниции до 2020 года) в возрасте старше 18 лет.

Критериями невключения были: исследования пациентов с ВИЧ-инфекцией, беременных женщин, описание клинических случаев, исследования с отсутствием необходимых для анализа абсолютных данных.

В 15 исследованиях, вошедших в метаанализ, были данные на 1356 пациентов, из них 886 (65,3%) имели МЛУ ТБ, 470 (34,7%) – ШЛУ ТБ (табл. 1).

**Таблица 1.** Данные о публикациях, включенных в метаанализ и состав пациентов в них

**Table 1.** Data on publications included in the meta-analysis and patients' profiles

Номер публикации	ФИО 1 автора и [ссылка]	Год	Число пациентов	Период наблюдения (недели)	МЛУ ТБ		ШЛУ ТБ	
					абс.	%	абс.	%
1	Борисов С. Е. и соавт. [1]	2015	54	24	23	42,6	31	57,4
2	Морозова Т. И. и соавт. [14]	2016	49	22	16	32,7	33	67,3
3	Васильева И. А. и соавт. [4]	2017	412	84	237	57,6	175	42,4
4	Лепшина С. М. и соавт. [13]	2017	34	24	34	100	0	0
5	Коновалова Н. М. и соавт. [11]	2017	21	80	10	41,6	11	52,3

Таблица 1. Окончание  
Table 1. Ending

Номер публикации	ФИО 1 автора и [ссылка]	Год	Число пациентов	Период наблюдения (недели)	МЛУ ТБ		ШЛУ ТБ	
					абс.	%	абс.	%
7	Тихонова Л. Ю. и соавт. [24]	2018	23	24	13	56,5	10	43,5
8	Борисов С. Е. и соавт. [2]	2019	315	24	315	100	<i>n</i>	<i>n</i>
9	Голубчиков П. Н. и соавт. [5]	2019	39	48	8	20,5	31	79,5
10	Данилова Т. И. и соавт. [6]	2020	46	24	16	34,8	30	65,2
11	Ставицкая Н. В. и соавт. [22]	2020	70	70	70	100	0	0
12	Иванова Д. А. и соавт. [9]	2020	122	96	122	100	0	0
13	Яблонский П. К. и соавт. [26]	2022	23	96	0	0	23	100
14	Старшинова А. А. и соавт. [23]	2022	22	96	22	100	0	0
15	Морозова Т. И. и соавт. [15]	2022	88	24	0	0	88	100
<b>Всего:</b>			<b>1356</b>		<b>886</b>	<b>65,3</b>	<b>470</b>	<b>34,7</b>

Общая характеристика больных туберкулезом, получивших курс химиотерапии с включением бедаквилина в составе полихимиотерапии, представлена в табл. 2.

У больных преобладал инфильтративный (45,9%) и фиброзно-кавернозный (35,2%) туберкулез легких. Бактериовыделение отмечалось у 92,6% больных, которое было подтверждено результатами посевов мокроты на жидких и плотных питательных средах.

При анализе отягощающих факторов установлено, что у 34,1% пациентов имело место табакокурение,

Таблица 2. Характеристики включенных в метаанализ больных МЛУ/ШЛУ ТБ легких на момент назначения им схемы, включающей бедаквилин

Table 2. Characteristics of MDR/XDR pulmonary tuberculosis patients included in the meta-analysis at the time they were prescribed a bedaquiline-containing regimen

Характеристики пациентов	Число больных	
	абс.	% (абс./820)
Клиническая форма		
Инфильтративная	376/820	45,9
Фиброзно-кавернозная	289/820	35,2
Диссеминированная	70/820	8,5
Множественные туберкулемы	34/820	4,1
Назеозная пневмония	21/820	2,5
Цирротическая	12/820	1,4
Очаговая	8/820	0,9
Туберкулез ВГЛУ	7/820	0,8
Генерализованная	3/820	0,3
Характер процесса		
Впервые выявленный		
Рецидив		
Наличие бактериовыделения		
Да	760/820	92,6
Отягощающие факторы		
Табакокурение	280/820	34,1
Алкогольная зависимость	119/694	17,1
Наркотическая зависимость	35/379	9,2
Сопутствующая патология		
Да	691/820	84,2

у 17,1% была алкогольная, а у 9,2% – наркотическая зависимость.

В 84,2% случаев больные имели различные сопутствующие заболевания, спектр которых представлен на рис. 1.

Схема химиотерапии назначалась с учетом данных об индивидуальной лекарственной чувствительности МБТ и кроме бедаквилина (Bq) включала еще 4–7 препаратов, которые применяются при лечении МЛУ/ШЛУ ТБ легких: этамбутол (E), пиразинамид (Z), канамицин (Km)/амикацин (Am), капреомицин (Cm), фторхинолоны (Fq), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs) / теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид (Lzd), амоксициллин + клавулановая кислота (Amx/Clv), имипенем (Imp) / циластатин (Cln), меропенем (Mpm) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Trp).

Бедаквилин пациенты получали согласно инструкции производителя и рекомендации врачебной комиссии в составе схемы лечения по 400 мг 1 р/сут. 14 дней, далее – 200 мг 3 р/нед. в течение 22 недель под контролем врача. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2013 году (ОАО «Фармстандарт, УфаВИТА», Россия, ЛП-00228).

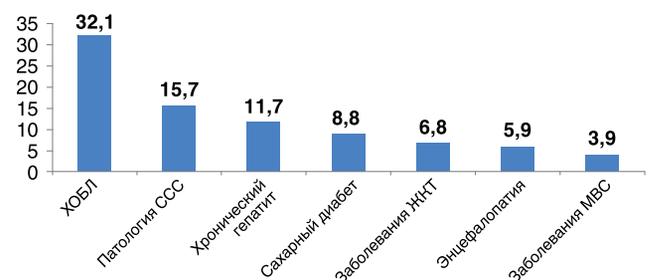
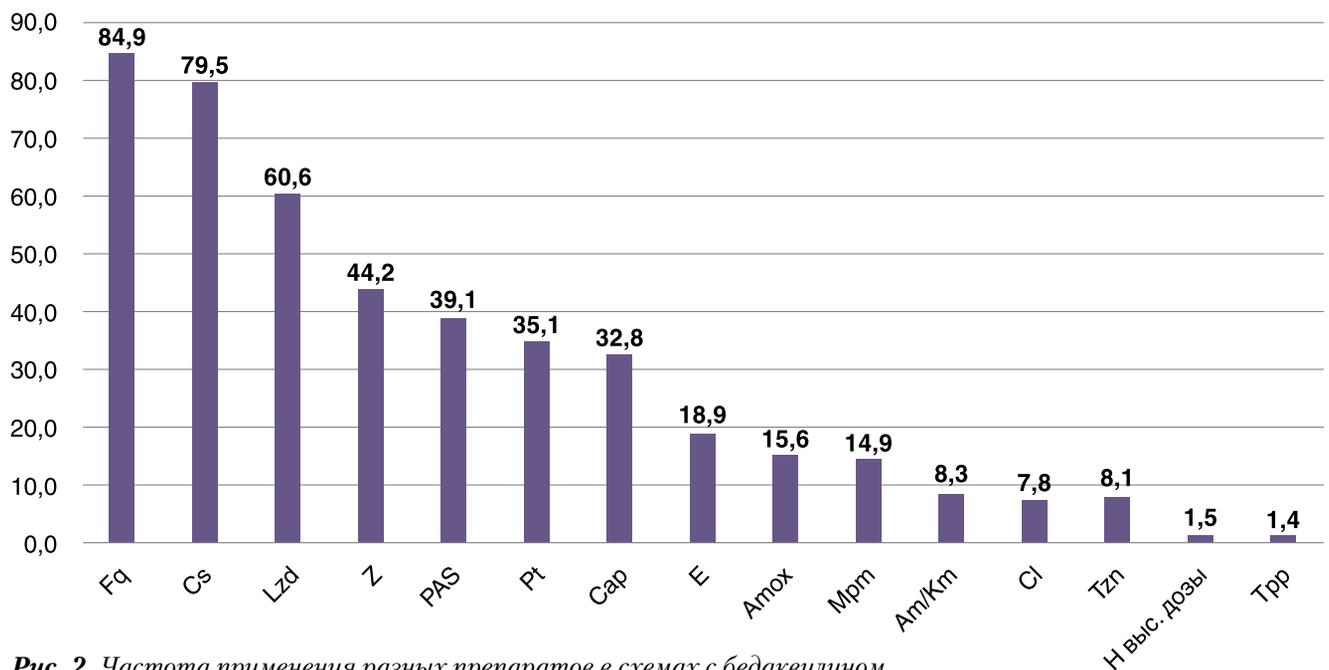


Рис. 1. Спектр сопутствующей патологии у больных туберкулезом легких (%)

Примечание: ССС – сердечно-сосудистой система, МВС – мочевыводящая система.

Fig. 1. Patterns of comorbidities in pulmonary tuberculosis patients (%)  
Note: CVS, cardiovascular system; US, urinary system.



**Рис. 2.** Частота применения разных препаратов в схемах с бедаквилином (ось ординат – %)

**Fig. 2.** Frequency of use of different drugs in bedaquiline-containing regimens (y-axis - %)

На рис. 2 представлена частота использования каждого из противотуберкулезных препаратов в схемах химиотерапии с включением бедаквилина.

Как видно на рис. 2, чаще в схемах химиотерапии применялся Fq, Cs, Lzd, Z, PAS, Pt и Cap, остальные препараты использовались менее чем в 20% случаев.

У всех больных при назначении схемы химиотерапии учитывались: масса тела, сопутствующая патология, индивидуальная переносимость препаратов, а также выполнялись актуальные на тот период отечественные рекомендации по лечению МЛУ/ШЛУ ТБ [1, 4, 7, 9].

Эффективным считался курс химиотерапии с использованием бедаквилина, если отсутствовало бактериовыделение всеми методами в течение последнего месяца лечения и далее до завершения общего курса химиотерапии, а также не было клинико-лабораторных симптомов интоксикации при положительной рентгенологической динамике. Курс лечения считался завершенным после приема 85% положенных доз к 18–24 неделям лечения [29]. Неэффективным курс химиотерапии считался при сохранении бактериовыделения, определяемого методом посева после пяти и более месяцев лечения.

Отрыв от лечения фиксировался, если пациент по своему желанию прекращал прием противотуберкулезных препаратов на срок более 2 месяцев, а также не было результатов контрольного обследования на дальнейших этапах лечения. Смертельные исходы – смерть пациента от заболевания в течение курса химиотерапии туберкулеза.

Оценка безопасности терапии с анализом выраженности нежелательных явлений (НЯ) проводилась с применением международной пятибалльной шкалы «Критерии оценки нежелательных яв-

ний. Версия 6.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)). Согласно этой шкале к нежелательным явлениям (НЯ) относили любые негативные клинические и/или лабораторные проявления, возникшие на фоне химиотерапии, которые могли быть связаны с приемом препаратов. Степень тяжести НЯ в данном исследовании не оценивалась.

Метаанализ проводился в соответствии с протоколом PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), применяемым для проведения данного вида исследования. Статистический анализ полученных результатов осуществлен с помощью программы Stata 14 и открытой программной среды R версии 4.2.1. [33]. Для метаанализа эффективности бедаквилина при лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ была использована обобщенная линейная смешанная модель со случайными эффектами (random-effects model) [26, 34]. Эта модель учитывала неоднородность данных при сравнении исследований между собой – оцениваемые в каждом исследовании средние рассматриваются как значения некоторой глобальной случайной величины. Указываемые далее под графиками величины  $\tau^2$  и  $p$  являются оценкой дисперсии этой случайной величины (between-study variance) в logit-шкале и  $p$ -значением теста на однородность данных соответственно. Все вычисления выполнялись в программной среде R [33] с помощью функции metarpro из пакета meta [25]. С помощью метарегрессии на основе обобщенной линейной модели (пакет metafor [37]) было установлено, что есть статистически значимая ( $p$ -значение < 0,05) обратная зависимость между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных с прекратившимся бактериовыделением в результате лечения.

Результаты исследования

Результаты лечения с включением в схемы бедаквилина у больных МЛУ/ШЛУ ТБ представлены в табл. 3.

Согласно проведенному анализу у больных с МЛУ/ШЛУ ТБ к завершению курса лечения с применением в схеме бедаквилина в сочетании с другими препаратами отмечалась клиническая эффективность в 84,7% случаев, которая сопровождалась высокой эффективностью по результатам рентгенологического (74,9%) и бактериологического (79,6%) обследований.

Отрыв от лечения составил 8,7%, что свидетельствует о хорошей приверженности пациентов к лечению (рис. 3).

Согласно данным [21] отрыв от лечения у больных с МЛУ ТБ на фоне химиотерапии, не включавшей бедаквилин, превышал 30%.

Смертельный исход зафиксирован в 5,8% (95% CI 3,6–9,2) случаев, что связано с тяжелым

Таблица 3. Результаты лечения больных с МЛУ/ШЛУ ТБ при использовании в схемах бедаквилина

Table 3. Treatment results in patients with MDR/XDR tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens

Показатели эффективности лечения	Больные туберкулезом легких с МЛУ возбудителя		
	%	95%CI	$p; \tau^2$
Клиническая эффективность	84,7	76,3–90,5	0,27; 0,44
Положительная рентгенологическая динамика	74,9	68,2–80,5	0,17; 0,06
Закрытие полостей распада	40,3	25,1–57,7	<0,01; 0,66
Прекращение бактериовыделения	79,6	75,1–83,4	0,16; 0,04
Излечение ТБ после курса химиотерапии	82,0	78,6–84,9	0,05; 0
Отрыв от лечения	8,7	5,7–13,1	0,15; 0,21
Смертельный исход	5,8	3,6–9,2	0,74; 0,17

течением туберкулеза и наличием сопутствующей патологии.

В большинстве включенных в метаанализ исследований представлены данные об эффективности

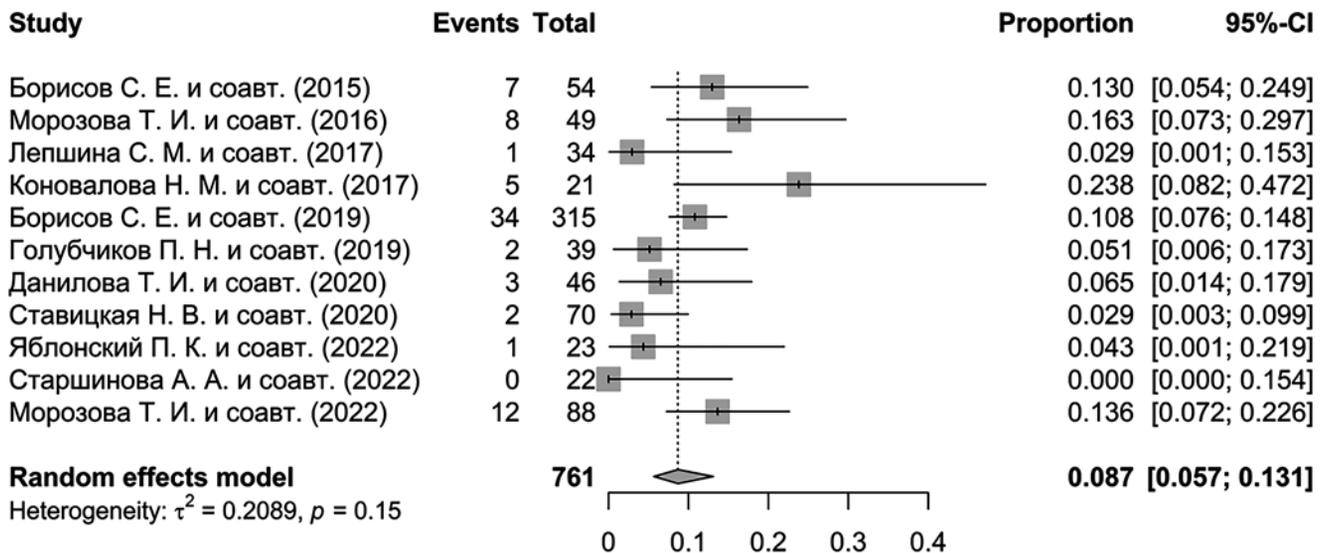


Рис. 3. Отрыв от лечения среди пациентов, получавших в схеме химиотерапии бедаквилин

Fig. 3. Treatment defaults among patients treated with bedaquiline-containing regimens

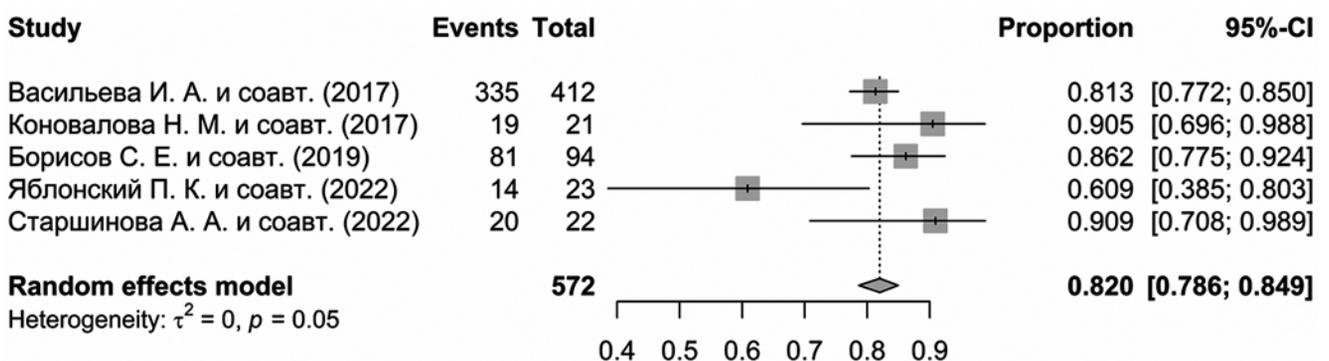
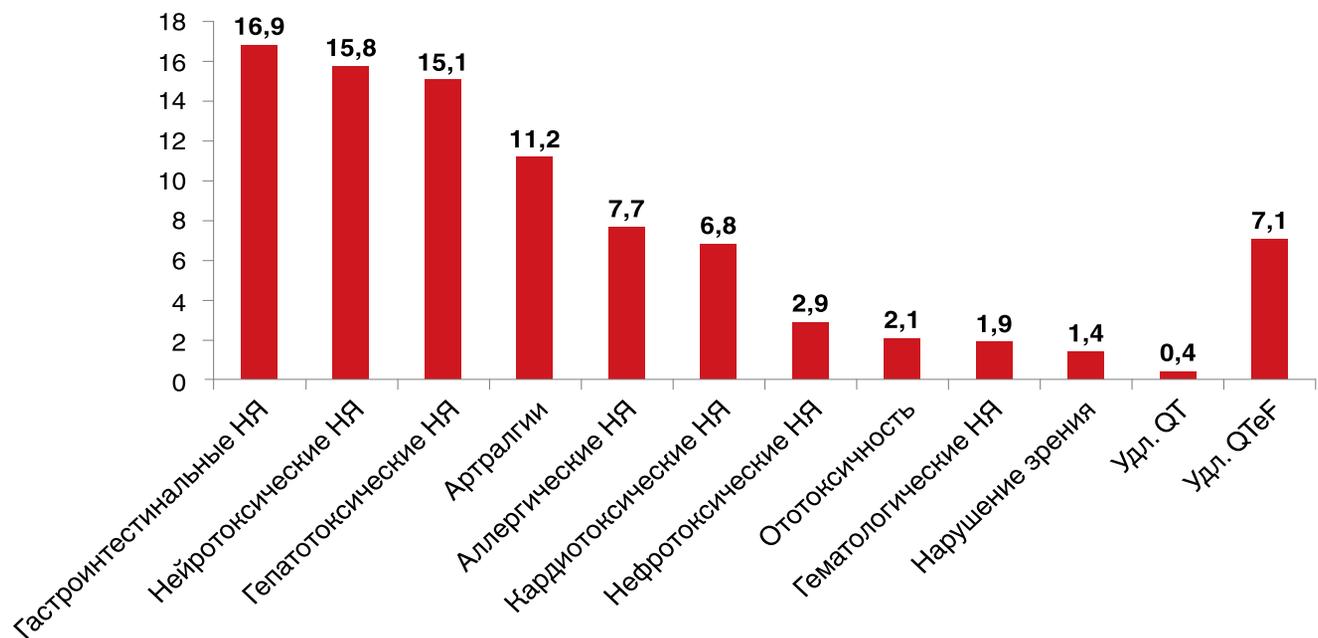


Рис. 4. Излечение больных туберкулезом после завершения общего курса химиотерапии, в котором применялся бедаквилин (24–26 недель)

Fig. 4. Cure rate in tuberculosis patients after completion of the main course of chemotherapy, containing bedaquiline (24–26 weeks)



**Рис. 5.** Спектр и частота нежелательных явлений на фоне химиотерапии с применением бедаквилина (ось ординат – %)

**Fig. 5.** The profile and frequency of adverse events during chemotherapy containing bedaquiline (y-axis – %)

лечения только на момент завершения курса бедаквилина, то есть после 24–26 недель химиотерапии. Итоги общего курса химиотерапии проанализированы лишь в единичных исследованиях, и частота эффективного лечения (излечение ТБ) по результатам метаанализа составила 82% (рис. 4), что является высоким показателем по сравнению с курсом лечения без использования бедаквилина.

В соответствии с результатами метаанализа, НЯ развивались в 54,2% (95% CI 34,2–72,9) случаев. Однако в анализируемых исследованиях отмечались значимые различия по частоте развития НЯ ( $p < 0,001$ ,  $\tau^2 = 1,11$ ), что может быть связано с разным уровнем коморбидности у пациентов и другими факторами.

Спектр нежелательных явлений (НЯ) у 219 пациентов, включенных в метаанализ, представлен на рис. 5.

Из анализируемых исследований следует, что чаще всего у пациентов отмечались НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (16,9%), нейротоксичность зафиксирована в 15,8%, а гепатотоксичность – в 15,1% случаев. Реже отмечались боли в суставах (11,2%), аллергические реакции (7,7%) и нарушение ритма сердца с удлинением интервала QTcF (7,1%) случаев.

Отмена бедаквилина в связи с НЯ потребовалась в 7,8% (95% CI 4,0–13,5) случаев. Однозначно определить связь между развитием НЯ и приемом бедаквилина не представлялось возможным, за исключением развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Была найдена значимая обратная корреляционная зависимость между долей больных с сопут-

ствующей патологией и долей больных с прекратившимся в результате лечения бактериовыделением ( $p < 0,05$ ). Еще более значимая прямая зависимость имеется между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных, не закончивших лечение ( $p < 0,01$ ).

В табл. 4 представлены коэффициенты при переменной метарегрессии, содержащей долю больных с сопутствующей патологией в logit-шкале, и  $p$ -значения, подтверждающие статистическую значимость соответствующих зависимостей.

Представленные данные дают основание полагать, что сопутствующая патология может влиять на прерывание терапии из-за плохой переносимости препаратов и развития НЯ. Следует отметить, что определенная тенденция, показывающая влияние

**Таблица 4.** Коэффициенты и их значимость в метарегрессии между долей больных с сопутствующей патологией и долей больных с прекратившимся бактериовыделением и с отрывом от лечения

**Table 4.** Coefficients and their significance in the meta-regression between the proportion of patients with comorbidities and the proportion of patients with sputum conversion and treatment defaulters

Показатели	Прекращение бактериовыделения	Эффективность после 24-й недели	Эффективность после года	Выбыло
Коэффициент при доле больных с сопутствующей патологией (в logit-шкале)	-0,3482	-0,3896	-1,3797	0,5515
$p$ -значение для гипотезы о незначимости коэффициента	0,0227	0,0621	0,0850	0,0088

**Таблица 5. Сравнение результатов лечения больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ по окончании всего курса лечения**

**Table 5. Comparison of treatment results of patients with MDR and XDR TB at the end of the whole treatment course**

Результат лечения	Больные с МЛУ ТБ			Больные с ШЛУ ТБ		
	%	95%CI	$p; \tau^2$	%	95%CI	$p; \tau^2$
Выздоровление после завершения курса химиотерапии	89,9	85,9–92,9	0,48; 0	71,9	66,3–76,8	0,44; 0

сопутствующей патологии на достижение эффективности лечения к 24–26 неделям и окончанию срока курса химиотерапии прослеживается, но статистически значимого результата получить не удалось.

Общая эффективность лечения после окончания курса терапии оценена у 572 человек и составила 82% (95%CI 78,6–84,9) (рис. 4). В настоящее время доказано, что уровень сопутствующей патологии различается у больных с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, что может существенно влиять на успех проводимого лечения [20, 23].

Нами был проведен анализ данных после окончания курса лечения у больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, у которых применялся в схеме химиотерапии бедаквилин (табл. 5).

Среди пациентов с МЛУ ТБ выздоровление отмечалось в 89,9%, тогда как среди больных ШЛУ ТБ – в 71,9% случаев.

По данным ВОЗ, исходя из отчетов 146 стран мира, успешное лечение МЛУ ТБ туберкулеза

отмечено только 57%, в 7% случаев лечение было неэффективным и в 15% – больные умерли от заболевания. Следует отметить, что излечение больных ШЛУ ТБ не превышает 34% [39].

Формирование схем химиотерапии туберкулеза с включением бедаквилина внесло существенный вклад в повышение эффективности лечения. Так, по данным ранее выполненного многоцентрового исследования у больных с МЛУ/ШЛУ ТБ, удалось достичь эффективного результата в 61% случаев [27]. По данным других отдельных исследований – до 81% [4, 15, 31].

Необходимо отметить фармакоэкономическую целесообразность применения таких препаратов, как бедаквилин, при лечении больных МЛУ/ШЛУ ТБ [17]. По международным данным, согласно анализу 50 исследований из 25 стран мира показано, что эффективность химиотерапии повышается, если в схемах наряду с бедаквилином используется линезолид, фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин), карбапенемы, клофазимин и т.д.

## Заключение

Результаты представленного метаанализа в целом сопоставимы с проведенными ранее в разных странах исследованиями. Отличие заключается в формировании схем терапии с учетом имеющихся противотуберкулезных препаратов, а также окончании исследований после 24–26 недель интенсивной фазы терапии с применением бедаквилина.

**Поддержка публикации.** Расчеты выполнены при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, выполненных под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2021-602.

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

**Publication Support.** The calculations were supported by the grant of the Government of the Russian Federation for state support of scientific research carried out under the guidance of leading scientists, Agreement No. 075-15-2021-602.

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е. М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – Т. 3, № 30. – С. 49.
2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28–40.
3. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.
4. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9–15.

## REFERENCES

1. Borisov S. E., Ivanushkina T. N., Ivanova D. A., Filippov A. V., Litvinova N. V., Rodina O. V., Garmash Yu. Yu., Safonova S. G., Bogorodskaya E. M. Efficiency and safety of six month treatment regimens with bedaquiline in the chemotherapy of respiratory tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, vol. 3, no. 30, pp. 49. (In Russ.)
2. Borisov S. E., Filippov A. V., Ivanova D. A., Ivanushkina T. N., Litvinova N. V., Garmash Yu. Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28–40. (In Russ.)
3. 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*, 2019, vol. 100, no. 3, pp. 6–12. (In Russ.)
4. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9–15. (In Russ.)

5. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквила, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.
6. Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквила у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области). Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56–62.
7. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22.
8. Зимина В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58–66.
9. 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. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5–15.
10. Кондакова М. Н., Хабилов В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквила на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39–43.
11. Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49–53.
12. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 3. – С. 41–47.
13. Лепшина С. М., Сердюк О. В., Юровская Е. И. Опыт применения бедаквила у больных мультитуберкулезом легких // Университетская клиника. – 2017. – Т. 4, № 22. – С. 89–99.
14. Морозова Т. И., Докторова Н. П., Отпущеникова О. Н., Николенко Н. Ю. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 90–96.
15. Морозова Т. И., Отпущеникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 29–35.
16. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
17. Николенко Н. Ю., Кудлай Д. А., Докторова Н. П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235–248.
18. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. статистические материалы / Васильева И. А., Стерликов С. А., Тестов В. В., Михайлова Ю. В., Обухова О. В., Пономарев С. Б., Кудлай Д. А. – М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022. – 64 с.
19. Павлова М. В., Ершова Е. С., Чернохаева И. В., Сапожникова Н. В., Арчакова Л. И. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С. 23–37.
20. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Глиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквила в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56–62.
21. Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. К. Эффективность применения бедаквила у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 56–63.
22. Тихонова А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквила у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22–26.
5. Golubchikov P. N., Kruk E. A., Mishustin S. P., Petrenko T. I., Kudlay D. A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38–45. (In Russ.)
6. Danilova T. I., Korneev Yu. V., Kudlay 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.)
7. 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.)
8. Zimina V. N., Viktorova I. B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 58–66. (In Russ.)
9. 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.)
10. Kondakova M. N., Khabirov V. V., Zhemkov V. F., Shpakovskaya L. R., Daynovets A. V., Elkin A. V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39–43. (In Russ.)
11. Konovalova N. M., Odinet V. S., Vasilenko T. I., Zadremaylova T. A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49–53. (In Russ.)
12. Kudlay D. A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41–47. (In Russ.)
13. Lepshina S. M., Serdyuk O. V., Yurovskaya E. I. Experience of treatment with bedaquiline of patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Universitetskaya Klinika*, 2017, vol. 4, no. 22, pp. 89–99. (In Russ.)
14. Morozova T. I., Doktorova N. P., Otpuschennikova O. N., Nikolenko N. Yu. Bedaquiline in the treatment of extensive drug resistant tuberculosis. *Meditinsky Soviet*, 2022, vol. 16, no. 4, pp. 90–96. (In Russ.)
15. Morozova T. I., Otpuschennikova O. N., Doktorova N. P., Danilov A. N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 2, pp. 29–35. (In Russ.)
16. Nechaeva O. B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24. (In Russ.)
17. Nikolenko N. Yu., Kudlay D. A., Doktorova N. P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Farmakoeconomika, Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoehpideologiya*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235–248. (In Russ.)
18. Otrasleyve i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2019–2020 gg. *Statisticheskkiye Materialy*. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2019–2020. Statistic materials]. Vasilyeva I. A., Sterlikov S. A., Testov V. V., Mikhaylova Yu. V., Obukhova O. V., Ponomarev S. B., Kudlay D. A. Moscow, FGBU NMITS FPI Minzdrava Rossii Publ., 2022, 64 p.
19. Pavlova M. V., Ershova E. S., Chernokhaeva I. V., Sapozhnikova N. V., Archakova L. I. Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation of drugs. *Meditinsky Alyans*, 2018, no. 2, pp. 23–37. (In Russ.)
20. Stavitskaya N. V., Felker I. G., Zhukova E. M., Tlif A. I., Doktorova N. P., Kudlay D. A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56–62. (In Russ.)
21. Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Kudlay D. A., Pavlova M. V., Yablonskiy P. K. Efficacy of treatment with bedaquiline of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 5, pp. 56–63. (In Russ.)
22. Tikhonova A. M., Burakova M. V., Vaniev E. V., Romanov V. V., Vasilyeva I. A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22–26. (In Russ.)

23. Яблонский П. К., Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Чузов А. Л., Алексеев Д. Ю., Павлова М. В. Эффективность применения новых режимов химиотерапии у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 67–75.
24. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10150. – P. 821–834.
25. Balduzzi S., Rücker G., Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial // *Evid. Based. Ment. Health*. – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 153–160.
26. Barker T. H., Migliavaca C. B., Stein C., et al. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence // *BMC Med*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 189.
27. Borisov S., Dheda K., Enwerem M., Leye R. R., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 1700387.
28. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2013. – Vol. 70, № 22. – P. 84–94.
29. Conradie F., Diaco H. A., Ngubane N., et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2376–2377.
30. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723–732.
31. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 2397–2405.
32. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis isolates in Australia // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – № 111. – P. 31–34.
33. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>.
34. Schwarzer G., Chemaitelly H., Abu-Raddad L. J., Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions // *Res. Synth. Methods*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 476–483.
35. Starshinova A., Dovgalyk I., Beltukov M., Zinchenko Y., Glushkova A., Starshinova A. Y., Doktorova N., Kudlay D. Tuberculosis in the Russian Federation: Dynamics of the Epidemic Indicators before and after COVID-19 Pandemic // *Life*. – 2022. – № 12. – P. 1468.
36. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
37. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package // *Journal of Statistical Software*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
39. World Health Organization. Global tuberculosis report. – Geneva: World Health Organization. – 2019. – 283p. ISBN 978-92-4-156571-4.
40. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – 2019. – 96 p. ISBN 978-92-4-155052-9.
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
23. Yablonsky P. K., Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Chuzhov A. L., Alekseev D. Yu., Pavlova M. V. The effectiveness of the new chemotherapy regimens in patients with extensive drug resistance. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2022, vol. 15, no. 2, pp. 67–75. (In Russ.)
24. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, Vol. 392, no. 10150, pp. 821–834.
25. Balduzzi S., Rücker G., Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid. Based. Ment. Health*, 2019, vol. 22, no. 4, pp. 153–160.
26. Barker T. H., Migliavaca C. B., Stein C. et al. Conducting proportional meta-analysis in different types of systematic reviews: a guide for synthesisers of evidence. *BMC Med.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 189.
27. Borisov S., Dheda K., Enwerem M., Leye R. R., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *European Respiratory Journal*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 1700387.
28. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2013, vol. 70, no. 22, pp. 84–94.
29. Conradie F., Diaco H. A., Ngubane N. et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 24, pp. 2376–2377.
30. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723–732.
31. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, no. 360, pp. 2397–2405.
32. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis isolates in Australia. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 111, pp. 31–34.
33. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available: <https://www.R-project.org>.
34. Schwarzer G., Chemaitelly H., Abu-Raddad L. J., Rücker G. Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res. Synth. Methods*, 2019, vol. 10, no. 3, pp. 476–483.
35. Starshinova A., Dovgalyk I., Beltukov M., Zinchenko Y., Glushkova A., Starshinova A. Y., Doktorova N., Kudlay D. Tuberculosis in the Russian Federation: Dynamics of the Epidemic Indicators before and after COVID-19 Pandemic. *Life*, 2022, no. 12, pp. 1468.
36. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, WHO, 2013, 57 p.
37. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
39. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, World Health Organization. 2019, 283 p. ISBN 978-92-4-156571-4.
40. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019, 96 p. ISBN 978-92-4-155052-9.
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ  
197341, г. Санкт-Петербург,  
ул. Аккуратова, д. 2

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,  
Russian Ministry of Health  
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341

**Старшинова Анна Андреевна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры  
факультетской терапии,  
начальник Управления научными исследованиями  
Тел.: +7 (905) 204-38-61  
E-mail: starshinova\_777@mail.ru  
starshinova\_aa@almazovcentre.ru  
RCID: 0000-0002-9023-6986

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ  
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4

**Довгалюк Ирина Федоровна**

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

ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение  
Математического института им. В. А. Стеклова» РАН  
191023, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 27

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный университет»  
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

**Осипов Николай Николаевич**

Кандидат физико-математических наук, старший  
научный сотрудник, научный сотрудник ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный университет»  
E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru  
<https://orchid.org/000-0002-5391-3917>

ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова МЗ РФ  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России  
115552, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских  
наук, профессор кафедры фармакологии  
Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова МЗ РФ. Ведущий научный сотрудник  
лаборатории персонализированной медицины  
и молекулярной иммунологии № 71  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
Тел.: +7 (985) 761-02-37  
E-mail: D624254@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
Scopus AuthorID: 5717034

**Anna A. Starshinova**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Faculty Therapy Department,  
Head of Research Management Department  
Phone: +7(905)204-38-61  
Email: starshinova\_777@mail.ru  
starshinova\_aa@almazovcentre.ru  
RCID: 0000-0002-9023-6986

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,  
Russian Ministry of Health  
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

**Irina F. Dovgalyuk**

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

St. Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute  
of Russian Academy of Sciences  
27, Fontanki Emb., St. Petersburg, 191023

St. Petersburg University  
7-9, Univorstitetskaya Emb.,  
St. Petersburg, 199034

**Nikolay N. Osipov**

Candidate of Physical  
and Mathematical Sciences, Senior Researcher,  
Researcher St. Petersburg University  
Email: nicknick@pdmi.ras.ru  
<https://orchid.org/000-0002-5391-3917>

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Russian Ministry of Health  
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 19991

Immunology Research Institute  
by the Russian Federal Medical Biological Agency  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115552

**Dmitry A. Kudlay**

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Pharmacology Department of Pharmaceutical  
Science Institute, I. M. Sechenov First Moscow State Medical  
University (Sechenov University), Russian Ministry of Health,  
Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine  
and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research  
Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency  
Phone: +7 (985) 761-02-37  
Email: D624254@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
Scopus AuthorID: 5717034



## Деламанид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019–2021 годах

Е. С. ХИМОВА<sup>1,2</sup>, Д. В. ПЕРХИН<sup>2</sup>, О. М. СВЕШНИКОВА<sup>2</sup>, С. В. МАХМАЕВА<sup>2</sup>, В. Н. ВЕРХОВАЯ<sup>2</sup>,  
П. И. ЕЛИСЕЕВ<sup>1,2</sup>, Е. И. НИКИШОВА<sup>1</sup>, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

<sup>2</sup> ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения деламанида при укороченном режиме лечения пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ легких в Архангельской области с 2019 по 2021 г.

**Материалы и методы.** 32 больных (4 с МЛУ ТБ и 28 с пре-ШЛУ ТБ) начали лечение деламанидом в составе комбинированной химиотерапии новыми препаратами длительностью 12 месяцев. Все пациенты с пре-ШЛУ ТБ получали деламанид, бекваквлин, линезолид, клофазимин, далее схема ХТ формировалась в зависимости от клинической ситуации.

**Результаты.** «Эффективный курс химиотерапии» зарегистрирован у 21/32 пациента (65,6%). Прервали лечение 4/32 (12,5%) пациента. У 2/32 (6,25%) пациентов зарегистрирован результат «безуспешное лечение». Во время исследования умерло 5 (15,6%) пациентов, ни у одного из них причиной смерти не был туберкулез. Самые частые нежелательные явления (НЯ), а всего их было 106, это: электролитный дисбаланс (18,9%), гепатотоксическая (16,0%), нефротоксическая (10,4%) и кардиотоксическая (10,4%) реакции.

**Ключевые слова:** МЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, деламанид, безинъекционные режимы химиотерапии, безопасность, кардиотоксичность.

**Для цитирования:** Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Махмаева С. В., Верховая В. Н., Елисеев П. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Деламанид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019–2021 годах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 62–68. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-62-68>

## Delamanid in the Treatment of MDR/pre-XDR TB in Arkhangelsk Region in 2019–2021

Е. С. ХИМОВА<sup>1,2</sup>, Д. В. ПЕРХИН<sup>2</sup>, О. М. СВЕШНИКОВА<sup>2</sup>, С. В. МАХМАЕВА<sup>2</sup>, В. Н. ВЕРХОВАЯ<sup>2</sup>,  
П. И. ЕЛИСЕЕВ<sup>1,2</sup>, Е. И. НИКИШОВА<sup>1</sup>, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup> Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the efficacy and safety of delamanid in a short-course treatment regimen for patients with MDR/pre-XDR pulmonary tuberculosis in Arkhangelsk Region from 2019 to 2021.

**Subjects and Methods.** 32 patients (4 with MDR TB and 28 with pre-XDR TB) started treatment with delamanid within the combination chemotherapy with new drugs, treatment lasted for 12 months. All patients with pre-XDR TB received delamanid, bedaquiline, linezolid, and clofazimine, then the chemotherapy regimen was compiled depending on the clinical situation.

**Results.** Effective treatment was registered in 21/32 patients (65,6%). 4/32 (12,5%) patients interrupted the treatment. Treatment failure was registered in 2/32 (6,25%). During the study, 5 (15,6%) patients died, in none of them tuberculosis was the cause of death. 106 adverse events (AEs) were reported, they included electrolyte imbalance (18,9%), hepatotoxic (16,0%), nephrotoxic (10,4%) and cardiotoxic (10,4%) reactions.

**Key words:** MDR-TB, pre-XDR-TB, delamanid, injection-free chemotherapy regimens, safety, cardiotoxicity.

**For citations:** Khimova E. S., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Makhmaeva S. V., Verkhovaya V. N., Eliseev P. I., Nikishova E. I., Maryandyshchev A. O. Delamanid in the treatment of MDR/pre-XDR TB in Arkhangelsk Region in 2019–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 62–68 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-62-68>

Для корреспонденции:  
Химова Елена Сергеевна  
E-mail: [lenka.ro4eva.2013@yandex.ru](mailto:lenka.ro4eva.2013@yandex.ru)

Correspondence:  
Elena S. Khimova  
Email: [lenka.ro4eva.2013@yandex.ru](mailto:lenka.ro4eva.2013@yandex.ru)

## Введение

На фоне мировой благоприятной тенденции снижения случаев туберкулеза (ТБ) количество пациентов с рифампицин-устойчивым штаммом микобактерий туберкулеза (МБТ) продолжает расти. Мировой показатель успешного лечения туберкулеза остается невысоким и составляет 59% при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ и 30% в случае пре-широкой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ) МБТ. В число приоритетных задач повышения эффективности лечения входит разработка и внедрение безинъекционных коротких схем лечения ТБ [3].

Новые лекарственные препараты (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламамид, претоманид) включены в рекомендации ВОЗ 2020 года [8]. Бедаквилин зарегистрирован как противотуберкулезный препарат в Российской Федерации в 2013 году. Линезолид, зарегистрированный несколькими годами ранее, стал применяться как перепрофилированный препарат для лечения туберкулеза одновременно с бедаквилином. Клофазимин и претоманид не могут быть использованы в Российской Федерации по причине отсутствия их регистрации. Деламамид является вторым новым противотуберкулезным препаратом, зарегистрированным в России (май 2020 г.), но еще не получил широкого практического применения.

Доклинические и клинические исследования показали, что деламамид сокращает время конверсии культуры, повышает процент успешного лечения, обладает наименьшим риском лекарственных взаимодействий и лучшей переносимостью в сравнении с плацебо [7]. Мировой опыт его применения в лечении МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ ограничен. Получение данных об эффективности и безопасности при лечении пре-ШЛУ-ТБ является новым аспектом применения препарата и может быть ценным для будущих схем терапии.

Архангельская область имеет опыт применения новых противотуберкулезных препаратов с 2015 года, но режим лечения с применением деламаида был использован только у пяти пациентов с подтвержденным пре-ШЛУ ТБ до 2019 года [5]. Применение новых лекарственных препаратов в схеме лечения больных пре-ШЛУ ТБ позволило в 57% случаев получить эффективный курс терапии [1]. Далее опыт использования деламаида в расширенной когорте из 48 пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ из Архангельской области и Чеченской Республики продемонстрировал эффективность 68,7% [4]. Во всех публикациях отмечается низкий уровень нежелательных явлений, ассоциированных с комбинацией новых противотуберкулезных препаратов [1, 2, 4,]. С 2019 года гуманитарная поставка деламаида некоммерческой организацией «Врачи без границ» позволила провести лечение с его использованием у всех пациентов с пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области.

## Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность применения деламаида при укороченном режиме лечения пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ легких в Архангельской области с 2019 по 2021 год.

## Материалы и методы

Данное наблюдательное когортное исследование организовано на базе Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера и включает все зарегистрированные случаи пре-ШЛУ ТБ и выбранные случаи МЛУ ТБ. Для определения МЛУ и пре-ШЛУ использованы последние определения, предложенные ВОЗ [6]. Деламамид назначался по разрешению Министерства здравоохранения Российской Федерации по жизненным показаниям на основании решения центральной врачебной комиссии противотуберкулезного диспансера. Все пациенты до начала лечения подписали добровольное информированное согласие на включение в схему новых противотуберкулезных препаратов. Одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» получено 28.03.2018 (протокол № 02/03-18).

С января 2019 года по март 2021 года в Архангельской области 32 больных МЛУ/пре-ШЛУ ТБ начали лечение деламамидом в составе комбинированной химиотерапии новыми препаратами длительностью 12 месяцев.

С апреля 2021 года в Архангельской и Владимирской областях стартовал научно-практический проект «Короткие безинъекционные режимы лечения МЛУ и пре-ШЛУ ТБ», в рамках которого сроки лечения деламамидом сокращены до 9 месяцев. Данные случаи не включены в эту публикацию.

Согласно алгоритму диагностики туберкулеза в Архангельской области, до начала лечения биологический материал (мокрота и/или бронхиальные смывы) от всех пациентов исследовался культуральным методом на жидких питательных средах (ВАСТЕС MGIT) и молекулярно-генетическими методами GeneXpert, GenoType MTBDRplus и GenoType MTBDRsl с определением лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда. Культуральное и молекулярно-генетическое подтверждение диагноза имели 31/32 (97%) пациента, у 1 пациента пре-ШЛУ ТБ зарегистрирован без микробиологического подтверждения на основании тесного контакта с больным туберкулезом, положительного результата пробы с диаскинтестом и характерной рентгенологической картиной. Бактериоскопический и культуральный мониторинг осуществлялся ежемесячно, рентгенологический контроль проводился 1 раз в 3 месяца весь период лечения. Мониторинг клинических проявлений нежелательных явлений осуществлялся ежедневно, а лабораторный и инструментальный контроль

**Таблица 1. Абсолютное число больных МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области с 2018 по 2021 г.**

*Table 1. Absolute number of MDR/pre-XDR TB patients in Arkhangelsk Region from 2018 to 2021*

Год	Абсолютное число пациентов с МЛУ ТБ	Абсолютное число пациентов с пре-ШЛУ ТБ
2018	75	21
2019	80	15
2020	43	12
2021	48	10
включено пациентов для лечения деламанидом	4	28

проводился ежемесячно в течение всего периода лечения в соответствии с клиническим протоколом.

Согласно рекомендациям ВОЗ от 2020 года в схему лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза достаточно включить четыре эффективных противотуберкулезных препарата [8]. Схема терапии была сформирована из 4–5 антибактериальных препаратов. Все пациенты с пре-ШЛУ ТБ получали деламанид, бедаквилин, линезолид, клофазимин. По решению центральной врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения может формироваться индивидуальный режим лечения в зависимости от клинической ситуации. Так, с учетом тяжести состояния и/или двустороннего распространения туберкулезного процесса у 10/32 (31%) пациентов в схему химиотерапии (ХТ) добавлен имипенем в комбинации с амоксициллином клавуланатом.

Пациентам с МЛУ ТБ (при сохраненной чувствительности к фторхинолонам) назначалась комбинация левофлоксацина, бедаквилина, линезолида и клофазимины. Однако у 1 из больных в данную схему был добавлен деламанид в связи с двухсторонним распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом с массивным бактериовыделением. Деламанид у 1 пациента заменил линезолид и еще у 1 – бедаквилин в связи с нежелательными явлениями на данные препараты. Также у 1 пациента пероральный режим лечения с деламанидом назначен в связи с пожилым возрастом и сопутствующей патологией. Для лечения деламанидом взяты выборочные случаи МЛУ ТБ в связи с ограниченным количеством препарата.

В Архангельской области данные о случаях туберкулеза, проведенных исследованиях, тестах лекарственной чувствительности, лечении и его результатах получены из региональной медицинской информационной системы inIT-MED. Данные этой региональной системы полностью соответствуют данным Федерального регистра больных туберкулезом. Прием противотуберкулезных препаратов на стационарном и амбулаторном этапах проводился строго под контролем медицинского персонала с регистрацией в «Медицинской карте лечения больно-

го туберкулезом» № 01-ТБ/у и системе inIT-MED. Эффективность лечения пациентов с туберкулезом оценивалась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров от 2020 года и приказом Минздрава России № 50 от 13 февраля 2004 года.

Число заболевших МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области представлено по годам в табл. 1.

### Результаты исследования

Как видно из табл. 1, комплексное лечение с включением деламанида было начато у 32 пациентов, из них: 4 (12,5%) – с МЛУ ТБ, 28 (87,5%) – с пре-ШЛУ ТБ (с устойчивостью к фторхинолонам). Мужчин было 78% (25 человек), женщин – 22% (7 человек). Возраст пациентов варьировал от 24 до 80 лет, медиана составила 41 год. У 21 (66%) пациента имелся деструктивный процесс в легких на момент начала лечения, чаще двусторонней локализации с кавернами различного диаметра. Бактериовыделение методом микроскопии мокроты до начала лечения обнаружено у 22 (69%) пациентов.

По группам регистрации 32 пациента распределялись следующим образом: 13 (40,6%) – новые случаи ТБ, 8 (25%) – рецидив ТБ, 5 (15,6%) – возобновление лечения или лечение после прерванного курса, 5 (15,6%) – после неэффективного курса лечения, подтвержденного бактериологическими методами. В другом регионе страны был зарегистрирован 1 (3,1%) пациент, который не смог представить достоверную информацию о предыдущих курсах лечения.

Все 32 пациента до начала данного исследования прошли тестирование на инфекции. ВИЧ-инфекция была у 6 (18,75%) пациентов, вирусный гепатит С – у 5 (15,6%), сочетание ВИЧ-инфекции и гепатита С – у 3 (9,4%) пациентов. Антиретровирусная терапия (АРВТ) была скорректирована с учетом лекарственных взаимодействий с бедаквилином – произведена замена эфавиренца на долутагравир. Пациенты не получали лечение гепатита С в связи с отсутствием препаратов. Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Исходы курса лечения представлены в табл. 3. «Эффективный курс химиотерапии» зарегистрирован у 21/32 (65,6%) пациента на основании положительной клинико-рентгенологической динамики и стойкой конверсии культуры МБТ. У 4 (12,5%) пациентов зарегистрирован результат «прерванное лечение» на разных сроках. Из них 1 пациентка получила 266 доз лекарственных препаратов с достижением конверсии культуры, но после прерывания лечения продолжает наблюдение. Остальные 3 пациента прервали лечение через месяц. У 2 (6,25%) пациентов зарегистрирован результат «неэффективное лечение» на основании отсутствия конверсии культуры на фоне химиотерапии. Причинами смерти

**Таблица 2. Результаты ТВНА в зависимости от метода верификации диагноза**

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients in the delamanid cohort, Arkhangelsk Region, 2019–2021

Параметр		Значение
Возраст, медиана (Q1; Q3)		41,5 (36,6; 48) лет
n = 32		Абс. (%)
Пол	Мужской Женский	25 (78) 7 (22)
Категория случая:	Впервые выявленный Рецидив После неэффективного лечения После прерванного лечения Прибывший с других территорий	13 (40,6) 8 (25) 5 (15,6) 5 (15,6) 1 (3,1)
Микроскопия мокроты до начала лечения:	Положительный Отрицательный	22 (68,75) 10 (31,25)
Культуральное подтверждение диагноза:	Положительный Отрицательный	28 (87,5) 4 (12,5)
Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза:	Положительный Отрицательный	31 (96,9) 1 (3,1)
ВИЧ-статус:	Положительный Отрицательный	6 (18,75) 26 (81,25)
Вирусный гепатит С:	Положительный Отрицательный	5 (15,6) 27 (84,4)
Полостные образования в легких		21 (66)

5 пациентов во время химиотерапии ТБ стали: желудочно-кишечное кровотечение на фоне токсического гепатита при прогрессировании цирроза печени, COVID-19, ВИЧ-инфекция (при наличии положительной бактериологической динамики на фоне ХТ ТБ), алкогольная кардиомиопатия и рак пищевода.

Стойкая положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения объема инфильтрации, количества и объема полостей распада наблюдалась у 10 (31,25%) пациентов уже через 3 месяца ХТ. Поздняя положительная динамика после пяти-шести месяцев ХТ наступила лишь у 3 (9,4%) пациентов. Однако доказанным критерием эффективности, рекомендованным ВОЗ, стоит считать конверсию культуры [8]. Конверсия культуры у большинства излеченных пациентов наступила

**Таблица 3. Результаты лечения когорты пациентов МЛУ/пре-ШЛУ ТБ с включением деламаида, 2019–2021 гг., Архангельская область**

Table 3. Treatment outcomes in the MDR/pre-XDR TB cohort treated with delamanid, 2019–2021, Arkhangelsk Region

Исход	Число пациентов, абс. (%)
Начали лечение с включением деламаида	32
Эффективный курс химиотерапии	21 (65,6)
Прерванное лечение	4 (12,5)
Неэффективное лечение	2 (6,25)
Смерть от других причин (на фоне химиотерапии)	5 (15,6)
Смерть от туберкулеза	0

**КОНВЕРСИЯ КУЛЬТУРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ**



**Рис. 1. Сроки конверсии культуры у 21 пациента с эффективным курсом ХТ, включавшим деламаид**

Fig. 1. The timing of culture conversion in 21 patients with an effective course of chemotherapy containing delamanid

после двух месяцев лечения (рис. 1). Излеченные пациенты продолжают диспансерное наблюдение, обследуясь каждые 6 месяцев. Случаев рецидива заболевания не зарегистрировано.

Конверсия культуры является наиболее доказанным критерием излечения по данным ВОЗ. На графике отражена скорость конверсии культуры мокроты среди МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ пациентов, у которых зарегистрирован результат «Эффективный курс химиотерапии» (n=21) после 12 месяцев лечения по схеме: бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламаид. На шестом месяце ХТ у всех зарегистрирован отрицательный результат посева мокроты.

**Таблица 4. Типы НЯ, зарегистрированные на фоне ХТ с включением деламанида**

*Table 4. Types of AEs registered during chemotherapy regimens containing delamanid*

Нежелательное явление (НЯ)	Количество НЯ абс. (%)	Время возникновения НЯ (месяц лечения) Медиана (Q1;Q3)	Средняя длительность НЯ (в днях) Медиана (Q1;Q3)	Количество серьезных НЯ	Максимальная степень тяжести НЯ
	<b>Всего</b>				
Электролитный дисбаланс	20 (18,9%)	3 (2; 7)	31,5 (18; 74)	–	2
Гепатотоксическая	17 (16,0%)	3 (1,5; 6; 5)	32 (18; 74)	–	4
Нефротоксическая	11 (10,4%)	3 (2; 6)	31 (18; 70)	–	3
Кардиотоксическая	11 (10,4%)	4 (2; 8)	41 (15,5; 77,5)	2	4
Аллергическая реакция	9 (8,5%)	3 (2; 7,25)	31 (20; 72)	–	2
Периферическая полинейропатия	8 (7,5%)	3 (1; 6)	34 (18; 74)	–	2
Анемия	6 (5,7%)	3 (1,6; 7,5)	40,5 (19,75; 76,25)	–	2
Тошнота/рвота	6 (5,7%)	3 (1,25; 6)	33 (18; 68)	–	3
Гастротоксическая	4 (3,8%)	3 (2; 7)	37 (19,25; 74,75)	–	3
Гиперамлаземия	4 (3,8%)	6 (2; 8)	45 (16,5; 89)	–	3
Гипопротеинемия/гипоальбуминемия	3 (2,8%)	3 (2; 5,25)	30,5 (19,25; 74)	–	1
Судорожный синдром	2 (1,9%)	2 (2; 3,5)	40,5 (29; 61,5)	–	1
Диарея	1 (0,9%)	1	2	–	1
Офтальмотоксичность	1 (0,9%)	9	91	1	4
Серотониновый синдром	1 (0,9%)	6	16	–	1

У 25/32 (78,1% ) пациентов на фоне комбинированной ХТ возникло хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), а всего их было 106. Чаще всего НЯ, которые могли иметь связь с деламанидом, проявлялись в виде электролитного дисбаланса калия, магния, кальция сыворотки крови – 18,9%, удлинения скорректированного интервала QTcF или нарушения ритма сердца – 10,4%. В 2 случаях кардиотоксические НЯ расценены как серьезные, они были купированы: у одной пациентки путем отмены клофаземина, в другом случае – симптоматической терапией.

У 1 пациента с положительным ВИЧ-статусом развилось серьезное НЯ в виде офтальмотоксичности, что проявлялось значительным ухудшением зрения, параличом глазодвигательных мышц, появление этих симптомов зафиксировано после изменения АРВТ на этравирин, долутегравир, ритонавир, дарунавир на девятом месяце ХТ туберкулеза. НЯ в виде токсического гепатита наблюдались у 16% больных, и они были не связаны с приемом деламанида. Зарегистрирован 1 случай

такого редкого нежелательного явления, как серотониновый синдром, который купирован после отмены линезолида. Характер, длительность и степень тяжести НЯ представлены в табл. 4.

#### Заключение

Представлена оценка эффективности и безопасности ХТ 12-месячными режимами с включением деламанида пациентам с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ. Излечение туберкулеза достигнуто в 21/35 (65,6%) случаев, что выше, чем в большинстве публикаций. У 25/32 (78,1%) пациентов на фоне комбинированной ХТ возникло хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), а всего их было 106. Чаще всего НЯ, которые могли иметь связь с деламанидом, проявлялись в виде электролитного дисбаланса калия, магния, кальция сыворотки крови – 18,9%, удлинения скорректированного интервала QTcF или нарушения ритма сердца – 10,4%. В 2 случаях кардиотоксические НЯ расценены как серьезные. Все НЯ были успешно купированы.

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

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5–10.
2. Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 62–63.
3. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN 978-92-4-003703-8
4. Maryandyshev A., Lorsanov S., Khaidarkhanova Z., Perkhin D., Sveshnikova O., Gaida A., Khimova E., Privolnev V. Delamanid in MDR/XDR pulmonary tuberculosis in Russia: first experience. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract book – 30th ECCMID 2020: Abstract 4394.
5. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T., et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis // Emerg Infect Dis. – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 1718–1721.
6. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN 978-92-4-002219-5
7. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // The Lancet Respiratory Medicine. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 249–259.
8. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. ISBN 978-92-4-000704-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный  
медицинский университет»  
163069, г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51  
Тел.: + 7 (8182) 66-05-64

**Химова Елена Сергеевна**

Ассистент кафедры фтизиопульмонологии,  
врач-фтизиатр ГБУЗ АО «АКПТД»  
E-mail: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

**Елисеев Платон Иванович**

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
фтизиопульмонологии, врач-клинико-лабораторной  
диагностики ГБУЗ АО «АКПТД»  
E-mail: pediatrics@yandex.ru

**Никишова Елена Ильинична**

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры фтизиопульмонологии  
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

**Марьяндышев Андрей Олегович**

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии,  
врач-фтизиатр ГБУЗ АО «АКПТД»  
E-mail: maryandyshev@mail.ru

REFERENCES

1. Gayda A. I., Sveshnikova O. M., Verkhovaya V. N., Makhmaeva S. V., Nikishova E. I., Maryandyshev 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.)
2. Lorsanov S. M., Khaidarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B. The experience of using delamanid in the Chechen Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 62–63. (In Russ.)
3. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021. ISBN 978-92-4-003703-8
4. Maryandyshev A., Lorsanov S., Khaidarkhanova Z., Perkhin D., Sveshnikova O., Gaida A., Khimova E., Privolnev V. Delamanid in MDR/XDR pulmonary tuberculosis in Russia: first experience. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract book, 30th ECCMID 2020, Abstract 4394.
5. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T. et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1718–1721.
6. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva, World Health Organization, 2021. ISBN 978-92-4-002219-5
7. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 249–259.
8. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. ISBN 978-92-4-000704-8

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Northern State  
Medical University  
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069  
Phone: + 7 (8182) 66-05-64

**Elena S. Khimova**

Assistant of Phthisiopulmonology Department,  
Phthisiologist of Arkhangelsk Clinical TB Dispensary  
Email: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

**Platon I. Eliseev**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Phthisiopulmonology Department, Specialist of Clinical  
Laboratory Diagnostics of Arkhangelsk Clinical TB Dispensary  
Email: pediatrics@yandex.ru

**Elena I. Nikishova**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Phthisiopulmonology Department  
Email: e.i.nikishova@mail.ru

**Andrey O. Maryandyshev**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences,  
Head of Phthisiopulmonology Department,  
Phthisiologist of Arkhangelsk Clinical TB Dispensary  
Email: maryandyshev@mail.ru

ГБУЗ АО «Архангельский клинический  
противотуберкулезный диспансер»  
163002, г. Архангельск, Новгородский проспект, д. 28  
Тел.: + 7 (8182) 68-31-56

**Перхин Дмитрий Валентинович**

Главный врач  
E-mail: tubdisp29@gmail.com

**Свешникова Оксана Михайловна**

Заместитель главного врача по медицинской части  
E-mail: tub29zam@mail.ru

**Махмаева Светлана Владимировна**

Заведующая отделением для лечения МЛУ-ТБ  
E-mail: svetkich1975@mail.ru

**Верховая Виктория Николаевна**

Врач-фтизиатр отделения для лечения МЛУ-ТБ  
E-mail: viktorija.verkh@yandex.ru

Arkhangelsk  
Clinical TB Dispensary  
28, Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002  
Phone: + 7 (8182) 68-31-56

**Dmitry V. Perkhin**

Head Physician  
Email: tubdisp29@gmail.com

**Oksana M. Sveshnikova**

Deputy Chief Physician for Medical Activities  
Email: tub29zam@mail.ru

**Svetlana V. Makhmaeva**

Head of MDR TB Treatment Department  
Email: svetkich1975@mail.ru

**Viktorija N. Verkhovaya**

Phthisiologist of MDR TB Treatment Department  
Email: viktorija.verkh@yandex.ru

Поступила 05.01.2023

Submitted as of 05.01.2023



## Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем

Е. А. МАЗУРИНА<sup>1</sup>, Т. В. УМПЕЛЕВА<sup>1</sup>, Л. А. ГОЛУБЕВА<sup>1</sup>, Л. С. ЛАВРЕНЧУК<sup>1</sup>, Д. В. ВАХРУШЕВА<sup>1</sup>,  
И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,  
г. Екатеринбург, РФ

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

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину путем секвенирования RRDR гена *rpoB*.

**Материалы и методы.** В исследование включен 651 изолят *M. tuberculosis*, тесты на лекарственную устойчивость (ГЛЧ) которых были проведены генотипическими методами (гГЛЧ): ТВ-ТЕСТ (БИОЧИП-ИМБ, Россия) и «Амплитуб-МЛУ-РВ» (НПК Синтол, Россия) и фенотипическими методами (фГЛЧ): метод абсолютных концентраций, система ВАСТЕС MGIT 960, набор Sensititre Мусо ТВ. Для 20 изолятов с расхождениями результатов фГЛЧ и гГЛЧ проведено секвенирование методом Сэнгера RRDR гена *rpoB*.

**Результаты.** В результате секвенирования обнаружено два варианта мутаций в регионе RRDR гена *rpoB*, которые не детектируются тест-системами ТВ-ТЕСТ и Амплитуб МЛУ-РВ, но достоверно ассоциированы с устойчивостью МБТ к рифампицину. Наиболее распространенным вариантом явилась вставка трех нуклеотидов (TTC), кодирующих аминокислоту фенилаланин в позиции 434 кодона (1296-1300insTTC).

**Ключевые слова:** рифампицин, *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), изолят, ген, мутация.

**Для цитирования:** Мазурин Е. А., Умпелева Т. В., Голубева Л. А., Лавренчук Л. С., Вахрушева Д. В., Васильева И. А. Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 69–77. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77>

## Genetic Determinants of Rifampicin Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* not Included in the Russian Molecular Genetic Test Systems

Е. А. MAZURINA<sup>1</sup>, Т. В. UMPELEVA<sup>1</sup>, Л. А. GOLUBEVA<sup>1</sup>, Л. С. LAVRECHUK<sup>1</sup>, Д. В. VAKHRUSHEVA<sup>1</sup>,  
И. А. VASILYEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ural Phthiisopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study the genetic determinants of rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* by sequencing the RRDR *rpoB* gene.

**Subjects and Methods.** The study included 651 *M. tuberculosis* isolates that were tested for drug susceptibility (DST) by genotypic methods (gDST) TB-TEST (BIOCHIP-IMB, Russia), and Amplitube-MDR-RV (NPK Sintol, Russia) and phenotypic methods (phDST): the absolute concentration method, BACTEC MGIT 960 system, and Sensititre Myco TB kit. Sanger RRDR sequencing of the *rpoB* gene was performed for 20 isolates with discrepancies in the results of phDST and gDST.

**Results.** As a result of sequencing, two variants of mutations in the RRDR region of the *rpoB* gene were found, which were not detected by TB-TEST and Amblitub MDR-RV test systems, however were strongly associated with rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. The most common variant was the insertion of three nucleotides (TTC) encoding the amino acid phenylalanine at position 434 of the codon (1296-1300insTTC).

**Key words:** Rifampicin, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), isolate, gene, mutation.

**For citations:** Mazurina E. A., Umpeleva T. V., Golubeva L. A., Lavrenchuk L. S., Vakhrusheva D. V., Vasilyeva I. A. Genetic determinants of rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* not included in the Russian molecular genetic test systems. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 69–77 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77>

Для корреспонденции:  
Вахрушева Диана Владимировна  
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Correspondence:  
Diana V. Vakhrusheva  
Email: vakhrusheva@urniif.ru

## Введение

Эффективность лечения туберкулеза зависит от своевременности и точности определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Решающее значение для клинической практики имеет тестирование устойчивости МБТ к рифампицину, так как эта информация является ключевой для назначения схемы химиотерапии туберкулеза. Рифампицин используют в качестве одного из основных препаратов при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза [1]. Устойчивость к рифампицину является маркером туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), поскольку на сегодняшний день большинство микобактерий, устойчивых к рифампицину, также устойчивы и к изониазиду [24].

В рутинной лабораторной практике встречаются случаи расхождения результатов фенотипического и молекулярно-генетического тестирования чувствительности МБТ к рифампицину (RIF). Это может быть обусловлено наличием у возбудителя мутаций, не детектируемых используемыми молекулярно-генетическими тест-системами, или «ускользанием» устойчивых изолятов, содержащих мутации, которые принято называть пограничными или «спорными» при фенотипическом тестировании с применением стандартных критических концентраций препарата. Спорные мутации зачастую не вызывают высокого уровня фенотипической устойчивости, и их значимость до сих пор является предметом дискуссий [25]. В связи с этим в 2022 г. эксперты ВОЗ сформулировали правило о том, что любые мутации, за исключением синонимичных мутаций в области, определяющей устойчивость к рифампицину и *rrpB* I491F, следует рассматривать как придающие устойчивость к рифампицину (даже если они никогда ранее не были описаны) [18], а референтным методом для определения устойчивости к рифампицину следует считать секвенирование всего гена *rrpB* [28].

Устойчивость МБТ к RIF в большинстве случаев обусловлена наличием точечных мутаций в области из 81 пары нуклеотидов гена *rrpB*, называемой RIF-resistance-determining region (RRDR). Наиболее полный перечень их опубликован в «Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance» [27], однако в нем представлены не все мутации, встречающиеся в клинической практике. Это связано с тем, что спектр мутаций регион-специфичен и может отличаться у МБТ, выделенных от пациентов из разных стран.

Изучение спектра мутаций, а также случаев расхождения результатов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) фенотипическими и молекулярно-генетическими методами крайне важно, так как потенциально может нести информацию о новых вариантах изменчивости МБТ.

Кроме того, как нами было показано ранее, необходимо с осторожностью относиться к результатам об отсутствии мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину у МБТ, имеющих мутации устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП), особенно если не доступны данные фенотипического ТЛЧ вследствие отсутствия культуры микобактерий из данного образца [2].

## Цель исследования

Изучить генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину путем секвенирования RRDR гена *rrpB*.

## Материалы и методы

С февраля 2016 г. по декабрь 2021 г. для этиологической диагностики туберкулеза из стационара Уральского НИИ фтизиопульмонологии - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в отделение микробиологии и ПЦР, диагностики были направлены различные виды клинического материала, полученного от пациентов: респираторный (мокрота, жидкость БАЛ), резекционный (ткань легкого и костная ткань) и др. Каждый образец после процедуры пробоподготовки делили на порции для молекулярно-генетического и бактериологического исследований.

### **Бактериологические и молекулярно-генетические методы**

Выделение ДНК, ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) и исследование на наличие генетических маркеров *M. tuberculosis complex* проводили с помощью набора «Амплитуб-РВ» (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. При выявлении ДНК *M. tuberculosis* в клиническом образце в количестве более чем  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, образец дополнительно исследовали методом гибридизации на биологических чипах с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ» (БИОЧИП-ИМБ, Россия) согласно инструкции производителя. Этот метод позволяет определить принадлежность изолятов *M. tuberculosis* к одному из эндемичных для Российской Федерации генотипов (Beijing, BeijingB0/W148, LAM, Haarlem, Ural) и выявить 116 мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к различным противотуберкулезным препаратам в генах *rrpB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis* и *embB*. Анализ основан на амплификации 17 фрагментов генома с последующей гибридизацией на микрочипе [29]. Выделенную ДНК *M. tuberculosis complex* хранили при  $-20^\circ\text{C}$  для возможности последующего реанализа.

При наличии роста культуры фенотипическую чувствительность изолятов МБТ к RIF определяли методом абсолютных концентраций (критическая

**Таблица 1.** Перечень праймеров для секвенирования RRDR гена *rpoB*

**Table 1.** List of primers for sequencing the RRDR *rpoB* gene

Название	Последовательность 5' - 3'	Длина праймера, п.н.	Положение в геноме	Положение в гене <i>rpoB</i>
<i>rpoB</i> -305-F	CAGACGTTGATCAACATCCG	20	761031-761050	1225-1244
<i>rpoB</i> -305-R	TACGGCGTTTCGATGAAC	18	761318-761335	1512-1529
<i>rpoB</i> -459-F	GCTGATCCAAAACCAGATCC	20	760937-760956	1131-1150
<i>rpoB</i> -459-R	TCCTCGTCGGCGGTCAGGTA	20	761376-761395	1570-1589

концентрация – 40 мг/л) на среде Левенштейна-Йенсена, а также в системе ВАСТЕС MGIT 960 (критическая концентрация 1 мг/л) [3].

При расхождении результатов тестирования – дикий тип при исследовании ТБ-ТЕСТ и фенотипическая резистентность, дополнительно проводили исследование тест-системой «Амплитуб-МЛУ-РВ» (НПК Синтол).

### Секвенирование участка RRDR

Аmplification и дальнейшее секвенирование участка RRDR гена *rpoB* проводили с помощью двух пар праймеров, приведенных в табл. 1. При недостаточном содержании ДНК в образце применяли технологию вложенной амплификации с использованием обеих пар праймеров.

Секвенирование фрагмента RRDR гена *rpoB* проводили на генетическом анализаторе ABI 3500 с использованием протокола производителя (Applied Biosystems, Foster City, CA).

### Биоинформатический анализ

Обработку результатов секвенирования участка гена *rpoB* производили с помощью открытого программного обеспечения Unipro UGENE (вер. 42.0) с использованием инструмента Sanger data analysis [17]. Множественное выравнивание участков гена *rpoB* осуществляли с помощью программы Unipro

UGENE (вер. 42.0) с использованием интерактивного алгоритма выравнивания MUSCLE. В качестве референтной последовательности использовали последовательность гена *rpoB M. tuberculosis H37Rv*. Для картирования мутаций использовали нумерацию по *M. tuberculosis H37Rv*.

Дополнительно провели анализ ста полногеномных последовательностей *M. tuberculosis*, выделенных из диагностического материала пациентов УНИИФ в период 2009–2017 гг. (illumina HiSeq 2500) в рамках предыдущих исследований [22, 23]. Сборку геномов осуществляли с помощью открытого сервиса по обработке биоинформатических данных PATRIC (Bioinformatics Resource Centers). Для сборки использовали пайплайн Unicycler (версия v. 0.4.8) (v. 0.4.8) [27].

### Результаты исследования

Всего за период с февраля 2016 г. по декабрь 2021 г. тестирование лекарственной чувствительности обоими методами (фенотипическим и молекулярно-генетическим) было проведено для 651 образца. При сопоставлении результатов тестирования их чувствительности к RIF было обнаружено 8 изолятов, у которых не были выявлены мутации устойчивости к RIF как с использованием тест-системы ТБ-ТЕСТ, так и тест-системы Амплитуб-МЛУ-РВ, но наблюдался рост на среде с препаратом в критической концентрации (табл. 2).

**Таблица 2.** Перечень праймеров для секвенирования RRDR гена *rpoB*

**Table 2.** The spectrum of mutations associated with resistance to anti-tuberculosis drugs in 20 MTB samples

№ образца	Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТП					Генотип изолята	Результат ф. ТЛЧ	Результат секвенирования RRDR гена <i>rpoB</i>	
	H ( <i>katG/inhA</i> )	RIF ( <i>rpoB</i> )	Fq ( <i>gyrA/gyrB</i> )	Am ( <i>eis/rrs</i> )	Emb ( <i>embB</i> )			Мутация в RRDR	Мутация вне RRDR
Группа 1: отсутствие мутаций к RIF, фенотипическая устойчивость									
5655	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	Wt	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
2566	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Asp94Ala, <i>gyrA</i> Ser95Thr	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
6225	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Ala90Val	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
3758	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Asp94Tyr, <i>gyrA</i> Ser95Thr	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	-

Таблица 2. Окончание  
Table 2. Ending

№ образца	Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТП					Генотип изолята	Результат ф. ТЛЧ	Результат секвенирования RRDR гена <i>rpoB</i>	
	H ( <i>katG/inhA</i> )	RIF ( <i>rpoB</i> )	Fq ( <i>gyrA/gyrB</i> )	Am ( <i>eis/rrs</i> )	Emb ( <i>embB</i> )			Мутация в RRDR	Мутация вне RRDR
7772	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	eis g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
2907	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Ala90Val, <i>gyrA</i> Asp94Gly, Ser95Thr	eis g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
3795	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrB</i> Glu540Asp(2)	wt	Met306Val	BeijingB0	R	1289T>C <b>(Leu430Pro)</b>	1272C>G (Phe424Leu)
1241	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Ala90Val	eis g10a	wt	BeijingB0	R	1303G>A <b>(Asp435Asn)</b>	1460A>G (Asn487Ser)
Группа 2: отсутствие мутаций к RIF, отсутствие культуры									
919	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	<i>rrs</i> a1401g, eis g10a	wt	BeijingB0	нет роста	1296-1300insTTC	–
5294	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	Met306Val	Beijing	нет роста	1224 G>T	–
4390	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	<i>rrs</i> a1401g	wt	BeijingB0	нет роста	1224 G>T	–
5057	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	1224 G>T	–
5290	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	Met306Val	Beijing	нет роста	–	–
2195	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	–	–
3310	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	Met306Val	Beijing	нет роста	–	–
5322	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	–	–
37	<i>katG</i> Ser315Thr(1), <i>inhA</i> c15t	wt	wt	wt	Met306Ile (3)	Haarlem	нет роста	–	–
123	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	–	–
4904	wt	wt	<i>gyrA</i> Asp94Gly, <i>gyrA</i> Ser95Thr	wt	wt	Beijing	нет роста	–	–
4930	wt	wt	<i>gyrA</i> Ser91Pro	wt	wt	Beijing	нет роста	–	–

Кроме того, из нашей коллекции образцов ДНК *M. tuberculosis* было выбрано 12 со следующими характеристиками: отсутствие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к RIF, при этом наличие мутаций хотя бы к одному другому противотуберкулезному препарату (табл. 2). Обоснование такого выбора приведено нами в предыдущей работе, в которой показано, что наличие устойчивости МБТ к другим ПТП с высокой степенью значимости коррелирует с наличием устойчивости к RIF [2].

Для этих 20 (8+12) образцов мы провели секвенирование методом Сэнгера RRDR гена *rpoB* с целью обнаружения полиморфизмов, не детектируемых тест-системой на основе биочипов. Предполагаемая длина секвенируемого фрагмента составила 459 пар нуклеотидов.

По результатам секвенирования обнаружено шесть вариантов мутаций, пять из которых являются однонуклеотидными заменами (табл. 2). Одна нуклеотидная замена являлась синонимичной (1224 G→T) и была выявлена у 3 образцов. Четыре из обнаруженных однонуклеотидных полиморфизмов, вызывающих изменение кодируемой аминокислоты, были выявлены у 2 образцов (№ 3795 и 1241) – две мутации в RRDR: 1289T→C – замена Leu на Pro в 430 кодоне, 1303G→A – замена Asp на Asn в 435 кодоне; и дополнительно, у этих же изолятов, мутации вне RRDR: 1272C→G – замена Phe на Leu в 424 кодоне, 1460A→G – замена Asn на Ser в 487 кодоне.

Наиболее распространенным вариантом явилась вставка трех нуклеотидов (TTC), кодирующих

аминокислоту фенилаланин в позиции 434 кодона (1296-1300insTTC). Данная мутация обнаружена у 7 образцов.

Для уточнения частоты встречаемости этой мутации нами был проведен анализ последовательности гена *rpoB* у 100 изолятов *M. tuberculosis* кластера BeijingB0/W148 с МЛУ (метод абсолютных концентраций), для которых ранее К. V. Shur et al. было проведено полногеномное секвенирование [23]. Среди этих образцов нам удалось обнаружить еще 3 с мутацией 1296-1300insTTC.

По результатам секвенирования фрагмента гена *rpoB* клинических изолятов МБТ, имеющих фенотипическую резистентность к RIF, в 2 образцах были обнаружены однонуклеотидные замены в RRDR, вызывающие замену аминокислоты. Замена Asp435→Asn не обозначена в каталоге мутаций ВОЗ как достоверно ассоциированная с устойчивостью к RIF и не входит в тест-системы ТБ-ТЕСТ и Амплитуб-МЛУ-РВ. Дополнительно у этого изолята была обнаружена мутация Asn487→Ser, расположенная вне RRDR. Данная мутация описана ранее в литературе как «предположительно, компенсаторная» [6]. Компенсаторные мутации позволяют бактериям повысить свой фитнес даже при наличии мутаций, снижающих его, и адаптироваться к условиям конкуренции, что может снижать уровень их фенотипической резистентности [10, 15, 31].

Выявленная нами при секвенировании мутация Leu430→Pro, которая включена как ассоциированная с устойчивостью к RIF и в каталог ВОЗ, и в перечень мутаций, детектируемых системой ТБ-ТЕСТ, должна была быть обнаружена в процессе тестиро-

вания, однако при исследовании образца наблюдалось отсутствие гибридизации продуктов ПЦР как в ячейке с зондами «дикого типа», так и в ячейке с мутацией. По данным разработчика тест-системы ТБ-ТЕСТ эта ошибка может быть связана с наличием также выявленной нами редкой мутации Phe424→Leu у данного изолята. Эта мутация попадает в область посадки праймера, используемого для амплификации фрагмента RRDR, что препятствует наработке генетического материала для дальнейшего процесса детекции.

У 7 изолятов в RRDR обнаружена мутация 1296-1300insTTC. Все пациенты были жителями Свердловской области, однако очевидных эпидемических связей между ними обнаружено не было, места жительства и работы пациентов располагаются в разных городах или на значительном удалении друг от друга, никто из пациентов не находился в местах лишения свободы. Изоляты с этим вариантом мутации принадлежали к генетической линии BeijingB0/W148, у всех были выявлены мутации устойчивости к изониазиду (*katG* Ser315Thr(1)) и аминокликозидам (*eis* g10a) и у 4 изолятов – к фторхинолонам.

Инсерция 1296-1300insTTC не вызывает сдвига рамки считывания и, по всей видимости, не нарушает функционирование β-субъединицы РНК-полимеразы, кодируемой геном *rpoB*. Ее ассоциация с устойчивостью к RIF указана в каталоге ВОЗ и описана в нескольких статьях (табл. 3). Встречаемость инсерции 1296-1300insTTC в разных выборках составляет от 0,5% до 4,1%. При этом снижения распространенности этой мутации с годами не наблюдается.

**Таблица 3.** Данные литературы о случаях обнаружения 1296-1300insTTC в ДНК МБТ в разных странах в период с 1994 г. по 2022 г.

**Table 3.** Literature data on cases of detection of 1296-1300insTTC in MTB DNA in different countries from 1994 to 2022

Страна/регион выделения изолятов выборки	Год	Число изолятов в выборке	Число изолятов с мутацией 1296-1300insTTC	Фенотипическое ТЛЧ	Изоляты с мутацией в выборке	Источник
США	1994	128	2	R	1,60%	[14]
Нью-Йорк	1997	367	2	R	0,50%	[7]
Страны Азии, Канада	1999	90	2	R	2,20%	[12]
Казахстан	2005	92	1	R	1,10%	[11]
Тайвань	2005	162	4	R	2,50%	[13]
Россия	2007	412	2	R	0,40%	[4]
Непал	2012	109	2	R	1,80%	[19]
Судан	2014	49	2	R	4,10%	[9]
Австралия	2014	46	1	R	2,20%	[5]
Польша	2020	105	1	R	0,90%	[21]
Страны Восточной Азии	2020	66	1	R	1,50%	[20]
Россия	2022	651	6*	R	0,92%**	Эта работа

Примечание: \* – один изолят с мутацией 1296-1300insTTC в нашей работе был выделен из группы клинических образцов, не входящих в исходную выборку; \*\* – рассчитанное значение может не соответствовать действительному, так как не все изоляты в выборке были просеквенированы.

## Заключение

Во всех выявленных нами случаях вставка 1296-1300insTTC не сопровождалась другими мутациями в исследованном фрагменте, включавшем RRDR. Более того, у 3 изолятов, для которых из полногеномных сборок были получены полные последовательности гена *rpoB*, не было обнаружено никаких дополнительных мутаций во всем гене при наличии 1296-1300insTTC. Это наблюдение, а также тот факт, что все зафиксированные ранее в работах случаи обнаружения мутации 1296-1300insTTC были связаны с фенотипической устойчивостью МБТ, позволяют предполагать, что данная мутация вызывает высокий уровень устойчивости к рифампицину.

Это предположение подтверждается результатами, приведенными в работе N. Nakata et al. 2012 года [16]. Авторами были сконструированы рекомбинантные штаммы *Mycobacterium smegmatis*, несущие ген *rpoB M. tuberculosis* с мутацией 514insTTC (номенклатура E. coli, то же, что для микобактерий-1296-1300insTTC). В ходе проведения фенотипического ТЛЧ к RIF рекомбинантные бактерии со вставкой 514insTTC показали наиболее высокий уровень резистентности к препарату – МИК >32 мг/л. Также включение в тест-систему мутации 1296-1300insTTC было предусмотрено в работе 2018 года, где авторы оценивали новую систему выявления детерминант устойчивости МБТ к рифампицину и изониазиду – FluoroType MTBDR (FluoroType) [8].

Согласно современным рекомендациям ВОЗ любая мутация в области RRDR гена *rpoB* должна считаться ассоциированной с резистентностью к RIF [18]. Мы обнаружили два варианта мутаций в этом регионе, которые не детектируются тест-системами ТБ-ТЕСТ и Амблитуб МЛУ-РВ: Asp435→Asn и 1296-1300insTTC, а также мутацию в зоне посадки праймера для ПЦР.

Вставка фенилаланина в 434 кодоне гена *rpoB* была выявлена у 7 из 20 просеквенированных изолятов. Данные литературы показывают, что эта мутация встречается у МБТ по всему миру. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости, мутация 1296-1300insTTC доказано ассоциирована с фенотипической устойчивостью МБТ к RIF, что является основанием для рассмотрения вопроса о включении ее в отечественные молекулярно-генетические тест-системы.

Длительная история применения препарата, а также существование многочисленных технологий тестирования лекарственной чувствительности МБТ к рифампицину не должны являться причиной прекращения поиска детерминант устойчивости к этому препарату. Широкое привлечение технологий секвенирования позволит усовершенствовать имеющиеся молекулярно-генетические тест-системы на основе ПЦР.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации: «Туберкулез у взрослых» 2022. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». <http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16>
2. Умпелева Т. В., Мазурина Е. А., Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И. Сравнение различных методов определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину // Туберкулёз и болезни лёгких – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 41–48. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>
3. Черноусова Л. Н., Севастьянова Е. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Попов С. А., Журавлев В. Ю., Пузанов В. А., Марьяндышев А. О., Вахрушева Д. В., Кравченко М. А., Сафонова С. Г., Васильева И. А., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза: Москва, 2014.
4. Afanashev M. V., Ikryannikova L. N., Ilyina E. N., Sidorenko S. V., Kuzmin A. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Kamaev E. Y., Skorniakov S. N., Kinsht V. N., Cherednichenko A. G., Govorun V. M. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Russian Federation // Journal of Antimicrobial Chemotherapy – 2007. – Vol. 59, № 6. – P. 1057–1064. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKM086>
5. Chen X., Wang B., Yang W., Kong F., Li, C., Sun Z., Jelfs P., Gilbert G. L. Rolling circle amplification for direct detection of *rpoB* gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from clinical specimens // Journal of Clinical Microbiology – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 1540–1548. <https://doi.org/10.1128/JCM.00065-14/ASSET/60AB97CA-328F-42FF-8CAD-107232BFD66F/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999093342002B.JPG>

## REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2022, All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, <http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16>
2. Umpeleva T. V., Mazurina E. A., Vakhrusheva D. V., Eremeeva N. I. Comparison of different methods for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 1, pp. 41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>
3. Chernousova L. N., Sevastianova E. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Popov S. A., Zhuravlev V. Yu., Puzanov V. A., Maryandyshov A. O., Vakhrusheva D. V., Kravchenko M. A., Safonova S. G., Vasilyeva I. A., Ergeshov A. E. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2014.
4. Afanasiev M. V., Ikryannikova L. N., Ilyina E. N., Sidorenko S. V., Kuzmin A. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Kamaev E. Y., Skorniakov S. N., Kinsht V. N., Cherednichenko A. G., Govorun V. M. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Russian Federation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, vol. 59, no. 6, pp. 1057–1064. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKM086>
5. Chen X., Wang B., Yang W., Kong F., Li, C., Sun Z., Jelfs P., Gilbert G. L. Rolling circle amplification for direct detection of *rpoB* gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1540–1548. <https://doi.org/10.1128/JCM.00065-14/ASSET/60AB97CA-328F-42FF-8CAD-107232BFD66F/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999093342002B.JPG>

6. Cohen K. A., Abeel T., Manson McGuire A., Desjardins C. A., Munsamy V., Shea T. P., Walker B. J., Bantubani N., Almeida D. V., Alvarado L., Chapman S. B., Mvelase N. R., Duffy E. Y., Fitzgerald M. G., Govender P., Gujja S., Hamilton S., Howarth C., Larimer J. D., Maharaj K., Pearson M. D., Priest M. E., Zeng Q., Padayatchi N., Grosset J., Young S. K., Wortman J., Mlisana K. P., O'Donnell M. R., Birren B. W., Bishai W. R., Pym A. S., Earl A. M. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of Mycobacterium tuberculosis Isolates from KwaZulu-Natal // *PLOS Medicine* – 2015. – Vol. 12, № 9. e1001880. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001880>
7. Cooksey R. C., Morlock G. P., Glickman S., Crawford J. T. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from New York City // *Journal of Clinical Microbiology* – 1997. – Vol. 35, № 5. – P. 1281–1283. <https://doi.org/10.1128/JCM.35.5.1281-1283.1997>
8. De Vos M., Derendinger B., Dolby T., Simpson J., Van Helden P. D., Rice J. E., Wangh L. J., Theron G., Warren R. M. Diagnostic accuracy and utility of FluoroType MTBDR, a new molecular assay for multidrug-resistant tuberculosis // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 56, № 9. <https://doi.org/10.1128/JCM.00531-18/ASSET/E0F4816D-6FBF-47AD-8B3C-2E9165D27814/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999060890002.JPEG>
9. Elbir H., Ibrahim N. Y. Frequency of mutations in the rpoB gene of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Sudan // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 796–798. <https://doi.org/10.3855/JIDC.4496>
10. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2009. – Vol. 15. – P. 66–68. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02685.x>
11. Hillemann D., Kubica T., Agzamova R., Venera B., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. Rifampicin and isoniazid resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients in Kazakhstan // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2005. – Vol. 9, № 10. – P. 1161–1167.
12. Hirano K., Abe C., Takahashi M. Mutations in the rpoB gene of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated mostly in Asian countries and their rapid detection by line probe assay // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1999. Vol. 37, № 8. – P. 2663–2666.
13. Jou R., Chen H. Y., Chiang C. Y., Yu M. C., Su I. J. Genetic diversity of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates and identification of 11 novel rpoB alleles in Taiwan // *Journal of clinical microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 1390–1394.
14. Kapur V., Li L. L., Iordanescu S., Hamrick M. R., Wanger A., Kreiswirth B. N., Musser J. M. Characterization by automated DNA sequencing of mutations in the gene (rpoB) encoding the RNA polymerase beta subunit in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from New York City and Texas // *Journal of clinical microbiology*. – 1994. – Vol. 32, № 4. – P. 1095–1098.
15. Li Q. J., Jiao W. W., Yin Q. Q., Xu F., Li J. Q., Sun L., Xiao J., Li Y. J., Mokrousov I., Huang H. R., Shen A. D. Compensatory mutations of rifampin resistance are associated with transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains in China // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. – Vol. 60, № 5. – P. 2807–2812.
16. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation Analysis of Mycobacterial rpoB Genes and Rifampin Resistance Using Recombinant Mycobacterium smegmatis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 2008–2013.
17. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., Varlamov A., Vaskin Y., Efremov I., German Grehov O. G., Kandrov D., Rasputin K., Syabro M., Tleukenov T. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 1166–1167.
18. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex. World Health Organization, 2022. <http://apps.who.int/bookorders>.
19. Poudel A., Nakajima C., Fukushima Y., Suzuki H., Pandey B. D., Maharjan B., Suzuki Y. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolated in Nepal // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 2831–2836.
20. Qian L., Abe C., Lin T. P., Yu M. C., Cho S. N., Wang S., Douglas J. T. RpoB genotypes of Mycobacterium tuberculosis Beijing family isolates from East Asian countries // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 1091–1094. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.1091-1094.2002>
21. Sajduda A., Brzostek A., Popławska M., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z., Niemann S., Dziadek J., Hillemann D. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Poland // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42, № 6. – P. 2425–2431. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2425-2431.2004>
6. Cohen K. A., Abeel T., Manson McGuire A., Desjardins C. A., Munsamy V., Shea T. P., Walker B. J., Bantubani N., Almeida D. V., Alvarado L., Chapman S. B., Mvelase N. R., Duffy E. Y., Fitzgerald M. G., Govender P., Gujja S., Hamilton S., Howarth C., Larimer J. D., Maharaj K., Pearson M. D., Priest M. E., Zeng Q., Padayatchi N., Grosset J., Young S. K., Wortman J., Mlisana K. P., O'Donnell M. R., Birren B. W., Bishai W. R., Pym A. S., Earl A. M. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of Mycobacterium tuberculosis Isolates from KwaZulu-Natal // *PLOS Medicine*, 2015, vol. 12, no. 9. e1001880. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001880>
7. Cooksey R. C., Morlock G. P., Glickman S., Crawford J. T. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from New York City. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, vol. 35, no. 5, pp. 1281–1283. <https://doi.org/10.1128/JCM.35.5.1281-1283.1997>
8. De Vos M., Derendinger B., Dolby T., Simpson J., Van Helden P. D., Rice J. E., Wangh L. J., Theron G., Warren R. M. Diagnostic accuracy and utility of FluoroType MTBDR, a new molecular assay for multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, vol. 56, no. 9. <https://doi.org/10.1128/JCM.00531-18/ASSET/E0F4816D-6FBF-47AD-8B3C-2E9165D27814/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999060890002.JPEG>
9. Elbir H., Ibrahim N.Y. Frequency of mutations in the rpoB gene of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Sudan. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2014, vol. 8, no. 6, pp. 796–798. <https://doi.org/10.3855/JIDC.4496>
10. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009, vol. 15, pp. 66–68. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02685.x>
11. Hillemann D., Kubica T., Agzamova R., Venera B., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. Rifampicin and isoniazid resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients in Kazakhstan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, vol. 9, no. 10, pp. 1161–1167.
12. Hirano K., Abe C., Takahashi M. Mutations in the rpoB gene of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated mostly in Asian countries and their rapid detection by line probe assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, vol. 37, no. 8, pp. 2663–2666.
13. Jou R., Chen H. Y., Chiang C. Y., Yu M. C., Su I. J. Genetic diversity of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates and identification of 11 novel rpoB alleles in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, vol. 43, no. 3, pp. 1390–1394.
14. Kapur V., Li L. L., Iordanescu S., Hamrick M. R., Wanger A., Kreiswirth B. N., Musser J. M. Characterization by automated DNA sequencing of mutations in the gene (rpoB) encoding the RNA polymerase beta subunit in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from New York City and Texas. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994, vol. 32, no. 4, pp. 1095–1098.
15. Li Q. J., Jiao W. W., Yin Q. Q., Xu F., Li J. Q., Sun L., Xiao J., Li Y. J., Mokrousov I., Huang H. R., Shen A. D. Compensatory mutations of rifampin resistance are associated with transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2807–2812.
16. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation Analysis of Mycobacterial rpoB Genes and Rifampin Resistance Using Recombinant Mycobacterium smegmatis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 4, pp. 2008–2013.
17. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., Varlamov A., Vaskin Y., Efremov I., German Grehov O.G., Kandrov D., Rasputin K., Syabro M., Tleukenov T. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 8, pp. 1166–1167.
18. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex. World Health Organization, 2022. <http://apps.who.int/bookorders>.
19. Poudel A., Nakajima C., Fukushima Y., Suzuki H., Pandey B. D., Maharjan B., Suzuki Y. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolated in Nepal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 2831–2836.
20. Qian L., Abe C., Lin T. P., Yu M. C., Cho S. N., Wang S., Douglas J. T. RpoB genotypes of Mycobacterium tuberculosis Beijing family isolates from East Asian countries. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, vol. 40, no. 3, pp. 1091–1094. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.1091-1094.2002>
21. Sajduda A., Brzostek A., Popławska M., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z., Niemann S., Dziadek J., Hillemann D. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Poland. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, vol. 42, no. 6, pp. 2425–2431. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2425-2431.2004>

22. Shur K. V., Umpeleva T. V., Bekker O. B., Maslov D. A., Zaychikova M. V., Vakhrusheva D. V., Danilenko V. N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients // Bulletin of Russian State Medical University. – 2018, № 3. – P. 23–28. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2018.040>
23. Shur K. V., Zakharevich N. V., Akimova N. I., Yunes R. A., Frolova S. G., Maslov D. A., Danilenko V. N. Draft Genome Sequences of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from the Ural Region of Russia That Carry the pks15/1 Gene // Microbiology Resource Announcements. – 2019. – Vol. 8, №49. – P. e01126-19. <https://doi.org/10.1128/MRA.01126-19>
24. Somoskov, A., Parsons L. M., Salfinger, M. (2001). The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis // Respiratory research. – 2001. – Vol. 2. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/RR54/FIGURES/1>
25. Van Deun A., Decroo T., Aung K. J. M., Hossain M. A., Gumusboga M., De Rijk W. B., Tahseen S., de Jong B. C., Rigouts L. Mycobacterium tuberculosis borderline rpoB mutations: emerging from the unknown // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58, № 3. <https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021>
26. Wick R. R., Judd L. M., Gorrie C. L., Holt K. E. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads // PLoS computational biology. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. e1005595. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1005595>
27. World Health Organization Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
28. World Health Organization Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis, 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>
29. Zimenkov D. V., Kulagina E. V., Antonova O. V., Zhuravlev V. Y., Gryadunov D. A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2016. – Vol. 71, № 6. – P. 1520–1531.
30. Zur Wiesch P. S., Engelstädter J., Bonhoeffer S. Compensation of fitness costs and reversibility of antibiotic resistance mutations // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 2085–2095. <https://doi.org/10.1128/AAC.01460-09>
22. Shur K. V., Umpeleva T. V., Bekker O. B., Maslov D. A., Zaychikova M. V., Vakhrusheva D. V., Danilenko V. N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2018, no. 3, pp. 23–28. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2018.040>
23. Shur K. V., Zakharevich N. V., Akimova N. I., Yunes R. A., Frolova S. G., Maslov D. A., Danilenko V. N. Draft Genome Sequences of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from the Ural Region of Russia That Carry the pks15/1 Gene. *Microbiology Resource Announcements*, 2019, vol. 8, no. 49, pp. e01126-19. <https://doi.org/10.1128/MRA.01126-19>
24. Somoskov, A., Parsons L. M., Salfinger, M. (2001). The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Respiratory Research*, 2001, vol. 2, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1186/RR54/FIGURES/1>
25. Van Deun A., Decroo T., Aung K. J. M., Hossain M. A., Gumusboga M., De Rijk W. B., Tahseen S., de Jong B. C., Rigouts L. Mycobacterium tuberculosis borderline rpoB mutations: emerging from the unknown. *European Respiratory Journal*, 2021, vol. 58, no. 3. <https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021>
26. Wick R. R., Judd L. M., Gorrie C. L., Holt K. E. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Computational Biology*, 2017, vol. 13, no. 6, pp. e1005595. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1005595>
27. World Health Organization Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
28. World Health Organization Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis, 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>
29. Zimenkov D. V., Kulagina E. V., Antonova O. V., Zhuravlev V. Y., Gryadunov D. A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, vol. 71, no. 6, pp. 1520–1531.
30. Zur Wiesch P. S., Engelstädter J., Bonhoeffer S. Compensation of fitness costs and reversibility of antibiotic resistance mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 5, pp. 2085–2095. <https://doi.org/10.1128/AAC.01460-09>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ  
620039, Россия, Свердловская область,  
г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50  
Тел.: +7 (343) 333-44-33

##### **Мазурина Елена Александровна**

Младший научный сотрудник научно-исследовательского  
отдела микробиологии и доклинических исследований  
E-mail: l.mazurina2011@ya.ru

##### **Умпелева Татьяна Валерьевна**

Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского  
отдела микробиологии и доклинических исследований  
E-mail: tumpeleva@ya.ru

##### **Гончар Анжелика Сергеевна**

Младший научный сотрудник научно-исследовательского  
отдела микробиологии и доклинических исследований  
E-mail: lika.gonchar@bk.ru

##### **Лавренчук Леонид Сергеевич**

Младший научный сотрудник научно-исследовательского  
отдела микробиологии и доклинических исследований  
E-mail: leon5d@list.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch  
of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology  
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health  
50, XXII Parts'ezda St., Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620039  
Phone: +7 (343) 333-44-33

##### **Elena A. Mazurina**

Junior Researcher of Research Department  
of Microbiology and Preclinical Studies  
Email: l.mazurina2011@ya.ru

##### **Tatiana V. Umpeleva**

Leading Researcher of Research Department  
of Microbiology and Preclinical Studies  
Email: tumpeleva@ya.ru

##### **Anzhelika S. Gonchar**

Junior Researcher of Research Department  
of Microbiology and Preclinical Studies  
Email: lika.gonchar@bk.ru

##### **Leonid S. Lavrenchuk**

Junior Researcher of Research Department  
of Microbiology and Preclinical Studies  
Email: leon5d@list.ru

***Вахрушева Диана Владимировна***

*Заведующая научно-исследовательским отделом  
микробиологии и доклинических исследований*

*E-mail: vakhrusheva@urniif.ru*

*Тел.: +7 (343) 333-44-59*

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

*127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4*

*Тел.: +7 (495) 681-11-66*

***Васильева Ирина Анатольевна***

*Д. м. н., профессор, директор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии*

*ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ*

*E-mail: vasil39@list.ru*

*ORCID: 0000-0002-0637-7955*

***Diana V. Vakhrusheva***

*Head of Research Department  
of Microbiology and Preclinical Studies*

*Email: vakhrusheva@urniif.ru*

*Phone: +7 (343) 333-44-59*

*National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Russian Ministry of Health*

*4, Dostoevsky St., Moscow, 127473*

*Phone: +7 (495) 681-11-66*

***Irina A. Vasilyeva***

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,  
Head of Phthysiology Department, Pirogov Russian National  
Research Medical University, Russian Ministry of Health*

*Email: vasil39@list.ru*

*ORCID: 0000-0002-0637-7955*

Поступила 12.02.2023

Submitted as of 12.02.2023



## Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом

А. В. МОРДЫК<sup>1</sup>, А. Н. ЗОЛОТОВ<sup>1</sup>, Д. Г. НОВИКОВ<sup>1</sup>, Н. А. КИРИЧЕНКО<sup>1</sup>, П. О. ПАХТУСОВА<sup>1</sup>,  
А. О. ПТУХИН<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> БУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить нетозобразующую способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 44 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Группу 1 составили 22 пациента с ограниченным очаговым или инфильтративным туберкулезным процессом без распада легочной ткани, группу 2 – 22 пациента с распространенным туберкулезным процессом в фазе распада. Контрольную группу (группа 0) составили 22 здоровых добровольца. Определяли нетозобразующую способность *in vitro* в изолированной фракции нейтрофилов периферической венозной крови. Рассчитывали: соотношение (%) нейтрофилов разной степени активации и соотношение (%) различных форм нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), коэффициент захвата бактерий НВЛ.

**Результаты.** Нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов групп 1 и 2 была более выраженной в сравнении с группой 0, причем в группе 2 она была максимальной. Коэффициент захвата бактерий НВЛ в группе 2 был статистически значимо ниже, чем в группе 1 ( $p=0,0147$ ), что может указывать на некоторую степень «неполноценности» НВЛ, формируемых в группе 2.

**Ключевые слова:** туберкулез, нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), нетоз.

**Для цитирования:** Мордык А. В., Золотов А. Н., Новиков Д. Г., Кириченко Н. А., Пахтусова П. О., Птухин А. О. Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 78–86. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86>

## NETosis-Forming Ability of Neutrophils in Patients with Limited and Disseminated Tuberculous Lesions

A. V. MORDYK<sup>1</sup>, A. N. ZOLOTOV<sup>1</sup>, D. G. NOVIKOV<sup>1</sup>, N. A. KIRICHENKO<sup>1</sup>, P. O. PAKHTUSOVA<sup>1</sup>,  
A. O. PTUKHIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health, Omsk, Russia

<sup>2</sup> Clinical TB Dispensary no. 4, Omsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to assess NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions.

**Subjects and Methods.** 44 new cases of respiratory tuberculosis were included in the study. Group 1 consisted of 22 patients with limited focal or infiltrative tuberculosis with no lung tissue destruction, Group 2 included 22 patients with disseminated tuberculosis with destruction of the lung tissue. Control Group (Group 0) included 22 healthy volunteers. NETosis-forming ability was assessed *in vitro* in the isolated fraction of neutrophils from peripheral venous blood. The ratio (%) of neutrophils of different degrees of activation and the ratio (%) of various forms of neutrophil extracellular traps (NET), the bacterial capture coefficient of NEL were calculated.

**Results.** NETosis-forming ability of neutrophils in the patients from Groups 1 and 2 was more pronounced versus Group 0, and in Group 2 it was maximum. In Group 2, the bacterial capture rate by NET was statistically significantly lower versus Group 1 ( $p=0,0147$ ), which may indicate some degree of «inferiority» of NET formed in Group 2.

**Key words:** tuberculosis, neutrophil extracellular traps (NETs) NETosis.

**For citations:** Mordyk A. V., Zolotov A. N., Novikov D. G., Kirichenko N. A., Pakhtusova P. O., Ptukhin A. O. NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 3, pp. 78–86 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86>

Для корреспонденции:  
Золотов Александр Николаевич  
E-mail: azolotov@mail.ru

Correspondence:  
Aleksandr N. Zolotov  
Email: azolotov@mail.ru

## Введение

Нейтрофилы – это клетки организма, которые вступают в контакт с возбудителями инфекций в первую очередь [1,14] и осуществляют свою защитную функцию через фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода и дегрануляцию с выделением антибактериальных белков и протеолитических ферментов [2, 15]. Эти клетки неспецифического иммунитета также способны формировать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) – деконденсированные нити ДНК с фиксированными на них факторами защиты (нейтрофильной эластазой, миелопероксидазой, катепсином G, протеиназой 3, дефензинами) [1, 16]. Процесс формирования нейтрофилом НВЛ (NET – Neutrophil Extracellular Traps, *англ.*) получил название «нетоз» [1, 6]. Нетоз играет важную роль в уничтожении микробов и предотвращении их диссеминации [7]. Однако избыточное формирование НВЛ может быть потенциально опасным для пациента, способствуя нарушению микроциркуляции, тромбозу, прогрессированию воспалительного процесса, разрушению соединительнотканного матрикса [3, 10]. Макрофаг, содержащий в своих фагосомах *Mycobacterium tuberculosis*, является центральной клеткой, участвующей в формировании гранулематозного процесса при туберкулезе. В последнее время растет количество публикаций, показывающих, что нейтрофилы играют определенную роль в патогенезе туберкулеза, поскольку могут способствовать повреждению легочной ткани, а также несомненно их значение на ранних этапах инфицирования МБТ [11, 12, 13]. Существуют два подхода в оценке роли нетоза. Первый – оценивает состоявшийся нетоз на основании определения в крови и других биологических жидкостях маркеров нетоза – цитруллинированного гистона H3, миелопероксидазы или других компонентов НВЛ. Такой подход сопряжен с определенными сложностями, поскольку не всегда в крови можно обнаружить высокие концентрации этих маркеров, если нетоз локализован в очаге поражения, а маркеры нетоза не покидают его и не попадают в системный кровоток. Второй подход оценивает нетозформирующую способность нейтрофила с помощью различных стимуляторов в условиях *in vitro* и носит название «индуцированный нетоз». Так, например, при ряде врожденных заболеваний нейтрофил не способен сформировать НВЛ. У таких пациентов инфекционный процесс отличается тяжелым течением. В литературе нет публикаций, посвященных оценке способности нейтрофилов у пациентов с туберкулезом легких формировать НВЛ, изученной *in vitro* при участии стимуляторов и оценивающих способность НВЛ к захвату бактерий.

## Цель работы

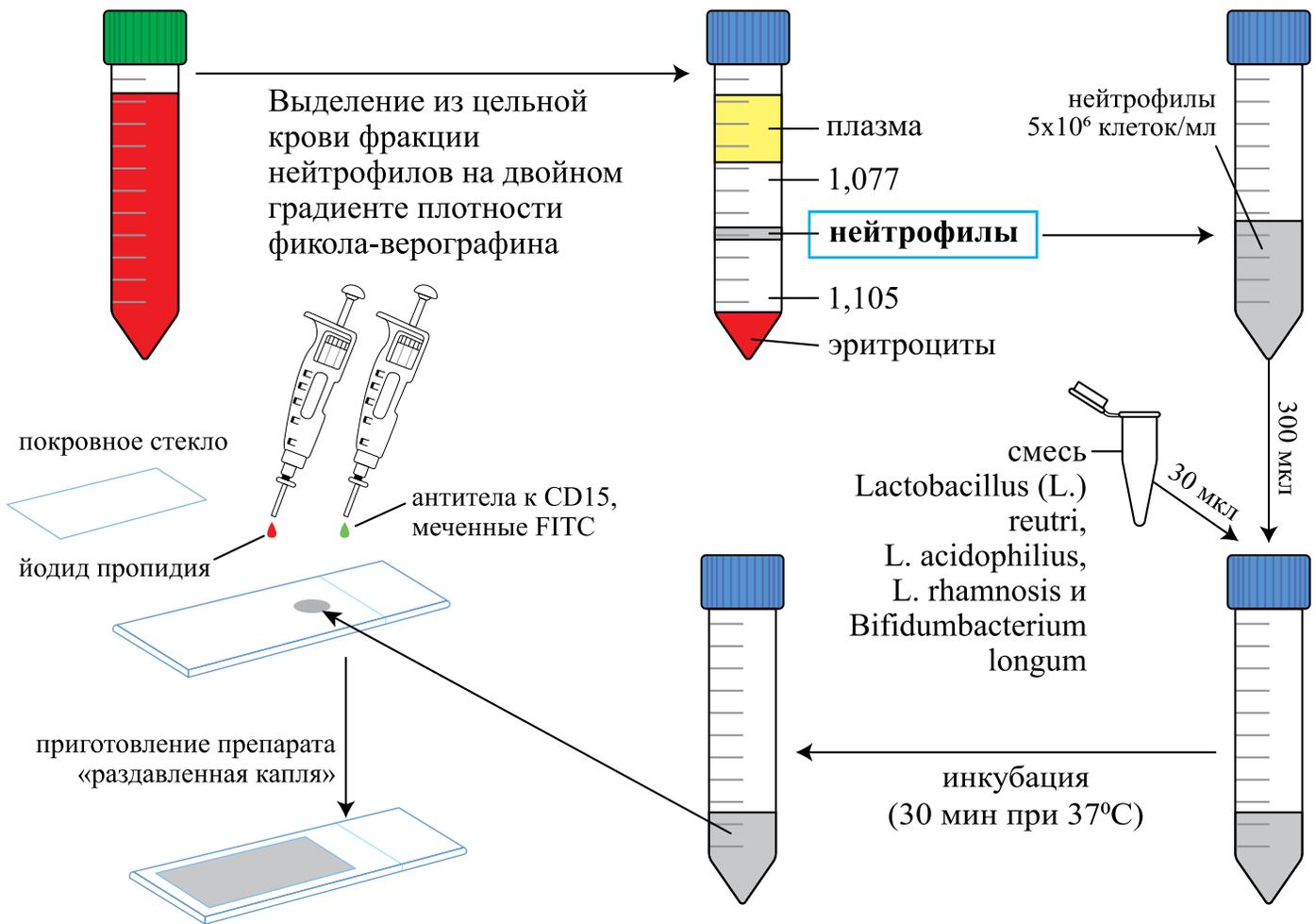
Оценить нетозобразующую способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом.

## Материалы и методы

В исследование включено 44 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, из них 37 больных с инфильтративным туберкулезом и 7 пациентов с очаговым туберкулезом. Пациенты были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 22 пациента с ограниченным туберкулезом легких (очаговая или инфильтративная формы с объемом поражения 2 и менее сегментов) без распада легочной ткани. Бактериовыделения у пациентов не было, ДНК *Mycobacterium tuberculosis* обнаружено у 8 пациентов молекулярно-генетическими методами, из них у 2 ДНК МБТ содержали мутации, характерные для множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Группу 2 составили 22 пациента с инфильтративным процессом распространенностью более 2 сегментов легкого с наличием распада. Бактериовыделение в группе 2 было у всех больных, из них у 9 – МЛУ МБТ, у 2 больных – лекарственная устойчивость МБТ только к изониазиду (ЛУ (Н)). Возраст больных в группах 1 и 2 был сопоставим – Me=39,8 лет по медиане ( $Q_1=28,4$  и  $Q_3=54,7$ ) и Me=42,1 лет ( $Q_1=26,9$  и  $Q_3=56,1$ );  $p>0,05$ . В группах 1 и 2 преобладали мужчины: 16 и 17 пациентов ( $p>0,05$ ). Контрольную группу (группа 0) составили 22 здоровых добровольца сопоставимого возраста, из них 17 мужчин. Обязательными условиями перед взятием образцов крови во всех исследуемых группах было: отсутствие любой вакцинации в течение 1 месяца, 10-часовое голодание, отсутствие чрезмерных физических нагрузок накануне, отсутствие сопутствующих хронических (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния) и острых заболеваний.

Изучение нетозобразующей способности изолированных нейтрофилов проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (ЦНИЛ). Выделение нейтрофилов из венозной гепаринизированной крови начинали не позднее 30 минут с момента взятия образца. Фракцию нейтрофилов изолировали на двойном градиенте плотности фикола-верографина (плотность – 1,077 и 1,105).

Для анализа нетозобразующей способности нейтрофилов использовали оригинальную методику, разработанную в ЦНИЛ [4]. Для этого нейтро-



**Рис. 1.** Методика оценки нетозобразующей способности нейтрофилов

**Fig. 1.** Method for assessing NETosis-forming ability of neutrophils

филов подвергали воздействию пробиотика (препарат, содержащий смесь *Lactobacillus (L.) reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidumbacterium longum*) в течение 30 мин. при 37°C. Отрицательным контролем в каждой группе служили также нейтрофилы, но инкубируемые в течение 30 мин. при 37°C с таким же объемом 0,9% NaCl. После инкубации образец нейтрофилов наносили на обезжиренное предметное стекло, добавляли моноклональные антитела к CD15, меченные FITC (Dako-Agilent, США), и ДНК-интеркалирующий краситель йодид пропидия, готовили препарат «раздавленная капля» (рис. 1).

Результат оценивали при помощи люминесцентного микроскопа Микмед-2 (Вар. 11 (ЛОМО, Россия)), используя комбинацию светофильтров, соответствующую спектрам поглощения/испускания флуоресцентных красителей. Подсчитывали процентное содержание нейтрофилов (интактных и находящихся в разной степени активации) и различных форм НВЛ. Рассчитывали коэффициент захвата ловушками бактерий – среднее количество бактерий, находящихся непосредственно в НВЛ в пересчете на одну сеть после стимуляции нейтрофилов.

Для статистической обработки данных использовалась программа STATISTICA 6.0. Проверку на нормальность распределения количественных переменных проводили с использованием теста Шапиро-Уилка (W). Количественные данные представлены в формате среднее арифметическое (M) или медианы (Me) и межквартильного размаха 25%–75% ( $Q_1$ – $Q_3$ ). При сравнении двух независимых групп использовался U-тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

В исходных препаратах и препаратах после стимуляции нейтрофилов пробиотиком *in vitro* визуализировали следующие элементы: интактные нейтрофильные гранулоциты (клетки с прокрашенной цитолеммой, но без прокрашенного ядра) (рис. 2), активированные нейтрофилы (прокрашена цитолемма и ядро) (рис. 2), клетки раннего нетоза – гиперактивированные клетки с начальными признаками нетоза с поверхностными структурами ярко-зеленого цвета и увеличенным в размере крас-

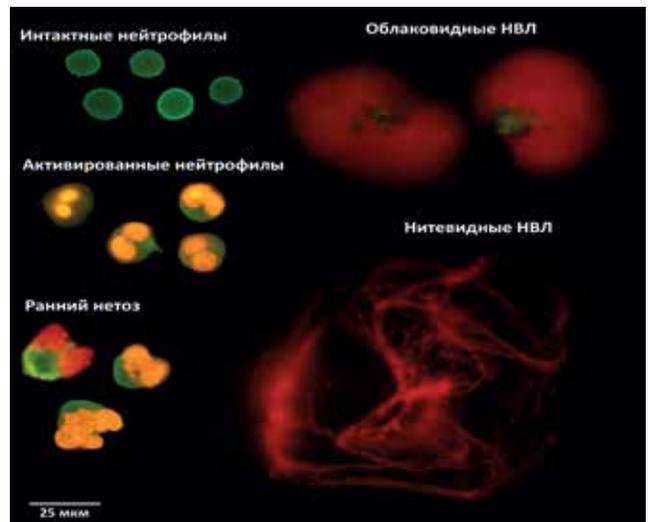
но-оранжевым ядром с визуализируемым выходом ядерного вещества хотя бы в одной локации, но не окружающее клетку со всех сторон (рис. 2), облаковидные НВЛ (рис. 2), неструктурированная ДНК располагалась вокруг нейтрофила и нитевидные НВЛ – ловушка с сетчатой структурой, превышающая размер нейтрофила в несколько раз (рис. 2). Изменение количественного соотношения разных элементов в препаратах нейтрофилов до и после стимуляции характеризовало их нетозформирующую способность.

Нейтрофилы пациентов группы 1 и 2 после стимуляции пробиотиком продемонстрировали повышенную нетозформирующую способность (рис. 3).

При этом количество сформированных облаковидных НВЛ у пациентов группы 1 (Me=24,6%; Q<sub>1</sub>=18,3%; Q<sub>3</sub>=27,5%) и группы 2 (Me=32,1%; Q<sub>1</sub>=26,1%; Q<sub>3</sub>=46,1%) было значимо выше чем в группе 0 (Me=4,8%; Q<sub>1</sub>=4,0%; Q<sub>3</sub>=7,1%) – p<sub>1-0</sub>=0,00005, p<sub>2-0</sub>=0,00038. Максимальная нетозформирующая способность нейтрофилов по количеству облаковидных НВЛ в группе 2 была на 34,5% выше, чем в группе 1 (p=0,0209). Количество сформированных в процессе стимуляции нитевидных НВЛ было максимальным также в группе 2 (Me=12,2%; Q<sub>1</sub>=11,5%; Q<sub>3</sub>=18,5%), статистически значимо превышая значения в группе 0 (Me=8,5%; Q<sub>1</sub>=6,9%; Q<sub>3</sub>=10,6%; ) p=0,0053 и в группе 1 (Me=5,9%; Q<sub>1</sub>=2,9%; Q<sub>3</sub>=12,6%) p=0,0333 (рис. 3). На фоне увеличения доли сформированных облаковидных и нитевидных НВЛ в группах 1 и 2, наблюдался статистически значимый прирост клеток раннего нетоза (Me=12,3%; Q<sub>1</sub>=7,1%; Q<sub>3</sub>=15,5%), p<sub>1-0</sub>=0,0169 и Me=13,6%; Q<sub>1</sub>=9,2%; Q<sub>3</sub>=16,3%) p<sub>2-0</sub>=0,00098 по отношению к группе 0, однако содержание клеток раннего нетоза в препаратах группы 1 и 2 не различалось (рис. 3).

После стимуляции минимальное содержание интактных нейтрофилов наблюдались в группе 2 (Me=29,2%; Q<sub>1</sub>=24,8%; Q<sub>3</sub>=34,3%), статистически значимо отличаясь от групп 1 и 0 (Me=40,2%; Q<sub>1</sub>=34,4%; Q<sub>3</sub>=44,4%; p<sub>2-1</sub>=0,0057 и Me=58,2%; Q<sub>1</sub>=50,8%; Q<sub>3</sub>=64,9%; p<sub>2-0</sub>=0,0004), а доля интактных нейтрофилов была статистически значимо ниже в группе 1 по отношению к группе 0 (p=0,0001) (рис. 4). Процентное отношение активированных нейтрофилов после стимуляции пробиотиком было минимальным в группе 2 (Me=8,9; Q<sub>1</sub>=7,7; Q<sub>3</sub>=10,6), статистически значимо отличаясь от группы 1 (Me=18,2; Q<sub>1</sub>=13,4; Q<sub>3</sub>=19,2; p<sub>2-1</sub>=0,0005) и группы 0 (Me=21,5; Q<sub>1</sub>=18,2; Q<sub>3</sub>=27,1; p<sub>2-0</sub>=0,0007) (рис. 4).

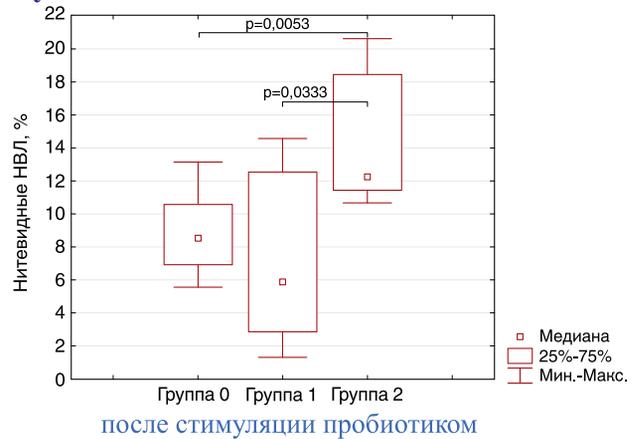
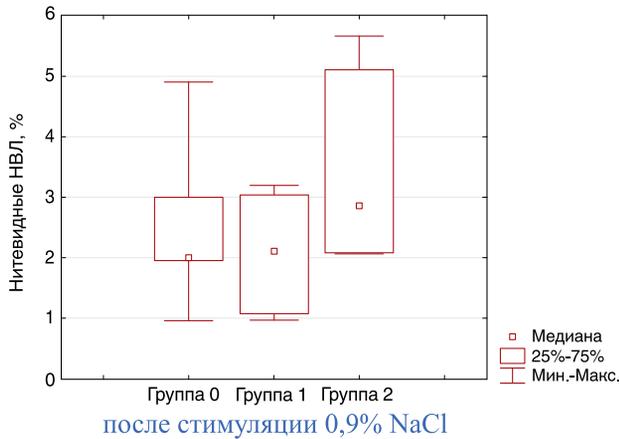
Отрицательный контроль во всех исследуемых группах продемонстрировал отсутствие реакции нейтрофилов на добавление физиологического раствора в объеме, равном объему пробиотика. Статистически значимых различий между исследуемыми группами отрицательного контроля с физиологическим раствором NaCl обнаружено не было.



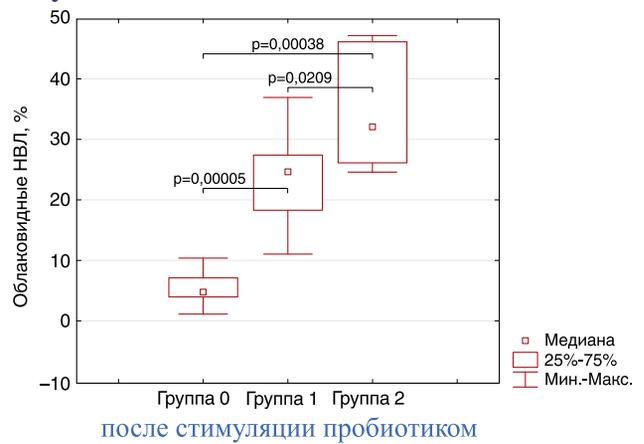
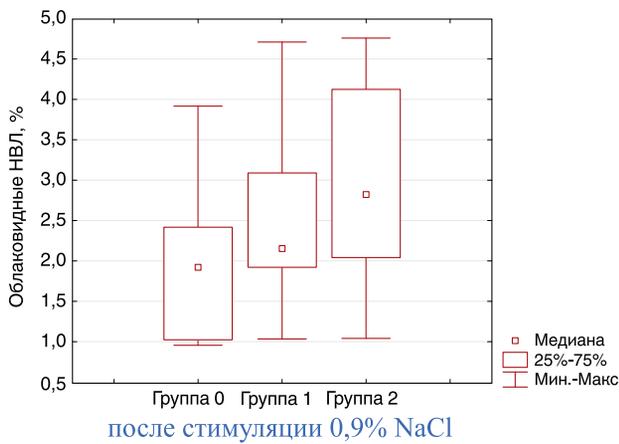
**Рис. 2.** Микроскопическая визуализация клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек. На мембране интактного нейтрофила фиксированы моноклональные антитела к CD15, меченные FITC. Интактная мембрана клетки непроницаема для йодида пропидия, поэтому ДНК ядра не окрашена. Мембрана активированного нейтрофила становится проницаемой для йодида пропидия, что способствует прокрашиванию ядра. Мембрана активированного нейтрофила контрастируется антителами к CD15, меченными FITC. **Ранний нетоз** представлен гиперактивированными клетками с начальными признаками нетоза с поверхностными структурами ярко-зеленого цвета и увеличенным в размере красно-оранжевым ядром с визуализируемым выходом ядерного вещества хотя бы в одной локации, но не окружающее клетку со всех сторон. **Облаковидная НВЛ** визуализируется в виде неструктурированных гомогенных нейтрофильных внеклеточных ловушек красно-оранжевого цвета, расположенных вокруг клетки-источника нетоза, превышающих размер клетки в 1,5–2 раза. **Нитевидная НВЛ** представлена красно-оранжевыми структурированными нитевидными нейтрофильными внеклеточными ловушками, которые превышают размер клетки более чем в 2 раза

**Fig. 2.** Microscopic imaging of cells and neutrophil extracellular traps. On the membrane of an intact neutrophil, monoclonal antibodies to CD15 labeled with FITC are fixed. The intact cell membrane is impermeable to propidium iodide, so nuclear DNA is not stained. The membrane of the activated neutrophil becomes permeable to propidium iodide, which contributes to nuclear staining. The activated neutrophil membrane is counterstained with anti-CD15 antibodies labeled with FITC. **Early NETosis** is represented by hyperactivated cells with initial signs of NETosis with surface structures of bright green color and an enlarged red-orange nucleus with a visualized release of the nuclear substance at least in one location but not surrounding the cell from all sides. **Cloud-like NET** is visualized in the form of unstructured homogeneous neutrophilic extracellular traps of red-orange color located around the source cell of NETosis, exceeding the cell size by 1,5–2 times. **Filamentous NET** is represented by red-orange structured filamentous neutrophilic extracellular traps which exceed the size of the cell by more than twice

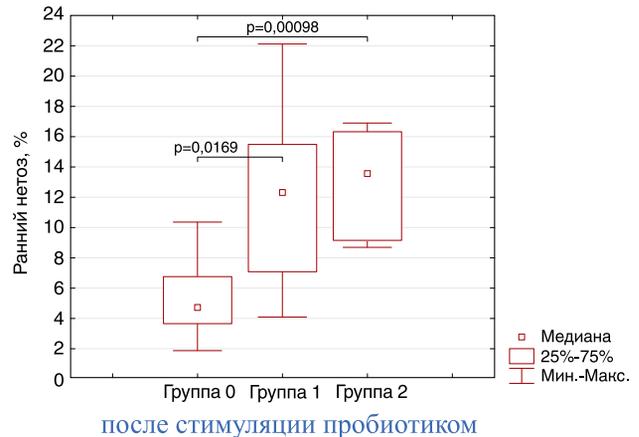
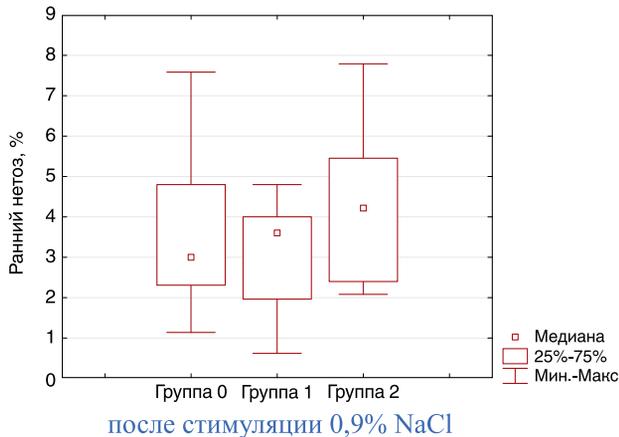
### Нитевидные ловушки



### Облаковидные ловушки



### Ранний нетоз



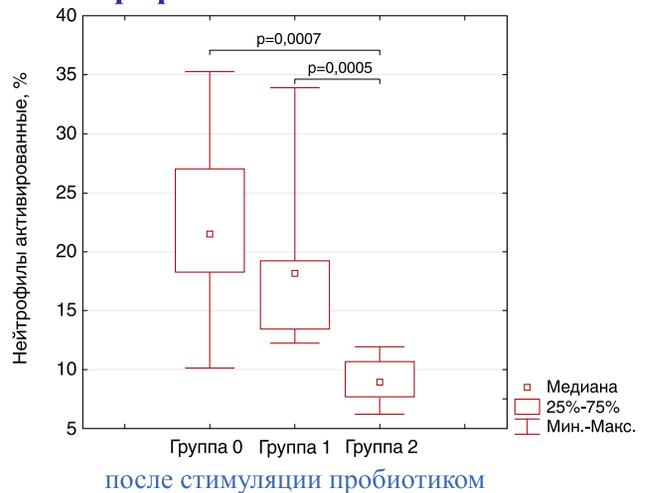
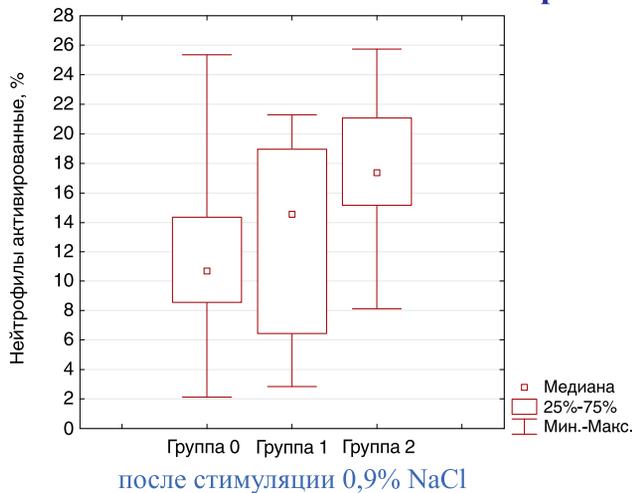
**Рис. 3.** Соотношение разных морфологических эквивалентов нетоза (%), визуализируемых при люминесцентной микроскопии препарата изолированных нейтрофилов крови здоровых добровольцев (группа 0), пациентов с очаговым туберкулезом легких в фазе инфильтрации (группа 1) и пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада (группа 2) после 30 мин. инкубации с 0,9% NaCl и 30 мин. инкубации с пробиотиком

**Fig. 3.** The ratio of different morphological equivalents of NETosis (%) visualized by fluorescent microscopy of isolated blood neutrophils of healthy volunteers (Group 0), patients with focal pulmonary tuberculosis in the infiltration phase (Group 1) and patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with the lung tissue destruction (Group 2) after 30 min incubation with 0.9% NaCl and 30 min incubation with a probiotic

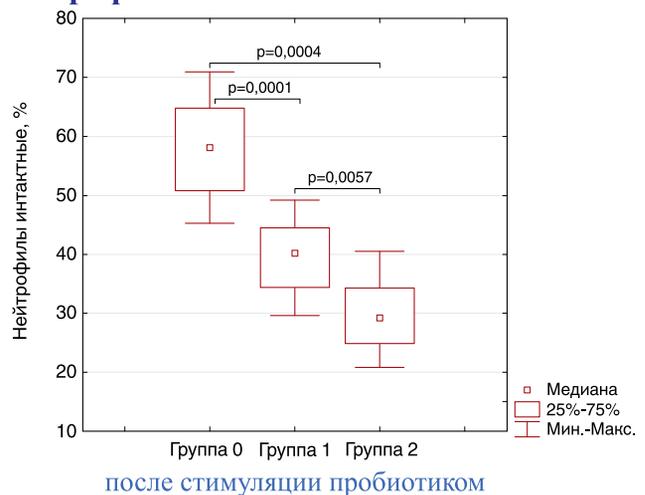
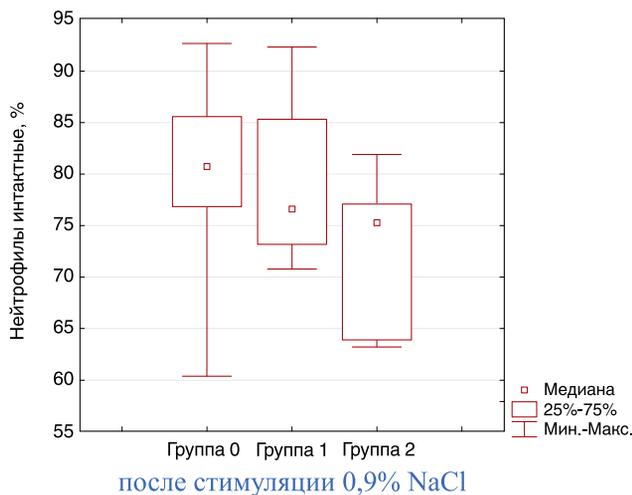
Таким образом, нейтрофилы, выделенные из крови пациентов групп 1 и 2, обладали более выраженной нетозформирующей активностью в ответ на стимуляцию пробиотиком в сравнении с нейтрофилами здоровых добровольцев, причем в группе 2 эта

активность была максимально выраженной. Интересно отметить, что коэффициент захвата НВЛ бактерий (объектов на одну сеть) в группе 2 ( $Me=0,34$ ;  $Q_1=0,26$ ;  $Q_3=0,40$ ) был статистически значимо ниже, чем в группе 1 ( $Me=0,56$ ;  $Q_1=0,36$ ;  $Q_3=0,66$ )  $p=0,0147$ ,

### Активированные нейтрофилы



### Интактные нейтрофилы



**Рис. 4.** Соотношение клеточных элементов (%), визуализируемых в препарате при люминесцентной микроскопии изолированных нейтрофилов крови здоровых добровольцев (группа 0), пациентов с очаговым туберкулезом легких в фазе инфильтрации (группа 1) и пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада (группа 2) после 30 мин. инкубации с 0,9% NaCl и 30 мин. инкубации с пробиотиком

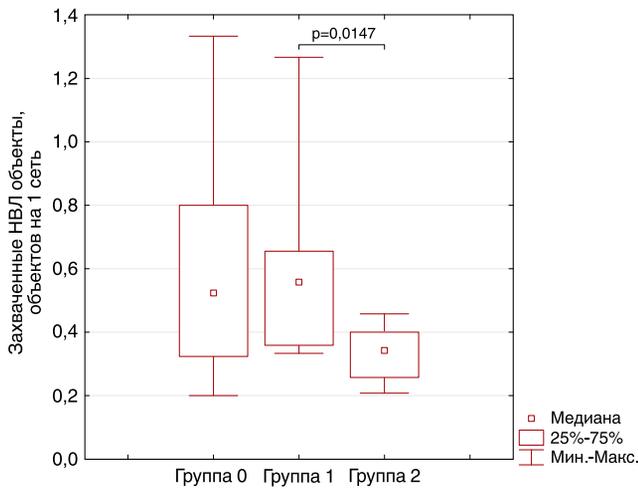
**Fig. 4.** The ratio of cellular elements (%) visualized by fluorescent microscopy of isolated blood neutrophils of healthy volunteers (Group 0), patients with focal pulmonary tuberculosis in the infiltration phase (Group 1) and patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with the lung tissue destruction (Group 2) after 30 min incubation with 0.9% NaCl and 30 min incubation with a probiotic

что может указывать на некоторую степень «неполноценности» НВЛ, формируемых в группе 2 (рис. 5).

### Обсуждение результатов

Человек, зараженный *Mycobacterium tuberculosis*, не имеет клинических проявлений, если между микобактериями и иммунным ответом хозяина формируется своеобразное равновесие, при котором бактерии находятся в состоянии покоя, латенции [5, 9]. При снижении иммунологической резистентности и/или увеличении патогенных свойств возбудителя иммунная система не может сдерживать размножение МБТ и развивается туберкулез, вызывая гибель клеток и увеличение числа и размеров гранул [5]. В разрушении гранулемы может принять

участие неспецифический клеточный иммунитет, поскольку возможен непосредственный контакт нейтрофилов с возбудителем. В исследовании Lúcia Moreira-Teixeira et al. (2020) на мышинной модели туберкулеза была показана транскрипционная активность генов активации и рекрутирования нейтрофилов. Степень транскрипционной активности генов коррелировала с тяжестью заболевания. Причем снижение эффектов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или генетическая восприимчивость к *M. tuberculosis* (линейные мыши СЗНеВ/FeJ) приводят к образованию НВЛ, индуцированных интерферонами, что способствует росту бактерий и, как следствие, более тяжелому течению заболевания. Кроме того, НВЛ также присутствуют в некротизированных тканях легких мышей, погибших на фоне неэффективной антибиотикоте-



**Рис. 5.** Коэффициент захвата объектов нейтрофильными внеклеточными ловушками, рассчитанный в пересчете на одну сеть у здоровых добровольцев (группа 0), пациентов с очаговым туберкулезом легких в фазе инфильтрации (группа 1) и пациентов с инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада (группа 2) после 30 мин. инкубации с 0,9% NaCl и 30 мин. инкубации с пробиотиком

**Fig. 5.** Coefficient of capture of objects by neutrophil extracellular traps calculated by one net in healthy volunteers (Group 0), patients with focal pulmonary tuberculosis in the infiltration phase (Group 1) and patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with the lung tissue destruction (Group 2) after 30 min incubation with 0.9% NaCl and 30 min incubation with a probiotic

рапии, что дополнительно подтверждает роль нетоза при неблагоприятном течении туберкулеза [13]. Показано, что белки, связанные с нейтрофилами, в избытке присутствуют в некротических областях казеозных гранул, что указывает на потенциальную связь нейтрофилов с некротическим повреждением, утяжеляющим течение туберкулеза [11]. В эксперименте на линейных мышах СЗНеВ/FeJ, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, также показано, что нейтрофилы способствуют разрушению гранулемы, опосредованному эффектами респираторного взрыва [12]. Эти исследования позволяют предположить, что аналогичные механизмы, опосредованные нейтрофилами, могут иметь место при туберкулезе у человека.

Нейтрофил, оказавшись в очаге туберкулезного воспаления, может отреагировать на контакт с МБТ

образованием НВЛ с определенными качественными и количественными характеристиками – количество и размеры сформированных сетей, тип сетей – облаковидная или нитевидная. Стимулируя нейтрофил в условиях *in vitro*, мы имеем возможность оценить нетозоформирующий потенциал и свойства образуемой нейтрофилом НВЛ. Нейтрофил, обладающий значительным нетозобразующим потенциалом, фактически может спровоцировать усиление нетоза в очаге воспаления и способствовать появлению «нежелательных» эффектов нетоза. В нашем исследовании максимальная нетозобразующая способность нейтрофила была у пациентов с распространенным туберкулезным процессом (группа 2). При этом увеличение количества формируемых нейтрофилом сетей сопровождается снижением качества НВЛ по способности к захвату бактерий. У пациентов с распространенным туберкулезом преимущественное формирование нейтрофилами облаковидных НВЛ совпадает с меньшей эффективностью НВЛ по захвату бактерий, что может свидетельствовать о преобладании отрицательных эффектов нетоза над положительными. Полученные нами данные соотносятся с результатами исследования de Melo M. G. M. et al., которое показало, что НВЛ играют ключевую роль в неспецифическом воспалении и разрушении тканей у взрослых пациентов с туберкулезом легких, причем высокий уровень нетоза наблюдался у пациентов с тяжелыми проявлениями туберкулеза, у которых, по-видимому, нарушался внутренний контроль альтерации, вызванной образованием НВЛ [8].

## Заключение

Согласно полученным данным, нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов с распространенным (более 2 сегментов легкого и наличием распада) туберкулезным процессом была более выраженной, а эффективность НВЛ сниженной по сравнению с пациентами при ограниченном туберкулезном процессе (очаговая или инфильтративная форма без распада, объемом поражения менее 2 сегментов легкого). Определение роли нетоза при туберкулезе легких может быть использовано для определения потенциальной мишени патогенетической терапии или для выбора биомаркеров динамики процесса.

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

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И. И., Андреева Ю. С., Савочкина А. Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. – М.: Издательство РАМН. 2009. – 208 с.

## REFERENCES

1. Dolgushin I. I., Andreeva Yu. S., Savochkina A. Yu. *Nejtrofilnyye vnekletochnyye lovushki i metody otsenki funktsionalnogo statusa nejtrofilov*. [Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the neutrophil functional state]. Moscow, Izdatelstvo RAMN Publ., 2009, 208 p.

2. Долгушин И. И., Мезенцева Е. А., Савочкина А. Ю., Кузнецова Е. К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 9–38. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-9-38>
3. Савочкина А. Ю., Пыхова Л. Р., Абрамовских О. С., Полторак А. Е., Четвернина Е. А. Сравнительный анализ показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с сепсисом в зависимости от исхода // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12 (21). № 3. – С. 407–411. <https://doi.org/10.31857/S102872210002419-5>
4. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови / Новиков Дмитрий Георгиевич (RU), Золотов Александр Николаевич (RU), Кириченко Николай Александрович (RU), Мордык Анна Владимировна (RU) // Патент на изобретение 2 768 152 C1, 23.03.2022. Заявка № 2021129097 от 06.10.2021.
5. Amaral E. P., Lasunskaja E. B., D'Império-Lima MR. Innate immunity in tuberculosis: how the sensing of mycobacteria and tissue damage modulates macrophage death // *Microbes Infect.* – 2016. – № 18. – P. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.09.005>
6. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. // Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* – 2004. – № 303. – P. 1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
7. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2007. – № 5. – P. 577–82. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1710>
8. de Melo M. G. M., Mesquita E. D. D., Oliveira M. M., Silva-Monteiro C., Silveira A. K. A., Malaquias T. S., Dutra T. C. P., Galliez R. M., Kritski A. L. and Silva E. C. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage // *Front. Immunol.* – 2019. – № 9. – P. 3147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03147>
9. Dorhoi A., Kaufmann S. H. Versatile myeloid cell subsets contribute to tuberculosis-associated inflammation // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – № 45. – P. 2191–202. <https://doi.org/10.1002/eji.201545493>
10. Kaplan M. J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity // *J. Immunol.* – 2012. – № 189. – P. 2689–95. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
11. Marakalala M. J., Raju R. M., Sharma K., Zhang Y. J., Eugenin E. A., Prideaux B., Daudelin I. B., Chen P. Y., Booty M. G., Kim J. H., Eum S. Y., Via L. E., Behar S. M., Barry CE 3rd, Mann M., Dartois V., Rubin E. J. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized // *Nat Med.* – 2016; Vol. 22, № 5. – P. 531–8. <https://doi.org/10.1038/nm.4073>
12. Marzo E., Vilaplana C., Tapia G., Diaz J., Garcia V., Cardona P. J. Damaging role of neutrophilic infiltration in a mouse model of progressive tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)* – 2014, Vol. 94, № 1. – P. 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.09.004>
13. Moreira-Teixeira L., Stimpson P. J., Stavropoulos E., Hadebe S., Chakravarty P., Ioannou M., Aramburu I. V., Herbert E., Priestnall S. L., Suarez-Bonnet A., Sousa J., Fonseca K. L., Wang Q., Vashakidze S., Rodriguez-Martinez P., Vilaplana C., Saraiva M., Papayannopoulos V., O'Garra A. Type I IFN exacerbates disease in tuberculosis-susceptible mice by inducing neutrophil-mediated lung inflammation and NETosis // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 5566. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19412-6>
14. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – № 6. – P. 173–82. <https://doi.org/10.1038/nri1785>
15. Segal A. W. How neutrophils kill microbes // *Annu Rev Immunol.* – 2005. – № 23. – P. 197–223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>
16. Yang H., Biermann M. H., Brauner J. M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation // *Front. Immunol.* – 2016. – № 7. – P. 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>
2. Dolgushin I. I., Mezentseva E. A., Savochkina A. Yu., Kuznetsova E. K. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Infektsiya I Immunitet*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-9-38>
3. Savochkina A. Yu., Pykhova L. R., Abramovskikh O. S., Poltorak A. E., Chetvermina E. A. Comparative analysis of the indicators of the functional activity of neutrophils peripheral blood in patients with sepsis depending on the outcome. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2018, vol. 12 (21), no. 3, pp. 407–411. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002419-5>
4. *Sposob obnaruzheniya neytrofilnykh vneketochnykh lovushek v supravitalno okrashennom preparate krovi.* [Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood specimens]. Dmitry G. Novikov (RU), Alexander N. Zolotov (RU), Nikolay A. Kirichenko (RU), Anna V. Mordyk (RU). Patent no. 2 768 152 C1, 23.03.2022. Application no. 2021129097 dated 06.10.2021.
5. Amaral E. P., Lasunskaja E. B., D'Império-Lima M. R. Innate immunity in tuberculosis: how the sensing of mycobacteria and tissue damage modulates macrophage death. *Microbes Infect.*, 2016, no. 18, pp. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.09.005>
6. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, no. 303, pp. 1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
7. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, no. 5, pp. 577–82. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1710>
8. de Melo M. G. M., Mesquita E. D. D., Oliveira M. M., Silva-Monteiro C., Silveira A. K. A., Malaquias T. S., Dutra T. C. P., Galliez R. M., Kritski A. L. and Silva E. C. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage. *Front. Immunol.*, 2019, no. 9, p. 3147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03147>
9. Dorhoi A., Kaufmann S. H. Versatile myeloid cell subsets contribute to tuberculosis-associated inflammation. *Eur. J. Immunol.*, 2015, no. 45, pp. 2191–202. <https://doi.org/10.1002/eji.201545493>
10. Kaplan M. J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J. Immunol.*, 2012, no. 189, pp. 2689–95. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
11. Marakalala M. J., Raju R. M., Sharma K., Zhang Y. J., Eugenin E. A., Prideaux B., Daudelin I. B., Chen P. Y., Booty M. G., Kim J. H., Eum S. Y., Via L. E., Behar S. M., Barry C. E. 3rd, Mann M., Dartois V., Rubin E. J. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. *Nat Med.*, 2016, vol. 22, no. 5, pp. 531–8. <https://doi.org/10.1038/nm.4073>
12. Marzo E., Vilaplana C., Tapia G., Diaz J., Garcia V., Cardona P. J. Damaging role of neutrophilic infiltration in a mouse model of progressive tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2014, vol. 94, no. 1, pp. 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.09.004>
13. Moreira-Teixeira L., Stimpson P. J., Stavropoulos E., Hadebe S., Chakravarty P., Ioannou M., Aramburu I. V., Herbert E., Priestnall S. L., Suarez-Bonnet A., Sousa J., Fonseca K. L., Wang Q., Vashakidze S., Rodriguez-Martinez P., Vilaplana C., Saraiva M., Papayannopoulos V., O'Garra A. Type I IFN exacerbates disease in tuberculosis-susceptible mice by inducing neutrophil-mediated lung inflammation and NETosis. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 5566. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19412-6>
14. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, no. 6, pp. 173–82. <https://doi.org/10.1038/nri1785>
15. Segal A. W. How neutrophils kill microbes. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, no. 23, pp. 197–223. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>
16. Yang H., Biermann M. H., Brauner J. M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front. Immunol.*, 2016, no. 7, pp. 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00302>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,  
Кафедра фтизиатрии, пульмонологии  
и инфекционных болезней  
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Department of Phthisiology, Pulmonology  
and Infectious Diseases, Omsk State Medical University,  
Russian Ministry of Health  
12, Lenina St., Omsk, Russia, 644099

**Мордык Анна Владимировна**

Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии,  
пульмонологии и инфекционных болезней  
Тел.: +7 (913) 649-21-19  
E-mail: amordik@mail.ru  
ID ORCID: 0000-0001-6196-7256

**Птухин Александр Олегович**

Очный аспирант 1-го года обучения, врач-фтизиатр  
БУЗОО Клинический противотуберкулезный  
диспансер № 4  
Тел.: +7 (923) 038-08-91  
E-mail: ptuhin.alexandr@mail.ru  
ID ORCID: 000-0002-2830-161X

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,  
Центральная научно-исследовательская лаборатория  
644001, Россия, г. Омск, ул. 20 лет РККА, д. 15/1

**Золотов Александр Николаевич**

К.м.н., старший научный сотрудник  
Тел.: +7 (913) 977-77-96  
E-mail: azolotov@mail.ru  
ID ORCID: 0000-0002-6775-323X

**Новиков Дмитрий Гергиевич**

К.м.н., доцент,  
заведующий ЦНИЛ  
Тел.: +7 (906) 991-80-88  
E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com  
ID ORCID: 0000-0002-4339-2222

**Кириченко Николай Александрович**

Младший научный сотрудник  
Тел.: +7 (909) 536-96-68  
E-mail: honomer\_1608@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-8411-0973

**Пахтусова Полина Олеговна**

Младший научный сотрудник  
Тел.: +7 (923) 035-57-47  
E-mail: ppahtusova@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-6616-0152

**Anna V. Mordyk**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department  
of Phthiisiology, Pulmonology and Infectious Diseases  
Phone: +7 (913) 649-21-19  
Email: amordik@mail.ru  
ID ORCID: 0000-0001-6196-7256

**Aleksandr O. Ptukhin**

Full Time Post-Graduate Student  
Phthiisologists  
of Clinical TB Dispensary no. 4  
Phone: +7 (923) 038-08-91  
Email: ptuhin.alexandr@mail.ru  
ID ORCID: 000-0002-2830-161X

Central Research Laboratory,  
Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health  
15/1, 20 Let RKKA St., Omsk, Russia, 644001

**Aleksandr N. Zolotov**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher  
Phone: +7 (913) 977-77-96  
Email: azolotov@mail.ru  
ID ORCID: 0000-0002-6775-323X

**Dmitry G. Novikov**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Central Research Laboratory  
Phone: +7 (906) 991-80-88  
Email: novikov.dm.omsk@gmail.com  
ID ORCID: 0000-0002-4339-2222

**Nikolay A. Kirichenko**

Junior Researcher  
Phone: +7 (909) 536-96-68  
Email: honomer\_1608@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-8411-0973

**Polina O. Pakhtusova**

Junior Researcher  
Phone: +7 (923) 035-57-47  
Email: ppahtusova@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-6616-0152

Поступила 04.02.2023

Submitted as of 04.02.2023



## Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких

А. А. СОЛОХА, Н. В. СТАВИЦКАЯ, Я. Ш. ШВАРЦ, С. В. СКЛЮЕВ, Н. В. ТУРСУНОВА

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

Проведен анализ современной литературы о возможности медикаментозной коррекции ототоксических эффектов аминогликозидов. Наиболее перспективными в данном аспекте представляются вещества с антиоксидантным действием. Их применение в терапевтических дозах не сопровождается нежелательными побочными эффектами, они не влияют на антибактериальное действие противотуберкулезных препаратов. В настоящее время изучаются механизмы отопротекторного действия различных антиоксидантов.

**Ключевые слова:** аминогликозиды, туберкулез, лекарственно-индуцированная ототоксичность, нарушения слуха, вестибуло-атактические расстройства, профилактика.

**Для цитирования:** Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Шварц Я. Ш., Склюев С. В., Турсунова Н. В. Современные методы профилактики ототоксичности аминогликозидов у больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 87–93. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93>

РЕЗЮМЕ

## Current Methods of Prevention of Aminoglycoside Ototoxicity in Patients with Pulmonary Tuberculosis

A. A. SOLOKHA, N. V. STAVITSKAYA, Y. Sh. SHVARTS, S. V. SKLYUEV, N. V. TURSUNOVA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

Contemporary publications on possible pharmaceutical treatment of ototoxic effect of aminoglycosides have been analyzed. In this respect, substances with the antioxidant effect seem to be the most promising. Their use in therapeutic doses is not accompanied by adverse reactions, and they do not interfere with the antibacterial effect of anti-tuberculosis drugs. Currently, the mechanisms of the otoprotective action of various antioxidants are being studied.

**Key words:** aminoglycosides, tuberculosis, drug-induced ototoxicity, hearing impairment, vestibulo-atactic disorders, prevention.

**For citations:** Solokha A. A., Stavitskaya N. V., Shvarts Y. Sh., Sklyuev S. V., Tursunova N. V. Current methods of prevention of aminoglycoside ototoxicity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 87–93 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-87-93>

ABSTRACT

*Для корреспонденции:*  
Солоха Ангелина Андреевна  
E-mail: [info@nsk-niit.ru](mailto:info@nsk-niit.ru)

*Correspondence:*  
Angelina A. Solokha  
Email: [info@nsk-niit.ru](mailto:info@nsk-niit.ru)

### Введение

При туберкулезе, вызванном лекарственно устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, часто применяются аминогликозиды (АГ) как компоненты наиболее эффективных комбинаций в рекомендуемых схемах лечения [6, 44]. Однако побочные эффекты АГ, такие как ото-, нейро-, и нефротоксичность ограничивают их применение в клинической практике [23]. Ототоксичность является одним из типичных побочных эффектов аминогликозидов [4, 6, 19, 22, 36, 46]. Частота повреждения кохлеарного аппарата при применении аминогликозидов, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 90%. Встречаемость таких нарушений у пациентов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России за 2021 год составила, по данным аудиометрического исследования, 40% всех пациентов, принимающих аминогликозиды и полипептиды [6].

Чувствительность органа слуха к аминогликозидам связана с реализацией различных механизмов: мутациями в некоторых генах, повышенной экспрессией рецепторов NMDA, образованием свободных радикалов и запуском процессов апоптоза. Каждое из этих патогенетических звеньев может выступать в роли терапевтической мишени для снижения ототоксичности препарата. Анализ литературы показывает, что для медикаментозной профилактики ототоксичности аминогликозидов можно использовать различные лекарственные средства. Чаще всего такие средства не снижают антимикробную активность противотуберкулезных препаратов. Однако эффективность некоторых препаратов для медикаментозной профилактики аминогликозид-индуцированной ототоксичности доказана в исследованиях на животных, тогда как убедительных клинических исследований по этому вопросу не проводилось.

### Цель исследования

Оценить частоту встречаемости, факторы риска развития и возможности фармакологической профилактики лекарственно-индуцированной ототоксичности при применении аминогликозидов в режимах химиотерапии больных туберкулезом.

### Материалы и методы

Проведен поиск литературы из следующих библиографических баз данных: MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS, IMEMR и IMSEAR, «Кибер-Ленинка», ELIBRARY, Google Scholar с использованием поисковых терминов / комбинаций слов на английском языке: aminoglycosides, tuberculosis, drug-induced ototoxicity, hearing disorders, vestibulo-atactic disorders, prevention. Отобрано 50 публикаций по ототоксичности аминогликозидов и возможностям ее профилактики.

### Результаты исследования

Факторы риска и механизмы ототоксичности противотуберкулезных препаратов (ПТП). Ототоксический эффект ПТП зависит от многих факторов, в частности, от дозы и продолжительности приема препарата [13, 19]. Вместе с тем известны случаи полной глухоты после одной инъекции ПТП и отсутствие нарушения слуха при их длительном применении. Факторами риска развития ототоксичности являются также:

- нарушение функции почек, которое приводит к замедлению выведения ПТП из организма;
- одновременное назначение АГ с петлевым диуретиком или другим ототоксическим препаратом (метронидазолом, ванкомицином и др.);
- ранний детский или пожилой возраст (4), наследственная предрасположенность [1, 43].

Одним из механизмов развития ототоксического эффекта АГ являются мутации митохондриальной ДНК, рРНК и малых субъединиц митохондриальных рибосом (особенно мутации A827G, A1555G в 12S рРНК, C1494T, T1095C), что приводит к последующему ингибированию синтеза митохондриальных белков и увеличению образования свободных радикалов [19, 28]. Известен механизм ототоксичности АГ, связанный с активацией полиаминоподобных N-метил-D-аспарататных (NMDA) рецепторов, которые находятся в синаптическом участке между волосковыми клетками улитки и радикальными дендритами спиральных ганглиозных афферентов [33]. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов приводит к повышенной продукции оксида азота и окислительному стрессу в волосковых клетках, в результате чего происходит повреждение сенсорных клеток и нейронов. Выявлена прямая пропорциональная взаимосвязь между поражением кортиева органа, обусловленным применением АГ,

и увеличением активности eNO-синтазы в улитке [21]. В качестве эффективных путей снижения ототоксичности при лечении туберкулеза в настоящее время изучается возможность применения АГ с низкой ототоксичностью благодаря модифицированной химической структуре, например, этимицина или C-подтипов гентамицина [31, 46].

### Возможности медикаментозной профилактики ототоксичности АГ

Перед назначением АГ рекомендуется исследовать слух пациента и определить возможные факторы риска ототоксичности. Появление у пациента жалоб со стороны органа слуха, является поводом для повторного аудиологического исследования, которое в общих случаях следует проводить через 1 нед., 3 мес. и 6 мес., затем каждый год и через 10 лет после курсового приема препарата [4]. Предпринимались попытки использовать для мониторинга ототоксических реакций широко распространенную на сегодняшний день методику регистрации отоакустической эмиссии, направленную на оценку функционального состояния улитки, однако значимых успехов эти попытки не имели [20]. Ввиду этого основным методом аудиологического мониторинга на фоне применения ототоксичных препаратов остается тональная пороговая аудиометрия в расширенном диапазоне частот [34]. Пациенты, получающие ототоксические препараты, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением для раннего выявления проявлений лекарственной ототоксичности.

Основным способом предотвращения нарастающих признаков ототоксичности у пациентов, принимающих аминогликозиды, если принимать во внимание теорию о дозозависимой ототоксичности, является уменьшение продолжительности лечения и курсовой дозы препарата, насколько это возможно в конкретной клинической ситуации [22]. Кроме того, рекомендуется избегать быстрого внутривенного введения потенциально ототоксичных лекарств, а также вводить суточную дозу АГ однократно для обеспечения более низкой остаточной концентрации в сыворотке крови [4].

В литературе описан ряд лекарственных препаратов и некоторых биологически активных веществ с отопротекторным действием, хотя официальные рекомендации для их включения в терапевтические схемы больных с ототоксичностью на фоне химиотерапии отсутствуют. Аспирин является хорошо известным лекарственным препаратом, применяемым, в первую очередь, у кардиологических больных. Вместе с тем использование аспирина совместно с гентамицином приводило к достоверному уменьшению числа случаев нарушений слуха, хотя точный механизм отопротекции аспирина неизвестен [9]. Обнаружен отопротекторный эффект  $\alpha$ -токоферола,

ретиновой кислоты, эритропоэтина, мемантина [16, 17, 32, 39].

Представляет интерес исследование, в котором отопротективное действие обнаружено у белка семейства лектинов, выделенного из южноамериканского растения семейства бобовых *Canavalia ensiforme* конканавалина А. Конканавалин А приводил к повышению выживаемости волосковых клеток при приеме гентамицина за счет ингибирования механизма проникновения молекулы АГ в волосковую клетку [50]. Изучаются возможности использования различных клеточных факторов роста для индукции восстановления поврежденных волосковых клеток у млекопитающих, например, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), трансформирующего фактора роста- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). Так, продемонстрировано значимое улучшение функции слуха на фоне применения инсулиноподобного фактора роста-1 в течение 2-х недель у морских свинок с тугоухостью после применения гентамицина [28]. Комбинация трансформирующего фактора роста- $\alpha$  с ретиновой кислотой позволяет усилить отопротективное действие последней посредством индукции регенерации поврежденных волосковых клеток [17]. В экспериментальном исследовании продемонстрирована возможность восстановления волосковых клеток вестибулярного аппарата и функции равновесия как последствий ототоксичности лекарственных препаратов у мышей после трансфекции гена *Math1*, ответственного за регенерацию лабиринтного нейроэпителия у птиц [38]. Доставка *Math1* привела к образованию вестибулярных волосковых клеток *in vitro* после опосредованной АГ потери волосковых клеток, восстановление вестибулярного нейроэпителия наблюдалось в течение 8 недель после процедуры. Известно, что на наружных и внутренних волосковых клетках улитки, клетках сосудистой полоски, а также на нейронах спирального ганглия имеются рецепторы к эритропоэтину, что позволило предположить у него отопротективное действие [39]. Кроме того, в волосковых клетках улитки, спиральном ганглии и сосудистой полоске имеются рецепторы к соматостатину, который также обладает кохлеопротективным эффектом [26].

В экспериментальном исследовании комбинация синтетического антагониста NMDA-рецепторов МК801 и нейротрофина-3 (нейротрофического фактора роста) способствовала увеличению выживаемости волосковых клеток и нейронов спирального ганглия у животных при применении канамицина [12]. Антагонист NMDA-рецепторов мемантин достоверно снижает риск потери слуха, вызванного АГ [32].

Патогенетически обоснованным направлением профилактики ототоксичности, ассоциированной с приемом АГ, является использование антиоксидантов, поскольку образование активных форм кислорода (АФК) в тканях внутреннего уха и ак-

тивация механизмов апоптоза признаны ключевыми звеньями развития АГ-индуцированной ототоксичности [19]. Экспериментально было доказано протективное действие  $\alpha$ -токоферола в отношении наружных волосковых клеток у животных, которым инъекционно вводили гентамицин, что позволило снизить риск развития лекарственно-обусловленных нарушений слуха [16]. Однако антиоксидантный эффект  $\alpha$ -токоферола развивается гораздо медленнее, чем проявления ототоксичности лекарственных препаратов, что существенно ограничивает его применение в реальной клинической практике. В этой связи более целесообразным для предотвращения ототоксичности представляется использование эндогенных антиоксидантных ферментов, которые в физиологических условиях нейтрализуют АФК. Предложено применение миметика супероксиддисмутазы М40403, который позволяет предотвратить негативные последствия окислительного стресса в виде повреждения наружных волосковых клеток [30]. К другим антиоксидантам с выявленным отопротективным эффектом относятся коэнзим Q10, D-метионин [15, 8]. Исследования показали, что D-метионин, помимо отопротективного действия, не влияет на антимикробный эффект тобрамицина [18].

Имеются данные, что инъекционная форма экстракта шалфея мелколистного (*Salvia miltiorrhizae*) за счет своего антиоксидантного эффекта позволяет снизить ототоксическое действие АГ [35]. Важным преимуществом данного фитопрепарата является отсутствие угнетающего действия на бактерицидные свойства ПТП.

В токсикологии для лечения интоксикаций различной этиологии давно и успешно используются хелатирующие агенты [3]. Описан протективный эффект применения хелаторов железа при ототоксичности, индуцированной АГ [25].

С антиоксидантными свойствами потенциальных отопротекторов косвенно могут быть связаны и антиапоптотические эффекты некоторых соединений. В экспериментальном исследовании Петровой Н. Н. и соавт. (2014) продемонстрирован отопротективный эффект мелатонина при применении гентамицина, обусловленный способностью этого гормона гипофиза ингибировать апоптоз клеток и повышать их устойчивость к окислительному стрессу [5]. Другое исследование демонстрирует, что блокирование С-Jun N-терминальных киназ (JNK) MAP-киназной сигнальной системы, играющей важную роль в клеточном апоптозе [7], может предотвратить ототоксичность, вызванную АГ. Например, синтетический ингибитор JNK CEP-1347 оказывает профилактическое ототоксическое действие относительно волосковых клеток улитки и полукружных каналов при приеме неомицина [49]. Синтетический ингибитор фосфорилирования JNK D-JNKI-1 защищает от вызванного АГ повреждения волосковых клеток и потери слуха [14]. Известно, что киназные каскады

могут активировать гиперпродукцию АФК. Однако многочисленные физиологические эффекты JNK ограничивают селективное применение ингибиторов этих ферментов с профилактической целью при использовании ототоксичных ПТП [49].

Установлено, что в результате применения антибактериальных препаратов на поверхности микроорганизмов существенно возрастает концентрация белков теплового шока [22]. Эксперименты на трансгенных мышцах с гиперэкспрессией белка теплового шока – 70 показали 100-процентную устойчивость волосковых клеток к гентамицину [41]. Можно предположить, что увеличение количества белков теплового шока в волосковых клетках повышает устойчивость клетки к действию стрессовых раздражителей, в том числе при действии АГ.

В развитии апоптоза клеток доказана роль цистеиновых протеаз каспаз и кальций-зависимой протеазы – кальпаина [2]. Предполагается кохлеопротективное действие ингибиторов каспаз (ZVADfmk, SB 203580, PD 98059, N-ацетилцистеин), эффективность которых продемонстрирована при поражении сердца типа ишемии-реперфузии [48]. Одним из потенциальных отопротекторов является церебролизин, блокирующий кальпаин-индуцированный апоптоз клеток [30]. Гиперпродукция АФК, индуцированная АГ, может вызывать высвобождение цитохрома С в митохондриях и активацию каспазного каскада, приводящего к протеолизу субстрата и коллапсу клетки. Высвобождение цитохрома С опосредуется Bcl-2. Исследования показали, что сверхэкспрессия Bcl-2 у трансгенных мышей может уменьшать потерю волосковых клеток и предотвращать потерю слуха после введения АГ [10]. В свою очередь, ингибирование каспазы-3 (DEVE и ZVAD) ослабляет ототоксичность гентамицина. В то же время ингибитор кальпаина леупептин обладает более выраженным отопротективным действием, чем ингибиторы каспаз. Было продемонстрировано, что тетрациклин 2-го поколения миноциклин блокирует индуцированную гентамицином потерю волосковых клеток путем ингибирования трех механизмов: фосфорилирования р38 MAPK, высвобождения цитохрома С и активации каспазы-3. В итоге реализуется отопротекторное действие миноциклина в различных моделях апоптоза, более значимое, чем у ингибиторов каспаз [44]. В то же время миноциклин обладает достаточно большим количеством нежелательных побочных явлений, что ограничивает его широкое использование.

Современным перспективным направлением медицины является генно-инженерная терапия. Замена или корректирующее редактирование мутантных генетических последовательностей или дефектных генов представляется многообещающим методом, равно как и клеточная заместительная терапия для восстановления поврежденных клеток при нарушениях слуха [42, 11]. Эксплантаты кортиева органа и диссоциированные культуры клеток спирального ганглия трансдуцировали векторами, содержащими человеческий ген Bcl-2, а затем подвергали воздействию неомидина, цисплатина или отменяли нейротрофин [37]. Было установлено, что экспрессия Bcl-2 в тканях улитки защищает сенсорные клетки от различных повреждений. Схожие данные получены при аденовекторной трансфекции генов, экспрессирующих антиапоптотический фактор Bcl-x(L) [24], глиальный нейротрофический фактор [40], нейротрофин-3 [47]. Имеются экспериментальные исследования, посвященные цитопротекторным эффектам искуственных белков, моделированным на основе Bcl-2, Bcl-x(L) и фрагментов вирусных частиц, которые эффективно предотвращают апоптотическую гибель волосковых клеток улитки при АГ-ототоксичности [24].

Еще одним аспектом генной терапии является индукция синтеза белков, кодирующих ферменты, ответственные за метаболизм АФК. Показано, что гиперэкспрессия каталазы и марганецсодержащей супероксиддисмутазы, которая происходит при интралабиринтном введении аденовекторов, обеспечивает сохранение волосковых клеток при АГ-интоксикации [25].

### Заключение

Анализ современной литературы свидетельствует, что существует возможность медикаментозной протекции ототоксического эффекта аминогликозидов, и наиболее перспективными в данном аспекте представляются вещества с антиоксидантным действием. Применение этих веществ в терапевтических дозах не сопровождается побочными эффектами, и чаще всего такие препараты не снижают антимикробную активность противотуберкулезных препаратов. Однако эффективность таких препаратов для профилактики АГ-индуцированной ототоксичности доказана в основном в экспериментальных исследованиях на животных, при этом убедительных клинических исследований не проводилось.

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

---

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Анисимов В. Н. Хронометр жизни // Природа. – 2007. – № 7. – С. 43–51.
2. Злобовская О. А., Ширманова М. В., Ковалева Т. Ф. и др. Сенсоры активности каспаз // Биоорганическая химия. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 17–26.
3. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – Москва: Медицина, 1989. – С. 432.
4. Остроумова О. Д., Ших Е. В., Реброва Е. В. и др. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 4. – С. 72–80.
5. Петрова Н. Н., Перевозчикова В. Н., Маслова Ю. А., Перевозчикова Н. Г. Отопротективный эффект мелатонина при аминогликозидной сенсорной тугоухости // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – № 3. – С. 150–156.
6. Солоха А. А., Ставицкая Н. В., Петренко Т. И., Шварц Т. И. Ототоксичность противотуберкулезных препаратов. Профилактика, диагностика, алгоритм действий. – Новосибирск: ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, 2022. – С. 40.
7. Шведова М. В., Анфиногенова Я. Д., Щепеткин И. А., Аточин Д. Н. C-JUN N-терминальные киназы и их фармакологическая модуляция при ишемическом и реперфузионном повреждении мозга // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 3. – С. 268–283.
8. Campbell K. C., Martin S. M., Meech R. P., et al. D-methionine (D-met) significantly reduces kanamycin-induced ototoxicity in pigmented guinea pigs // *Int. J. Audiol.* – 2016. – Vol. 55, № 5. – P. 273–278.
9. Crabb S. J., Martin K., Abab J, et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – № 87. – P. 75–83.
10. Cunningham L. L., Matsui J. I., Warchol M. E., Rubel E. W. Overexpression of Bcl-2 prevents neomycin-induced hair cell death and caspase-9 activation in the adult mouse utricle in vitro // *J. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 89–100.
11. Davies, C., Mittal R., Li C. Y., et al. Identification of Target Proteins Involved in Cochlear Hair Cell Progenitor Cytotoxicity following Gentamicin Exposure // *J. Clin. Med.* – 2022. – № 11 – P. 4072.
12. Duan M., Agerman K., Ernfors P., Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 7597–7602.
13. Durante-Mangoni E., Grammatikos A., Utili R., Falagas M. E. Do we still need the aminoglycosides? // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 201–215.
14. Eshraghi A. A., Wang J., Adil E., et al. Blocking c-Jun-N-terminal kinase signaling can prevent hearing loss induced by both electrode insertion trauma and neomycin ototoxicity // *Hear Res.* – 2007. – Vol. 226, № 1–2. – P. 168–177.
15. Fetoni A. R., Eramo S. L., Rolesi R., et al. Antioxidant treatment with coenzyme Q-ter in prevention of gentamycin ototoxicity in an animal model // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 103–110.
16. Fetoni A. R., Sergi B., Ferraresi A., et al. Alpha-Tocopherol protective effects on gentamicin ototoxicity: an experimental study // *Int. J. Audiol.* – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 166–171.
17. Feghali J. G., Lefebvre P. P., Staecker H., et al. Mammalian auditory hair cell regeneration/repair and protection: a review and future directions // *Ear Nose Throat J.* – 1998. – Vol. 77, № 4. – P. 276; 280; 282–285.
18. Fox D. J., Cooper M. D., Speil C. A., et al. D-Methionine reduces tobramycin-induced ototoxicity without antimicrobial interference in animal models // *J. Cyst. Fibros.* – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 518–530.
19. Fu X., Wan P., Li P., et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides // *Front. Cell. Neurosci.* – 2021. – № 15. – P. 692–762.
20. Ganesan P., Schmiedge J., Manchaiah V., et al. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment // *J. Audiol. Otol.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 59–68.
21. Heinrich U. R., Selivanova O., Brieger J., Mann W. J. Endothelial nitric oxide synthase upregulation in the cochlea of the guinea pig after intratympanic gentamicin injection // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 263, № 1. – P. 62–68.
22. Henderson B., Allan E., Coates A. R. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection // *Infect Immun.* – 2006. – Vol. 74, № 7. – P. 3693–3706.
1. Anisimov V. N. The chronometer of life. *Priroda*, 2007, no. 7, pp. 43–51. (In Russ.)
2. Zlobovskaya O. A., Shirmanova M. V., Kovaleva T. F. et al. Caspase activity sensors. *Bioorganicheskaya Khimiya*, 2019, vol. 45, no. 1, pp. 17–26. (In Russ.)
3. Luzhnikov E. A., Kostomarov L. G. *Ostrye otravleniya. Rukovodstvo dlya vrachej*. [Acute poisoning. Doctors' guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 1989, p. 432.
4. Ostroumova O. D., Shikh E. V., Rebrova E. V. et al. Drug-induced hearing loss as a manifestation of drug-induced ototoxicity. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2019, vol. 84, no. 4, pp. 72–80. (In Russ.)
5. Petrova N. N., Perevozchikova V. N., Maslova Yu. A., Perevozchikova N. G. The otoprotective effect of melatonin in aminoglycoside sensorineural hearing loss. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Meditsina*, 2014, no. 3, pp. 150–156. (In Russ.)
6. Solokha A. A., Stavitskaya N. V., Petrenko T. I., Schwartz T. I. *Ototoksichnost protivotuberkuleznykh preparatov. Profilaktika, diagnostika, algoritm deystviy*. [Otototoxicity of anti-tuberculosis drugs. Prevention, diagnostics, algorithm of actions]. Novosibirsk, FGBU Novosibirskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Tuberkuleza Minzdrava Rossii Publ., 2022, pp. 40.
7. Shvedova M. V., Anfinogenova Ya. D., Schepetkin I. A., Atochin D. N. C-JUN N-terminal kinases and their pharmacological modulation of ischemic and reperfusion injury of the brain. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I. M. Sechenova*, 2017, vol. 103, no. 3, pp. 268–283. (In Russ.)
8. Campbell K. C., Martin S. M., Meech R. P., et al. D-methionine (D-met) significantly reduces kanamycin-induced ototoxicity in pigmented guinea pigs. *Int. J. Audiol.*, 2016, vol. 55, no. 5, pp. 273–278.
9. Crabb S. J., Martin K., Abab J, et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur. J. Cancer*, 2017, no. 87, pp. 75–83.
10. Cunningham L. L., Matsui J. I., Warchol M. E., Rubel E. W. Overexpression of Bcl-2 prevents neomycin-induced hair cell death and caspase-9 activation in the adult mouse utricle in vitro. *J. Neurobiol.*, 2004, vol. 60, no. 1, pp. 89–100.
11. Davies, C., Mittal R., Li C. Y. et al. Identification of Target Proteins Involved in Cochlear Hair Cell Progenitor Cytotoxicity following Gentamicin Exposure. *J. Clin. Med.*, 2022, no. 11, p. 4072.
12. Duan M., Agerman K., Ernfors P., Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, vol. 97, no. 13, pp. 7597–7602.
13. Durante-Mangoni E., Grammatikos A., Utili R., Falagas M.E. Do we still need the aminoglycosides? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2009, vol. 33, no. 3, pp. 201–215.
14. Eshraghi A. A., Wang J., Adil E. et al. Blocking c-Jun-N-terminal kinase signaling can prevent hearing loss induced by both electrode insertion trauma and neomycin ototoxicity. *Hear Res.*, 2007, vol. 226, no. 1-2, pp. 168–177.
15. Fetoni A. R., Eramo S. L., Rolesi R. et al. Antioxidant treatment with coenzyme Q-ter in prevention of gentamycin ototoxicity in an animal model. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2012, vol. 32, no. 2, pp. 103–110.
16. Fetoni A. R., Sergi B., Ferraresi A. et al. Alpha-Tocopherol protective effects on gentamicin ototoxicity: an experimental study. *Int. J. Audiol.*, 2004, vol. 43, no. 3, pp. 166–171.
17. Feghali J. G., Lefebvre P. P., Staecker H. et al. Mammalian auditory hair cell regeneration/repair and protection: a review and future directions. *Ear Nose Throat J.*, 1998, vol. 77, no. 4, pp. 276, 280, 282–285.
18. Fox D. J., Cooper M. D., Speil C. A. et al. D-Methionine reduces tobramycin-induced ototoxicity without antimicrobial interference in animal models. *J. Cyst. Fibros.*, 2004, vol. 15, no. 4, pp. 518–530.
19. Fu X., Wan P., Li P. et al. Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides. *Front. Cell. Neurosci.*, 2021, no. 15, pp. 692–762.
20. Ganesan P., Schmiedge J., Manchaiah V. et al. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J. Audiol. Otol.*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 59–68.
21. Heinrich U. R., Selivanova O., Brieger J., Mann W. J. Endothelial nitric oxide synthase upregulation in the cochlea of the guinea pig after intratympanic gentamicin injection. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2006, vol. 263, no. 1, pp. 62–68.
22. Henderson B., Allan E., Coates A. R. Stress wars: the direct role of host and bacterial molecular chaperones in bacterial infection. *Infect Immun.*, 2006, vol. 74, no. 7, pp. 3693–3706.

23. Jospe-Kaufman M., Siomin L., Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, № 13. – P. 127218.
24. Kashio A., Sakamoto T., Suzukawa K., et al. A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-x(L) derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – Vol. 85, № 7. – P. 1403–1412.
25. Kawamoto K., Sha S. H., Minoda R., et al. Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity // *Mol. Ther.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 173–181.
26. Kucharava K., Sekulic-Jablanovic M., Horvath L., et al. Pasireotide protects mammalian cochlear hair cells from gentamicin ototoxicity by activating the PI3K-Akt pathway. *Cell. Death. Dis.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 110.
27. Li Y. H., Chen H., Guo M. H. Therapeutic effect of insulin-like growth factor-1 injection into the inner ears through scala tympani fenestration on gentamicin-induced hearing loss in guinea pigs // *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 200–203.
28. Li Z., Li R., Chen J., Liao Z., Zhu Y., Qian Y., et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss // *Hum Genet.* – 2005. – Vol. 117, № 1. – P. 9–15. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1276-1>
29. McFadden S. L., Ding D., Salvemini D., Salvi R. J. M40403, a superoxide dismutase mimetic, protects cochlear hair cells from gentamicin, but not cisplatin toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 186, № 1. – P. 46–54.
30. Momiyama J., Hashimoto T., Matsubara A., et al. Leupeptin, a calpain inhibitor, protects inner ear hair cells from aminoglycoside ototoxicity // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 209, № 2. – P. 89–97.
31. O'Sullivan M. E., Song Y., Greenhouse R., et al. Dissociating antibacterial from ototoxic effects of gentamicin C-subtypes // *Proc. Natl. AcadSci USA.* – 2020. – Vol. 117, № 51. – P. 32423–32432.
32. Pavlidis P., Maurer J., Apostolidou E., et al. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271, № 6. – P. 1491–1496.
33. Puel J. L. Chemical synaptic transmission in the cochlea // *Prog Neurobiol.* – 1995. – Vol. 47, № 6. – P. 449–476.
34. Reavis K. M., Phillips D. S., Fausti S. A., et al. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss // *Ear. Hear.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 875–893.
35. Shi L., An Y., Wang A., et al. The protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on gentamicin-induced ototoxicity // *Am. J. Otolaryngol.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 171–179.
36. Skarzynska M. B., Król B., Czajka L. Ototoxicity as a side-effect of drugs: literature review // *Journal of Hearing Science.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 9–19.
37. Staecker H., Liu W., Malgrange B. et al. Vector-mediated delivery of bcl-2 prevents degeneration of auditory hair cells and neurons after injury // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat.* – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 43–50.
38. Staecker H., Praetorius M., Baker K., Brough D. E. Vestibular hair cell regeneration and restoration of balance function induced by math1 gene transfer // *Otol. Neurotol.* – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 223–231.
39. Steyger P. S. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2021. – Vol. 54, № 6. – P. 1101–1115.
40. Suzuki M., Yagi M., Brown J. N., et al. Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity // *Gene Ther.* – 2000. – Vol. 7, № 12. – P. 1046–1154.
41. Taleb M., Brandon C. S., Lee F. S., et al. Hsp70 inhibits aminoglycoside-induced hearing loss and cochlear hair cell death // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 427–437.
42. Wang J., Puel J.-L. Toward Cochlear Therapies // *Physiol Rev.* – 2018. – № 98. – P. 2477–2522.
43. Wang T., Yang Y. Q., Karasawa T., et al. Bumetanide hyperpolarizes madin-darbycaninekidney cells and enhances cellular gentamicin uptake by elevating cytosolic Ca(2+) thus facilitating intermediate conductance Ca(2+)-activated potassium channels // *Cell Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 381–398.
44. Wei X., Zhao L., Liu J., et al. Minocycline prevents gentamicin-induced ototoxicity by inhibiting p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation // *Neuroscience.* – 2005. – Vol. 131, № 2. – P. 513–521.
45. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO; 2021. – P. 51.
23. Jospe-Kaufman M., Siomin L., Fridman M. The relationship between the structure and toxicity of aminoglycoside antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, vol. 30, no. 13, p. 127218.
24. Kashio A., Sakamoto T., Suzukawa K. et al. A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-x(L) derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo. *J. Neurosci. Res.*, 2007, vol. 85, no. 7, pp. 1403–1412.
25. Kawamoto K., Sha S. H., Minoda R. et al. Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity. *Mol. Ther.*, 2004, vol. 9, no. 2, pp. 173–181.
26. Kucharava K., Sekulic-Jablanovic M., Horvath L. et al. Pasireotide protects mammalian cochlear hair cells from gentamicin ototoxicity by activating the PI3K-Akt pathway. *Cell. Death. Dis.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 110.
27. Li Y. H., Chen H., Guo M. H. Therapeutic effect of insulin-like growth factor-1 injection into the inner ears through scala tympani fenestration on gentamicin-induced hearing loss in guinea pigs. *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 200–203.
28. Li Z., Li R., Chen J., Liao Z., Zhu Y., Qian Y. et al. Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. *Hum Genet.*, 2005, vol. 117, no. 1, pp. 9–15. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1276-1>
29. McFadden S. L., Ding D., Salvemini D., Salvi R. J. M40403, a superoxide dismutase mimetic, protects cochlear hair cells from gentamicin, but not cisplatin toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, vol. 186, no. 1, pp. 46–54.
30. Momiyama J., Hashimoto T., Matsubara A. et al. Leupeptin, a calpain inhibitor, protects inner ear hair cells from aminoglycoside ototoxicity. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2006, vol. 209, no. 2, pp. 89–97.
31. O'Sullivan M.E., Song Y., Greenhouse R. et al. Dissociating antibacterial from ototoxic effects of gentamicin C-subtypes. *Proc. Natl. AcadSci USA*, 2020, vol. 117, no. 51, pp. 32423–32432.
32. Pavlidis P., Maurer J., Apostolidou E. et al. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2014, vol. 271, no. 6, pp. 1491–1496.
33. Puel J. L. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol.*, 1995, vol. 47, no. 6, pp. 449–476.
34. Reavis K. M., Phillips D. S., Fausti S. A. et al. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear. Hear.*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 875–893.
35. Shi L., An Y., Wang A. et al. The protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on gentamicin-induced ototoxicity. *Am. J. Otolaryngol.*, 2014, vol. 35, no. 2, pp. 171–179.
36. Skarzynska M. B., Król B., Czajka L. Ototoxicity as a side-effect of drugs: literature review. *Journal of Hearing Science*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 9–19.
37. Staecker H., Liu W., Malgrange B. et al. Vector-mediated delivery of bcl-2 prevents degeneration of auditory hair cells and neurons after injury. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat.*, 2007, vol. 69, no. 1, pp. 43–50.
38. Staecker H., Praetorius M., Baker K., Brough D. E. Vestibular hair cell regeneration and restoration of balance function induced by math1 gene transfer. *Otol. Neurotol.*, 2007, vol. 28, no. 2, pp. 223–231.
39. Steyger P. S. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2021, vol. 54, no. 6, pp. 1101–1115.
40. Suzuki M., Yagi M., Brown J. N. et al. Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity. *Gene Ther.*, 2000, vol. 7, no. 12, pp. 1046–1154.
41. Taleb M., Brandon C. S., Lee F. S. et al. Hsp70 inhibits aminoglycoside-induced hearing loss and cochlear hair cell death. *Cell. Stress. Chaperones*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 427–437.
42. Wang J., Puel J.-L. Toward Cochlear Therapies. *Physiol Rev.*, 2018, no. 98, pp. 2477–2522.
43. Wang T., Yang Y. Q., Karasawa T. et al. Bumetanide hyperpolarizes madin-darbycaninekidney cells and enhances cellular gentamicin uptake by elevating cytosolic Ca(2+) thus facilitating intermediate conductance Ca(2+)-activated potassium channels. *Cell Biochem. Biophys.*, 2013, vol. 65, no. 3, pp. 381–398.
44. Wei X., Zhao L., Liu J. et al. Minocycline prevents gentamicin-induced ototoxicity by inhibiting p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation. *Neuroscience*, 2005, vol. 131, no. 2, pp. 513–521.
45. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva, WHO, 2021. p. 51

46. Yao L., Zhang J. W., Chen B., et al. Mechanisms and pharmacokinetic/ pharmacodynamic profiles underlying the low nephrotoxicity and ototoxicity of etimicin // *Acta Pharmacol Sin.* – 2020. – Vol. 41, № 6. – P. 866–878.
47. Yao X. B., Li S. L., Zhu H. L., et al. Protective effect of adeno-associated virus-mediated neurotrophin-3 on the cochlea of guinea pigs with gentamicin-induced hearing loss // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 1642–1645.
48. Yaoita H., Ogawa K., Maehara K., Maruyama Y. Attenuation of ischemia/ reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, № 3. – P. 276–281.
49. Ylikoski J., Xing-Qun L., Virkkala J., Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death // *Hear Res.* – 2002. – Vol. 163, № 1–2. – P. 71–81.
50. Zheng J. L., Gao W. Q. Concanavalin A protects hair cells against gentamicin ototoxicity in rat cochlear explant cultures // *Journal of neurobiology.* – 1999. – Vol. 39, № 1. – P. 29–40.
46. Yao L., Zhang J. W., Chen B. et al. Mechanisms and pharmacokinetic/ pharmacodynamic profiles underlying the low nephrotoxicity and ototoxicity of etimicin. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2020, vol. 41, no. 6, pp. 866–878.
47. Yao X. B., Li S. L., Zhu H. L. et al. Protective effect of adeno-associated virus-mediated neurotrophin-3 on the cochlea of guinea pigs with gentamicin-induced hearing loss. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2007, vol. 27, no. 11, pp. 1642–1645.
48. Yaoita H., Ogawa K., Maehara K., Maruyama Y. Attenuation of ischemia/ reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation*, 1998, vol. 97, no. 3, pp. 276–281.
49. Ylikoski J., Xing-Qun L., Virkkala J., Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res.*, 2002, vol. 163, no. 1–2, pp. 71–81.
50. Zheng J. L., Gao W. Q. Concanavalin A protects hair cells against gentamicin ototoxicity in rat cochlear explant cultures. *Journal of Neurobiology*, 1999, vol. 39, no. 1, pp. 29–40.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а  
Тел.: +7 (383) 203-78-25

**Солоха Ангелина Андреевна**  
Младший научный сотрудник, врач-оториноларинголог  
E-mail: info@nsk-niit.ru

**Ставицкая Наталья Васильевна**  
Доктор медицинских наук, директор  
E-mail: info@nsk-niit.ru

**Шварц Яков Шмульевич**  
Доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе

**Склюев Сергей Валерьевич**  
Заместитель главного врача по медицинской части

**Турсунова Наталья Владимировна**  
Ведущий научный сотрудник  
E-mail: natalya-tursunova@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

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

**Angelina A. Solokha**  
Junior Researcher, Otorhinolaryngologist  
Email: info@nsk-niit.ru

**Natalia V. Stavitskaya**  
Doctor of Medical Sciences, Director  
Email: info@nsk-niit.ru

**Yakov Sh. Shvarts**  
Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research

**Sergey V. Sklyuev**  
Deputy Chief Physician for Medical Activities

**Natalia V. Tursunova**  
Leading Researcher  
Email: natalya-tursunova@mail.ru

Поступила 28.02.2023

Submitted as of 28.02.2023

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

ЛП-002281-221013



**Sirturo™**

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

*[Применение бедаквилена в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022*

**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.

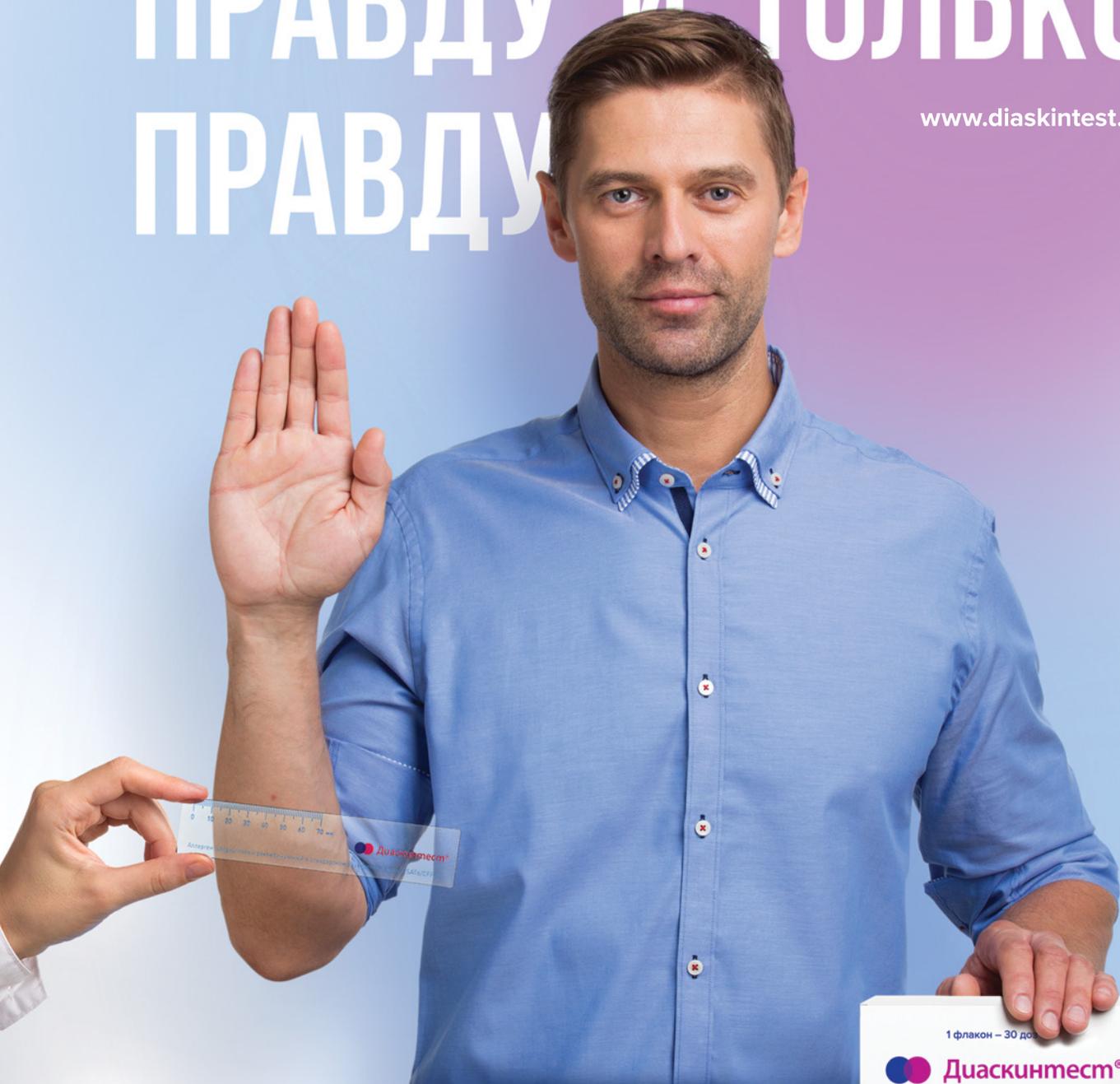
**Generium**

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

**phs Фармстандарт**

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



## Диаскинест®

- Кожные тесты на основе антигенов МБТ признаны ВОЗ новой группой диагностических тестов на туберкулез<sup>1</sup>
- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции<sup>2</sup>
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>3</sup>
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>4</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. Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию. Женева: ВОЗ; 2022. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022) | 2. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – № 1. – С.99-103. | 3. 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). | 4. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демина А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинеста) 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.