

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
103

4
2025

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

www.generium.ru

МЕЖДУНАРОДНЫЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ГЕНЕРИУМ



**Наши идеи и достижения
для спасения жизни
и здоровья людей**

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 103

4

2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, 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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

ЛЕЩЕНКО Игорь Викторович

д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, 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

ОВСЯННИНА 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

Миланский университет, Италия
Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

СКРЯГИНА Елена Михайловна

Консультант Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу, г. Минск, Республика 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

САФАРИН 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. 103

4
2025

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:

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

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

Dmitry A. KUDLAY

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pharmacology Department of Pharmacy Institute I. M. Sechenov First Moscow
State Medical University, Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy,
Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

Igor V. LESCHENKO

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases,
Phthiology and Pulmonology, Ural State Medical University,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher
in Ural Phthiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical
Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, 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

University of Milan, Italy Queen Mary University of London, UK

Elena M. SKRYAGINA

Consultant of the World Health Organization (WHO) on tuberculosis,
Minsk, Republic of 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 Phthiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

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

www.tibl-journal.com

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

Том 103, № 4, 2025

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

Зам. ответственного секретаря

д.м.н. Т.И. Петренко

Научные редакторы

к.б.н. Д.В. Вахрушева,

к.м.н. Л.Н. Буйнова,

к.м.н. Е.И. Кулабухова

Зав. редакцией

Т.С. Радина

E-mail: [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)

Издатель: ООО «Медицинские знания и технологии»

E-mail: event@mzit.org

Ответственный за выпуск

Ю.Б. Бердникова

E-mail: berdnikova@mzit.org

Редактор, корректор

К.Ю. Федоренко

Оригинал-макет, компьютерная верстка

В.В. Былкова

Служба рекламы

А.В. Акинфиев

E-mail: expo@mzit.org

Типография: ООО «ГРАН ПРИ»

152900, Ярославская область, г. Рыбинск, ул. Орджоникидзе, д. 57

Подписано в печать: 29 августа 2025 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)
Тел.: +7 (495) 212 15 35**

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 phthiisology, 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 103, no. 4, 2025

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 Phthiisopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I.A. VASILYEVA

Assistant Editor

Prof. O.V. Lovacheva

Deputy Assistant Editor

T.I. Petrenko, Doctor of Medical Sciences

Science Editors

D.V. Vakhrusheva, Candidate of Biological Sciences

L.N. Buinova, Candidate of Medical Science

E.I. Kulabuhova, Candidate of Medical Sciences

Managing Editor

T.S. Radina

Email: [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)

Publisher: Medical Knowledge and Technologies LLC

Email: event@mzit.org

Publication Manager

Yu.B. Berdnikova

Email: berdnikova@mzit.org

Editor, corrector

K.Yu. Fedorenko

Layout and Computer Design

V.V. Bylkova

Advertisement Service

A.V. Akinfiev

Email: expo@mzit.org

Printed by ООО GRAN PRI

57 Ordzhonikidze St., Rybinsk, Yaroslavl Region, 152900

Signed to print: August 29, 2025

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to [tbl2015@yandex.ru](mailto:tibl2015@yandex.ru)
Phone: +7 (495) 212 15 35**

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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор и метаанализ

В.А. Гусева, И.А. Васильева, В.В. Тестов 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Профилактика туберкулеза фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у детей из контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Т.И. Гурьева, Е.И. Нишишова, О.А. Золотая, О.М. Свешникова, Д.В. Перхин, А.О. Марьяндышев 24

Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у оперированных больных при исследовании резецированных участков легочной ткани

С.З. Сулейманов, М.В. Синицын, И.В. Голубенков, Л.Е. Паролина, О.В. Ловачева, И.А. Васильева 32

Об улучшении показателей химиотерапии у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в результате внедрения методов определения лекарственной устойчивости возбудителя

Н.М. Муанбаев, А.А. Туркменов, А.А. Тонтогонова, М.Д. Кожомкулов, Чой Ен Джун 38

Влияние активного выявления туберкулеза легких на эпидемическую опасность пациентов и исходы их лечения в крупном промышленном регионе (Нузбассе)

Т.В. Пьянзова, С.А. Стерликов, В.Н. Зимина, Н.В. Сибиль, В.Г. Кудрина, Н.Б. Карабчуков, И.А. Васильева 44

Сравнительная клинико-рентгенологическая характеристика пациентов с туберкулезным поражением плевры в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции

П.Н. Новоселов, И.А. Денисенко, Т.П. Дударова, А.С. Медяков 52

Особенности типов отношения к болезни у больных туберкулезом в зависимости от возраста и социальных факторов

Н.С. Красненкова, Л.А. Барышникова, М.Н. Кабаева, Н.А. Воєкова 58

Социально-демографические и поведенческие факторы риска рецидива туберкулеза среди больных туберкулезом во время пандемии COVID-19 в Ферганской области, Узбекистан

С.Ш. Садикходжаев, Р.А. Хакимова, Н.С. Мамасолиев, У.Т. Садинов 64

Анализ осложнений трансбронхиальной криобиопсии легочной ткани у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких

С.В. Склюев, Н.Б. Музаев, Е.М. Жукова, Н.В. Ставицкая 70

Оценка безопасности лекарственного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование

А.Ю. Савченко, М.С. Буренков, Е.И. Балакин 75

ORIGINAL RESEARCH

- Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy
for Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis:
a Systematic Review and Meta-Analysis
V.A. Guseva, I.A. Vasilyeva, V.V. Testov 8

ORIGINAL ARTICLES

- Preventive Treatment of Tuberculosis with Fluoroquinolones
Including Moxifloxacin in Children Exposed
to Multidrug-Resistant Tuberculosis
**T.I. Guryeva, E.I. Nikishova, O.A. Zolotaya, O.M. Sveshnikova,
D.V. Perkhin, A.O. Maryandyshev** 24
- Spectrum of Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*
in the Operated Patients Based on Testing of Resected Specimens
of Lung Tissue
**S.Z. Suleimanov, M.V. Sinitsyn, I.V. Golubenkov, L.E. Parolina,
O.V. Lovacheva, I.A. Vasilyeva** 32
- On Improving Chemotherapy Outcomes in Patients
with Drug-Resistant Tuberculosis
as a Result of Introduction of Drug Susceptibility Testing
**K.M. Mukanbaev, A.A. Turkmenov, A.A. Toktotonova,
M.D. Kozhomkulov, Choi En Jun** 38
- The Impact of Active Case-Finding of Pulmonary Tuberculosis
on the Epidemic Risk and Treatment Outcomes
in a Big Industrial Region (Kuzbass)
**T.V. Pyanzova, S.A. Sterlikov, V.N. Zimina, K.V. Sibil, V.G. Kudrina,
K.B. Karabchukov, I.A. Vasilyeva** 44
- Comparative Clinical and Radiological Characteristics of Patients
with Tuberculous Pleural Lesions Depending on their HIV Status
P.N. Novoselov, I.A. Denisenko, T.P. Dudarova, A.S. Medyakov 52
- Characteristics of Types of Attitude towards the Disease
in Tuberculosis Patients Depending on Age and Social Factors
N.S. Krasnenkova, L.A. Baryshnikova, M.N. Kabaeva, N.A. Voekova 58
- Socio-Demographic and Behavioral Risk Factors
of Tuberculosis Relapse among Tuberculosis Patients during
the COVID-19 Pandemic in Fergana Region, Uzbekistan
S.Sh. Sadikhodzhaev, R.A. Khakimova, N.S. Mamasoliev, U.T. Sadikov 64
- Analysis of Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy
in Patients with Disseminated Lung Diseases
S.V. Sklyuev, N.B. Muzaev, E.M. Zhukova, N.V. Stavitskaya 70
- Evaluation of Safety of Thioisonide in Multiple Doses
in Patients with Multidrug, Pre-extensively or Extensively Drug-Resistant
Pulmonary Tuberculosis:
a Multicenter Randomized Controlled Study
A.Yu. Savchenko, M.S. Burenkov, E.I. Balakin 75

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический случай успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом

В.В. Тинькова, Л.Д. Назарова, П.В. Сенчихин, Н.В. Кузьмина, М.А. Булгаков 82

Клинический случай излечения сочетанной инфекционной и паразитарной патологии, осложненной менингитом и синдромом восстановления иммунной системы у больного ВИЧ-инфекцией

К.Б. Владимиров, Г.Ю. Марфина, Е.Б. Гриценко, Д.А. Смирнов, И.В. Тиханов 92

ОБЗОР

Флавоноиды в качестве перспективных препаратов сопровождения при длительной терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью

Г.Н. Маслякова, Н.В. Полуконова, Т.И. Морозова, Д.А. Нудлай, А.Б. Бучарская, А.В. Полуконова, Н.А. Наволокин 100

CLINICAL OBSERVATIONS

A Clinical Case of Successful Treatment of Generalized Tuberculosis
in a Patient with Promyelocytic Leukemia

V.V. Tinkova, L.D. Nazarova, P.V. Senchikhin, N.V. Kuzmina, M.A. Bulgakov 82

A Clinical Case of Cure of Co-morbid Infectious and Parasitic
Pathologies Complicated by Meningitis and Immune Reconstitution
Inflammatory Syndrome in an HIV-Positive Patient

K.B. Vladimirov, G.Yu. Marfina, E.B. Gritsenko, D.A. Smirnov, I.V. Tikhanov 92

REVIEW

Flavonoids as Promising Drugs for Concomitant Therapy during Long-Term Therapy
of Drug-Resistant Tuberculosis

*G.N. Maslyakova, N.V. Polukonova, T.I. Morozova, D.A. Kudlay, A.B. Bucharskaya,
A.V. Polukonova, N.A. Navolokin* 100



Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор и метаанализ

В.А. ГУСЕВА¹, И.А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}, В.В. ТЕСТОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФGAOУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительный анализ по публикациям эффективности и безопасности лечения туберкулеза органов дыхания с подтвержденной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis* при коротких схемах и шестимесячном режиме терапии.

Материалы и методы. С 01 января 2010 г. по 21 января 2025 г. в базах данных был проведен систематический поиск рандомизированных и квази-рандомизированных контролируемых клинических исследований по ключевым словам «туберкулез легких», «чувствительность к лекарственным средствам» и «короткие схемы лечения». Восемь исследований соответствовали критериям отбора и были включены в последующий систематический обзор и метаанализ. Первичные результаты были сосредоточены на риске рецидива туберкулеза и неэффективности лечения, а также на развитии серьезных нежелательных явлений при использовании коротких режимов химиотерапии. Вторичные результаты включали конверсию мокроты к 8-й неделе лечения, появление приобретенной лекарственной устойчивости и летальный исход во время курса лечения короткими схемами.

Результаты. Метаанализ показал, что при использовании коротких режимов лечения риск развития рецидива в три раза выше, чем при лечении шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза (RR 2,97, 95% ДИ (2,29-3,85)). Короткие схемы терапии незначительно повышают риск неэффективности лечения (RR 1,47, 95% ДИ (1,27-1,71)) и не оказывают значительного влияния на летальный исход во время лечения (RR 0,57, 95% ДИ (0,33-0,99)), частоту серьезных нежелательных явлений (RR 0,90, 95% ДИ (0,81-1,01)) или конверсию мокроты к 8 неделе лечения (RR 1,12, 95% ДИ (1,08-1,16)). На основании результатов метаанализа невозможно сделать однозначный вывод о том, может ли применение коротких режимов лечения привести к развитию лекарственной устойчивости (RR 0,45, 95% ДИ (0,12-1,73)).

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, короткие режимы химиотерапии, эффективность, безопасность, метаанализ.

Для цитирования: Гусева В.А., Васильева И.А., Тестов В.В. Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор метаанализ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 8–23. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>

Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy for Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-Analysis

V.A. GUSEVA¹, I.A. VASILYEVA^{1,2}, V.V. TESTOV¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: A comparative analysis of effectiveness and safety of treatment for respiratory tuberculosis with confirmed drug susceptibility of *M. tuberculosis* using short-course regimens and a six-month regimen, based on the published data.

Subjects and Methods. A systematic search for randomized and quasi-randomized controlled clinical trials was conducted in databases from January 1, 2010 to January 21, 2025 using the keywords "pulmonary tuberculosis", "drug susceptibility" and "short-course regimens". Eight trials met the selection criteria and were included in the subsequent systematic review and meta-analysis. The primary outcomes focused on the risk of tuberculosis relapse and treatment failure, as well as development of serious adverse events during treatment with short-course regimens. Secondary outcomes included sputum conversion by week 8 of treatment, emergence of acquired drug resistance, and death during treatment with short-course regimens.

Results. According to the meta-analysis results, the risk of relapse was three times higher with short-course regimens versus a six-month regimen for drug-susceptible tuberculosis (RR 2.97, 95% CI (2.29-3.85)). Short-course regimens slightly increase the risk of treatment failure (RR 1.47, 95% CI (1.27-1.71)) and provide no significant impact on death during treatment (RR 0.57, 95%

CI (0.33-0.99)), incidence of serious adverse events (RR 0.90, 95% CI (0.81-1.01)), and sputum conversion by week 8 of treatment (RR 1.12, 95% CI (1.08-1.16)). Based on the meta-analysis results, it is impossible to draw a clear conclusion whether short-course regimens can lead to development of drug resistance (RR 0.45, 95% CI (0.12-1.73)).

Key words: drug-susceptible tuberculosis, short-course chemotherapy regimens, effectiveness, safety, meta-analysis.

For citation: Guseva V.A., Vasilyeva I.A., Testov V.V. Effectiveness and safety of short-course chemotherapy for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 8–23. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>

Для корреспонденции:

Гусева Валерия Александровна
E-mail: gusevava@nmrc.ru

Correspondence:

Valeriya A. Guseva
Email: gusevava@nmrc.ru

Введение

В поисках решения проблем в борьбе с лекарственно-чувствительным туберкулезом возникает необходимость в новых терапевтических подходах. Длительное время признанным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) стандартом лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза являлся шестимесячный режим химиотерапии, состоящий из двух месяцев интенсивной фазы с включением изониазида, рифампицина, пирразинамида и этамбутола (HRZE), с последующей фазой продолжения в течение четырех месяцев, с включением изониазида, рифампицина и этамбутола (HRE) в регионах с высоким уровнем устойчивости, или изониазида и рифампицина (HR) в остальных случаях [23]. Однако длительность такого лечения может негативно сказаться на приверженности пациентов [2, 22], что в свою очередь приводит к неэффективности терапии, развитию лекарственной устойчивости и повышенному риску развития рецидива туберкулеза [13, 25].

Согласно Глобальному отчету ВОЗ за 2024 г. [9], эффективность лечения пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью в Российской Федерации в 2022 г. составила 67%, в то время как доля пациентов с ранее зарегистрированным случаем туберкулеза (без рецидива), начавших лечение в 2022 г., составила 49% [9]. Это свидетельствует о необходимости поиска новых решений, направленных на повышение эффективности терапии. Одним из таких решений может стать сокращение продолжительности лечения. Таким образом, требуется разработка новых комбинаций противотуберкулезных препаратов, которые сохраняли бы высокую эффективность и безопасность, а также способствовали бы снижению частоты рецидивов. Для успешного лечения туберкулеза необходимы комбинации препаратов, обладающих как бактерицидной, так и бактериостатической активностью [6]. Препараты с хорошей стерилизующей активностью потенциально могут сократить продолжительность лечения туберкулеза [14]. В последние годы проводились исследования различных препаратов

в различных комбинациях с целью сокращения шестимесячного курса терапии лекарственно-чувствительного туберкулеза [21]. В 2022 г. ВОЗ опубликовала обновленные рекомендации, включив новые схемы лечения для лекарственно-чувствительного туберкулеза, в частности, короткий режим химиотерапии продолжительностью четыре месяца, в рамках которого рифапентин в фиксированной дозе 1,2 г/сут заменяет рифампицин, а моксифлоксацин – этамбутол [3]. Практический опыт стран показывает [4], что данный режим химиотерапии имеет ограничения в применении, что связано с неудовлетворительной переносимостью высоких доз рифапентина, а также с недостаточной доказательной базой применения у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, детей и беременных женщин. Кроме того, существуют потенциальные ограничения для коморбидных пациентов и лиц с распространенным туберкулезом. Эти факторы подчеркивают необходимость дальнейшего поиска оптимальных комбинаций препаратов для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, направленного на сокращение продолжительности лечения, уменьшения токсичности и повышения приверженности пациентов к лечению.

Цель исследования

Сравнительный анализ по публикациям эффективности и безопасности лечения туберкулеза органов дыхания с подтвержденной лекарственной чувствительностью *M.tuberculosis* при коротких схемах и шестимесячном режиме терапии.

Методы поиска исследований

Был проведен систематический поиск на русском и английском языках публикаций с 01 января 2010 г. по 21 января 2025 г. в базах данных: PubMed, IndMed, the UK Medical Research Council, LILACS, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials, Google Scholar, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка. На русском языке публикаций найдено не было. Выгруженные данные из баз поиска были

загружены в программу Rayyan [17], где проводился просмотр и отбор исследований. Процесс выбора исследований представлен в виде диаграммы потока PRISMA 2020 [18] (рис.1). Критерием включения в данный систематический обзор были рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и квази-РКИ. Дизайн исследования создавался в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) [18]. Исследовательский вопрос и стратегия поиска проведена по модели PICO, где P (population – популяция) – лица с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, подтвержденной молекулярно-генетическим или культуральным методом, независимо от ВИЧ-статуса и другого коморбидного фона; I (intervention – вмешательство, новый метод лечения) – любые комбинации противотуберкулезных препаратов с продолжительностью основного курса лечения менее 6 месяцев (применение новых противотуберкулезных препаратов или противотуберкулезные препараты первого ряда в дозах, превышающих рекомендуемые); C (comparator – группа сравнения, контроль) – шестимесячные режимы химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза препаратами первого ряда, включающие два месяца ежедневного приема по схеме: изониазид (H) рифампицин (R), пиразинамид (Z) и этамбутол (E) и четыре месяца HR или HRE; O (Outcome – результат лечения): основным оцениваемым результатом в данном обзоре являлась регистрация рецидива туберкулеза, подтвержденная клинически и/или бактериологически. Также оценивались дополнительные результаты лечения: смерть во время лечения, неэффективный исход химиотерапии – неудача лечения (положительные результаты посева мокроты на МБТ на момент завершения основного курса лечения, отсутствие рентгенологического улучшения), конверсия культуры мокроты на восьмой неделе лечения (доля пациентов, у которых стали отрицательными результаты посева мокроты после восьми недель лечения), приобретенная лекарственная устойчивость (развитие вторичной лекарственной устойчивости к препаратам в процессе лечения), серьезные нежелательные явления 3 и 4 степени.

Все результаты в отобранных исследованиях были дихотомическими, они проанализированы с использованием коэффициентов риска (RR-risk ratio) и представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Метаанализ проведен фиксированным методом, данные были синтезированы и оценены на риск систематической ошибки по семи критериям и уровню достоверности доказательств с помощью программы RevMan 5.4 [20] при использовании подхода GRADE как для первичного результата (рецидива), так и для вторичных результатов, которые важны для при-

нятия клинических решений при использовании программы GRADEpro software [1]. Включенные исследования представляли собой параллельные групповые РКИ. Для испытаний с несколькими группами вмешательств были проведены парные сравнения, результаты групп испытаний объединялись с похожим сочетанием противотуберкулезных препаратов. Была оценена статистическая гетерогенность включенных исследований с учетом гетерогенности среди участников, схем лечения, полученных результатов, включая риск смещения, с помощью метаанализа с использованием χ^2 , индекса гетерогенности I^2 [1].

Результаты поиска исследований

В результате систематического поиска в базах данных было найдено 1195 публикаций. С помощью программы Rayyan [17] удалено 79 дубликатов. После скрининга 1116 заголовков и аннотаций исключено 1058 исследований, которые не подходили по критериям включения. Было отобрано 58 полнотекстовых статей потенциально подходящих исследований (рис. 1), после их анализа исключены 49 РКИ, которые не соответствовали критериям включения в обзор, также выявлено 12 еще незавершенных исследований. Таким образом, в обзор было включено 8 РКИ соответствующих критериям включения.

Общая характеристика включенных исследований. В отобранных 8 РКИ было рандомизировано 8854 участников. В табл. 1 представлены данные о включенных исследованиях и их результатах.

Среди включенных исследований 7 РКИ были мультистрановыми и проводились в странах Африки, Азии и Латинской Америки, 1 исследование Zheng, et al. 2023 [26] проводилось только в Китае. В 7 исследованиях были включены лица старше 18 лет и только в одном исследовании Dorman, et al. 2021 [7] были включены лица 12 лет и старше. Во всех РКИ было большинство мужчин от 66% до 90%. В 5 РКИ включали и лиц с ВИЧ-инфекцией (Dorman, et al. 2021 [7], Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], Merle, et al. 2014 [15], Tweed, et al. 2021 [24]), что составило 799 участников (11,1%) от общего числа участников, у которых было более 100 кл/мкл и не было 3 и 4 стадии ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ [5]). В исследовании STAND (Tweed, et al. 2021 [24]) не упоминалось о назначении антиретровирусной терапии (АРТ), в 3 исследованиях критерием включения было отсутствие приема АРТ (Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], Merle, et al. 2014 [15]), и в исследование Study 31/5349 (Dorman, et al. 2021) [7] было включено 194 участника с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, для оценки межлекарственного взаимодействия рифапентина в дозе 1,2 г/сут ежедневно с эфавирензом. Только в 1 исследовании (Zheng, et al. 2023 [26]) были включены лица с ко-

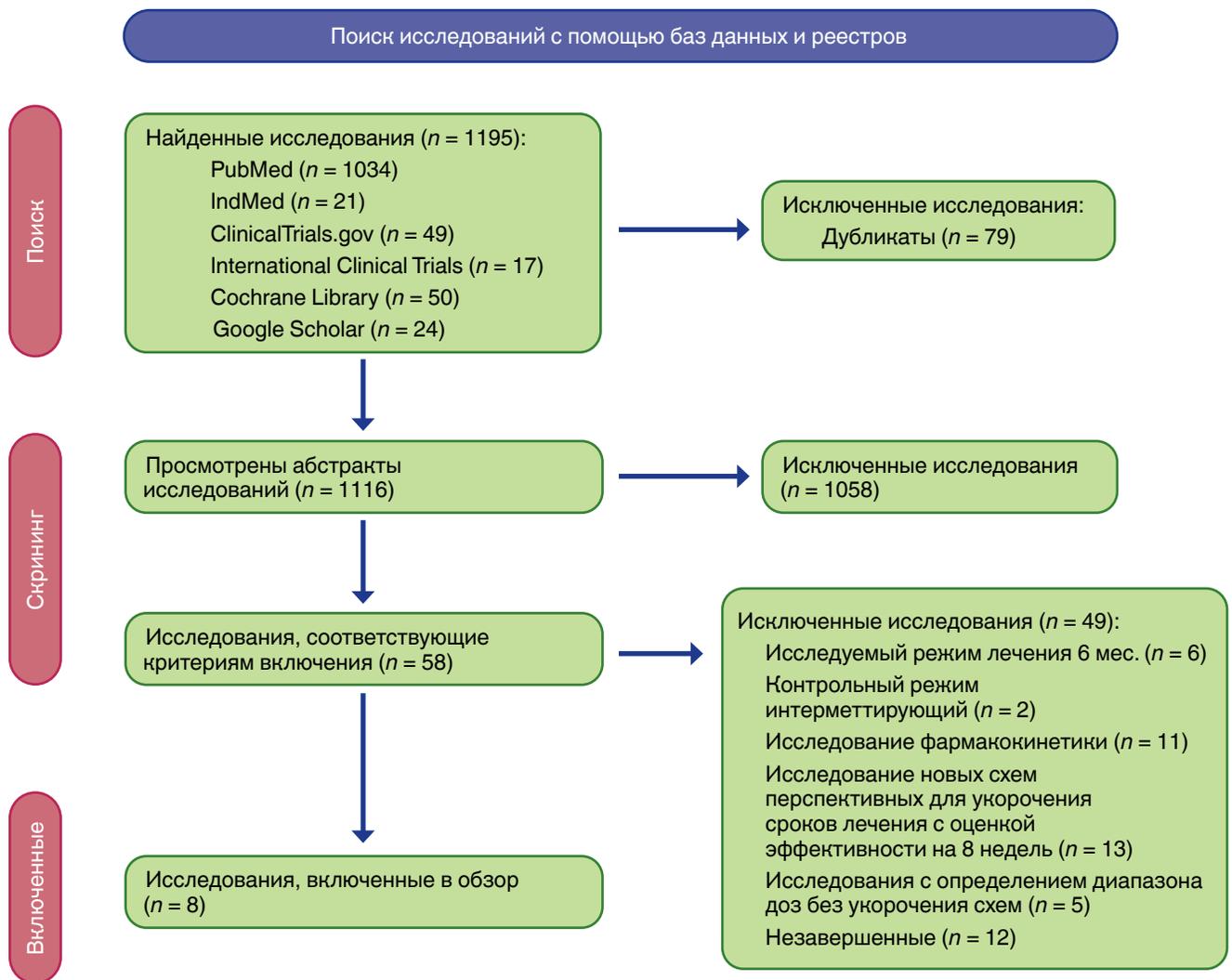


Рис. 1. Блок-схема процесса поиска и отбора исследований в соответствии с критериями PRISMA

Fig. 1. The chart illustrating the search and selection of trials according to PRISMA criteria

морбидностью: по одному участнику с сахарным диабетом второго типа, хронической обструктивной болезнью легких и ревматоидным артритом, 4 пациента с бронхоэктатической болезнью, что составило 7,9% от рандомизированных лиц в данном исследовании. Все 8 РКИ включали участников с полостями деструкции легких, что составило в среднем от 60% до 80%. Tweed, et al. 2021 [24] исключили из исследования лиц, у которых была масса тела менее 30 кг, средний показатель варьировал от 37 до 80 кг, в исследованиях Gillespie, et al. 2014 [8] исключали лиц с массой менее 35 кг, у 11% участников масса тела была менее 40 кг, Zheng, et al. 2023 [26], Merle, et al. 2014 [15], Dorman, et al. 2021 [7] исключали лиц с массой менее 40 кг.

Во всех включенных исследованиях диагноз туберкулез был установлен на основании выявления МБТ методами микроскопии мазка мокроты, посева на плотные (Merle, et al. 2014 [15]) и жидкие (Jindani, et al. 2014 [12]) питательные среды

и проведением экспресс-теста на лекарственную чувствительность к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (HRFq) (Tweed, et al. 2021 [24], Paton, et al. 2023 [19], Dorman, et al. 2021 [7]). В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] не уточняется проведение экспресс-тестов на выявление МБТ. В исследовании, проведенном Tweed, et al. в 2021 [24] г., рассматривались пациенты с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом (МЛУ ТБ) при шестимесячной схеме химиотерапии. В то же время остальные 7 РКИ не включали лиц с лекарственной устойчивостью МБТ. Все 8 РКИ сравнивали короткие режимы химиотерапии (длительностью от двух до четырех месяцев) для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза легких с использованием рифапентина (P), моксифлоксацина (Mfx), гатифлоксацина (Gfx), претоманида (Pa), линезолида (Lzd), бедаквилина (Bq), клофазимина (Cfz), протионамида (Pt) и высоких доз рифампицина (R). В исследовании

Таблица 1. Краткие сведения о включенных исследованиях и их результатах

Table 1. Summary of included trials and their results

ID исследования/ Аббревиатура	Dorman, et al., 2021 // Study 31/5349и [7]		Gillespie, et al., 2014 // REMохТВи [8]		Jindani, et al., 2014 // RIFAQUIN [12]		Merle, et al., 2014 // OFLOTUB [15]	
Страна	34 города в Бразилии, Китае (Гонконге), Гаити, Индии, Кении, Малави, Перу, Южной Африке, Таиланде, Уганде, Соединенных Штатах, Вьетнаме и Зимбабве		Страны в Африке (Нения, Южная Африка, Танзания, Замбия), в Азии (Китай, Индия, Малайзия, Таиланд), в Латинской Америке (Мексика)		6 городов в 4 странах Африки (Ботсвана, Южная Африка, Замбия, Зимбабве)		5 стран Африки (Бенин, Гвинея, Кения, Сенегал, Южная Африка)	
Характеристика участников								
Число рандомизированных	2516		1931		827		1836	
Возраст	12 лет и старше		Взрослые (старше 18 лет)		Взрослые (старше 18 лет)		Взрослые (от 18 до 65 лет)	
ВИЧ-инфекция абс. (%)	Включены 194 (8%) (CD4 >100 кл./мл, для оценки межлекарственного взаимодействия (рифапентин в дозе 1200 мг один раз в день и эфавиренз))		Включены 110 (7%) (CD4 > 250 кл/мкл, отсутствие АРТ)		Включены 158 (27%) (CD4 > 150кл/мкл, отсутствие АРТ)		Включены 304 (17%) , нет 3 и 4 стадий заболевания, отсутствие АРТ	
Исследуемая группа и группа сравнения								
Длительность лечения (мес.)	4 6		4 6		4 6		4 6	
Режим лечения (число участников)	2НР(1,2г) ZЕ/2PH (838) + 2НРМfхZ/2НРМfх (849)		2НРZМfх/2НРМfх (655) + 2МfхRZE/2МfхR (636)		2МfхRZE/2P ₂ Мfх ₂ (275)		2НРZE/4НР (275) 2НРZGfх/2НРGfх (917) 2НРZE/4НР (919)	

Примечание: Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, P – рифапентин, Mfx – моксифлоксацин. Gfx – гатифлоксацин, Lzd – линезолид, Cfz – клофазимин, Pt – протионамид, Pa – претоманид.

a – Исследование по двум группам, включающим клофазимин и рифапентин, были приостановлены, данные в анализ не включены; b – Данные по двум коротким режимам лечения объединены для анализа.

приняли участие 4 620 человек, которые получали новые схемы лечения, в то время как 2 717 участников получали шестимесячный режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Dorman, et al. 2021 [7] (исследование 31/5349) включило 2516 участников, рандомизированных в три группы. Первая экспериментальная группа (n = 838) принимала лечение в течение четырех месяцев, которое включало ежедневный прием изониазида (Н), рифапентина (Р) в дозировке 1,2 г/сут, пиразинамида и этамбутола на протяжении первых двух месяцев (8 недель). Затем следовала фаза продолжения на протяжении следующих 8 недель, включавшая РН. Во второй группе (n = 849) лечение также длилось 4 месяца, но в первые 8 недель применялся рифапентин (1,2 г/сут) (Р) вместо рифампицина (R) и моксифлоксацин (Mfx) вместо этамбутола (E). В фазе продолжения (также 8 недель) использовались рифапентин (Р), изониазид (Н) и моксифлоксацин (Mfx). Результаты двух экспериментальных групп не выявили каких-либо значимых различий и поэтому были объединены для дальнейшего сравнения с шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза (n = 829).

В исследовании, проведенном Gillespie и соавт. в 2014 г. (REMохТВ) Gillespie, et al. 2014 [8], 1931 участник был рандомизирован на три группы для сравнительного анализа эффективности различных режимов противотуберкулезной терапии. Две экспериментальные группы были назначены для оценки ежедневного приема противотуберкулезных препаратов (ПТП), включающих Mfx, в течение 4 месяцев (17 недель), по сравнению с контрольным лечением, продолжительность которого составляла 6 месяцев (26 недель). Участники первой экспериментальной группы (группа изониазида) принимали Mfx в дозе 400 мг вместо этамбутола (E) (n = 655) на протяжении первых восьми недель в комбинации с изониазидом, рифампицином и пиразинамидом (HRZ), после чего следовали девять недель терапии MfxHR. Во второй экспериментальной группе (группа этамбутола) Mfx (400 мг) заменял изониазид (n = 636) в течение первых 8 недель лечения MfxRZE, за которым также следовали 9 недель терапии MfxR. Участники контрольной группы (n = 640) проходили шестимесячный режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза на протяжении восьми недель HRZE с ежедневным приемом

	Paton, et al., 2023 // TRUNCATE-TB [19]	Tweed, et al., 2021 // STANDI [24]	Zheng, et al., 2023 [26]	Jindani, et al., 2023 // RIFASHORT [11]				
	18 городов в 5 странах (Индонезия, Филиппины, Таиланд, Уганда и Индия)	27 объектов в Южной Африке, Танзании, Кении, Малайзии, Уганде, Таиланде, Украине, на Филиппинах	4 госпиталя в Китае	6 стран: 3 города в Африке: Ботсвана, Мбарара, Уганда; Гвинея; 2 города в Южной Азии: 2 города в Непале, Катманду, Пакистан; 1 город в Южной Америке (Перу)				
Характеристика участников								
	675	284	113	672				
	Взрослые (от 18 до 65 лет)	Взрослые (старше 18 лет)	Взрослые (18-65 лет)	Взрослые (старше 18 лет)				
	Исключены	Включены 43 (24,7%) (CD4 >100 кл/мкл, нет 3 и 4 стадии)	Исключены	Исключены				
Исследуемая группа и группа сравнения								
	2	6	4	6	4	6	4	6
	2R35LzdHZE (184) + 2R35Cfz0a,2HZE (78) + 2P1,2LzdLfxHza (42) + 2BqLzdHZE (189)	2HRZE/4HR (181)	4Pa200MZ (71) + 4Pa100MZ (65)	2HRZE/4HR (68)	4Cfz(0.15)Pt(0.6) Z(1,5)E(0,75-1.0) (56)	2H(0.3) R(0,45-0.6)Z(1,5) E(0,75-1.0)/4HR (57)	2HR1200ZE/2HR1200 (223) + 2HR1800ZE/2HR1800 (225)	2HRZE/4HR (224)

Note: H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, P – rifapentine, Mfx – moxifloxacin. Gfx – gatifloxacin, Lzd – linezolid, Cfz – clofazimine, Pt – prothionamide, Pa – pretomanid.

a – The trial consisting of two groups including clofazimine and rifapentine was suspended, data were not included in the analysis;
b – Data from two short-course regimens were pooled for analysis.

препаратов, далее 9 недель проводилось лечение HR. Результаты обеих экспериментальных групп существенно не различались, поэтому данные этих групп были объединены для дальнейшего анализа в сравнении с шестимесячным режимом химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза.

В исследовании, проведенном Jindani, et al. в 2014 г. (исследование RIFAQUIN) Jindani, et al. 2014 [12], участники были случайным образом распределены на три группы (общее количество составило 827 человек из запланированной выборки в 1095 участников). В двух экспериментальных группах изониазид был заменен моксифлоксацином, а рифампицин – рифапентином в дозе 900 мг два раза в неделю, но только в фазе продолжения лечения. В первой экспериментальной группе ($n = 275$) лечение включало восьминедельный ежедневный прием моксифлоксацина, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, после чего следовал прием рифапентина и моксифлоксацина в течение 9 недель дважды в неделю. Вторая экспериментальная группа не была включена в данный обзор, так как общая продолжительность лечения в ней составляла 6 месяцев. Контрольная группа включала 275 участников, которые получали 8 недель лечения

по схеме HRZE, а затем ежедневно HR в течение последующих 18 недель в фазе продолжения.

В исследовании Merle, et al. 2014 [15] (OFLOTUB) было рандомизировано 1836 участников. Из них 917 человек получали гатифлоксацин (Gfx) в дозе 400 мг/сут в течение 8 недель вместо этамбутола совместно с HRZ ежедневно, а затем 2 месяца ежедневно по схеме HRGfx. В контрольной группе, состоявшей из 919 участников, был назначен режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в течение шести месяцев (2HRZE/4HR).

В исследовании Paton, et al. 2023 [19] (TRUNCATE-TB) рандомизации подверглись 675 участников. Были четыре экспериментальные группы, однако набор в две из них был прекращен для обеспечения достаточного размера выборки в оставшихся двух группах. Изучаемый курс лечения составил два месяца. В первой группе участвовали 184 человека, которым была назначена схема лечения: рифампицин (35 мг/кг), линезолид (Lzd) и HZE. Вторая группа (189 участников) получала лечение по следующей схеме: бедаквилин (Bq) (400 мг/сут в течение двух недель с последующим приемом 200 мг/сут три раза в неделю), Lzd и HZE. Группа сравнения включала 181 участника,

которые получали лечение по схеме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в течение 6 месяцев (2HRZE/4HR). Данные этих двух экспериментальных групп были объединены для анализа. В двух других группах, где набор был приостановлен, применялись схемы: R (35 мг/кг), клофазимин (Cfz) (200 мг/сут) и HZE; а также рифапентин (P) (1,2 г/сут), линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx) и HZ. В эти подгруппы было рандомизировано 78 и 42 участника соответственно, однако результаты по ним в исследовании не представлены.

В исследовании Tweed, et al. 2021 [24] (STAND) было случайным образом распределено 284 участника на пять групп. Однако две из экспериментальных групп не были включены в обзор. Первая из них представляла курс лечения продолжительностью шесть месяцев, а во второй участвовали пациенты с множественной лекарственной устойчивостью, что стало причиной их исключения из данного анализа. Для итогового анализа были объединены данные двух других экспериментальных групп, которые вошли в обзор. Участники первой группы ($n = 65$) проходили курс лечения продолжительностью 4 месяца по схеме без разделения на фазы: претоманид (Pa) в дозировке 100 мг/сут в комбинации с MfxZ. Вторая группа ($n = 71$) получала лечение аналогичной продолжительности, но с увеличенной дозой Pa – 200 мг/сут вместе с MfxZ. Для сравнения использовалась контрольная группа ($n = 68$), которой назначали режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза в течение шести месяцев (2HRZE/4HR).

В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] было рандомизировано 113 участников, разделенных на две группы. Экспериментальная группа ($n = 56$) получала лечение в течение 4 месяцев, включавшее ежедневный прием клофазимида в дозе 150 мг/сут, протионамида 600 мг/сут, а также пипразинамида и этамбутола. Контрольная группа, состоявшая из 57 участников, проходила стандартную химиотерапию на протяжении шести месяцев. Небольшой размер выборки объясняется большим числом отказов от участия в исследовании. Это было обусловлено отсутствием сокрытия при распределении, недостаточной конфиденциальностью схем лечения и их результатов, а также высокой частотой возникновения токсических лекарственных гепатитов.

Исследование Jindani и соавторов (RIFASHORT), проведенное в 2023 году Jindani, et al. 2023 [11], включило в рандомизацию 672 участника, поделив их на три группы. Первая экспериментальная группа ($n = 223$) получала ежедневную дозу рифампицина 1200 мг в сочетании с HZE на протяжении двух месяцев, после чего в течение следующих 2 месяцев принимала изониазид и рифампицин в той же дозировке. Во второй экспериментальной группе ($n = 225$) схема лечения включала ежедневный прием рифампицина

в дозе 1800 мг совместно с HZE на протяжении 2 месяцев, а затем – рифампицин (1800 мг/сут) и изониазид в течение следующих 2 месяцев. Эти две группы сравнивались с контрольной группой ($n = 224$), которая проходила лечение по шестимесячному режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза у (2HRZE/4HR). Для дальнейшего анализа данные обеих экспериментальных групп были объединены.

Оцениваемые результаты

Участники исследований Dorman, et al. 2021 [7], Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12] и Jindani, et al. 2023 [11] находились под наблюдением в течение 18 месяцев после рандомизации. В рамках исследований Merle, et al. 2014 [15], Paton, et al. 2023 [19] и Tweed, et al. 2021 [24] период наблюдения составил 24 месяца после рандомизации, а в исследовании Zheng, et al. 2023 [26] – 12 месяцев после завершения лечения. При этом 14% участников исследования Jindani, et al. 2014 [12], которые были рандомизированы в последние шесть месяцев его проведения, наблюдались в течение 12 или 15 месяцев после рандомизации. Все исследования предоставляли данные о регулярных запланированных оценках эффективности и безопасности лечения.

Рецидив туберкулеза

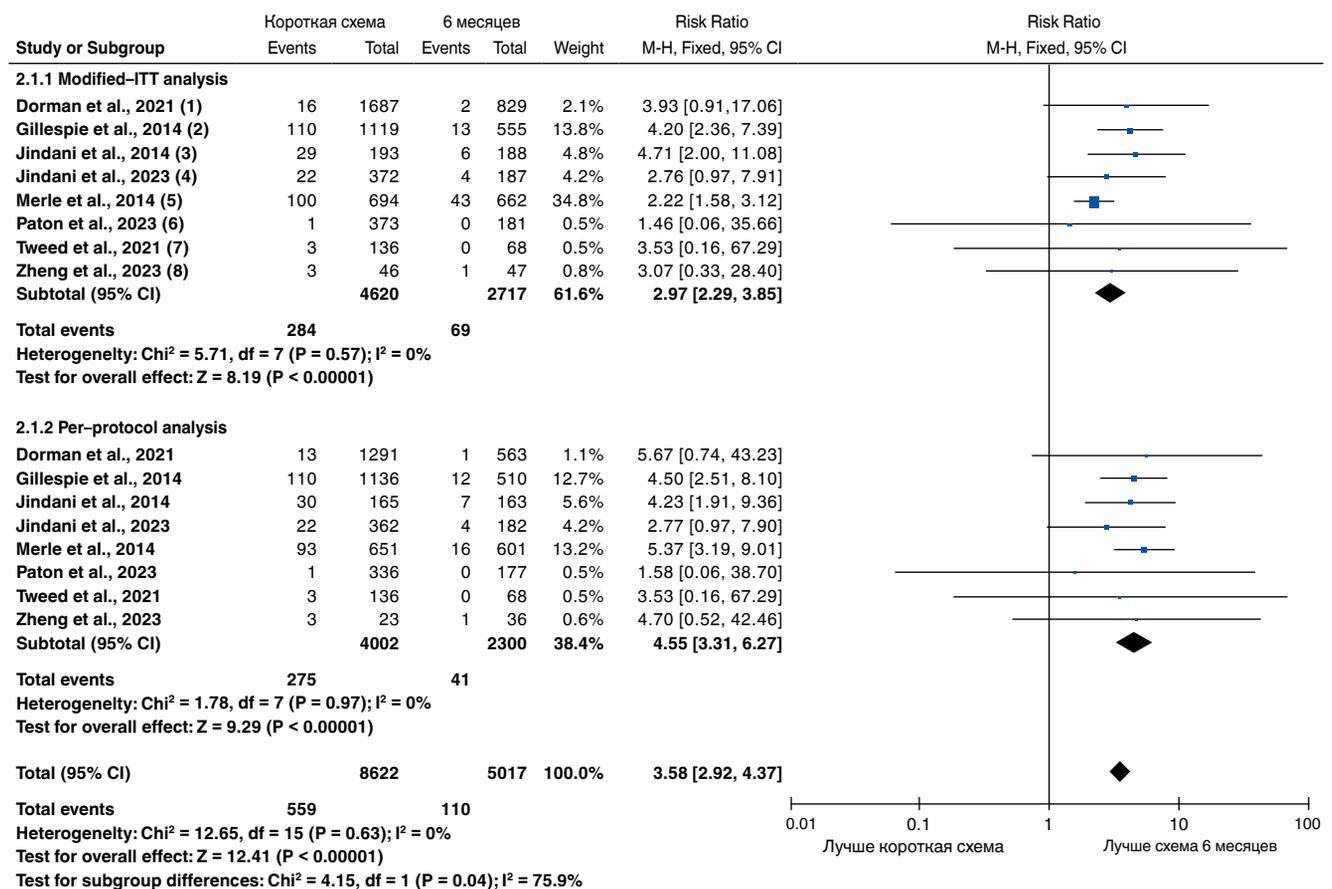
Все исследования имели данные о регистрации рецидива, который является основным оцениваемым результатом в нашем обзоре. Критерием рецидива во всех исследованиях считалось выявлением МБТ, клинические и/или рентгенологические признаки туберкулеза, зарегистрированные после завершения курса лечения. В работах Gillespie 2014 [8] и Jindani 2014 [12] рецидив был дифференцирован от повторного заражения посредством генотипирования МБТ, полученных из мокроты методом посева. В исследовании Merle 2014 [15] результаты генотипирования были доступны только для 77 из 140 (55%) пациентов с рецидивом, подтвержденным культурально. Однако только 79% из 77 рецидивов были подтверждены как рецидивы по результатам генотипирования. В исследовании Tweed, et al. 2021 [24] предполагалось полногеномное секвенирование для дифференциации рецидива и повторного заражения, однако результаты не были представлены. Во всех исследованиях подтверждение рецидива было основано на результатах посева мокроты на МБТ на плотных питательных средах и в исследовании Paton, et al. 2023 [19], на жидких питательных средах. В целом в группах включенных в метаанализ по данным модифицированного анализа «намерения лечить» (mITT), у 284 (6,1%) участников был зарегистрирован рецидив. Рецидивы в группе контроля составили 2,6%. Проведенный

метаанализ (рис. 2) показал, что при использовании коротких режимов лечения риск рецидива в 3 раза выше, чем при лечении стандартным режимом химиотерапии (RR 2,97, 95% ДИ (2,29-3,85), p -value < 0,00001, $I^2 = 0\%$).

Неудача лечения (неэффективное лечение). Все 8 РКИ предоставили информацию о неудаче лечения туберкулеза. Критерии, по которым регистрировался исход, имели различия, в метаанализ включены только те случаи, которые имели непосредственное отношение к эффективности лечения, а именно отсутствие конверсии мокроты (микроскопическим методом и результатами посева) и/или рентгенологические критерии на момент завершения курса терапии и прерывания лечения. Серьезные нежелательные явления на препараты и смерть оценивались отдельно. По результату проведенного

нами метаанализа (рис. 3) при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза короткие режимы незначительно повышают риск неудачи лечения по сравнению с шестимесячным курсом (RR 1,47, 95% ДИ (1,27-1,71), p -value < 0,00001, $I^2 = 55\%$).

Смерть во время лечения и последующего наблюдения. Все РКИ предоставили данные о случаях смерти по любой причине, включая туберкулез, которые произошли как в период лечения, так и последующего наблюдения. В анализ были включены только случаи смерти, непосредственно вызванной туберкулезом, зафиксированные в ходе проведения РКИ. Согласно результатам нашего метаанализа (рис. 4), короткий режим лечения в сравнении с шестимесячным курсом не оказывает существенного влияния на риск смерти в период лечения (RR 0.57, 95% ДИ (0.33–0.99), p -value = 0,05, $I^2 = 0\%$).

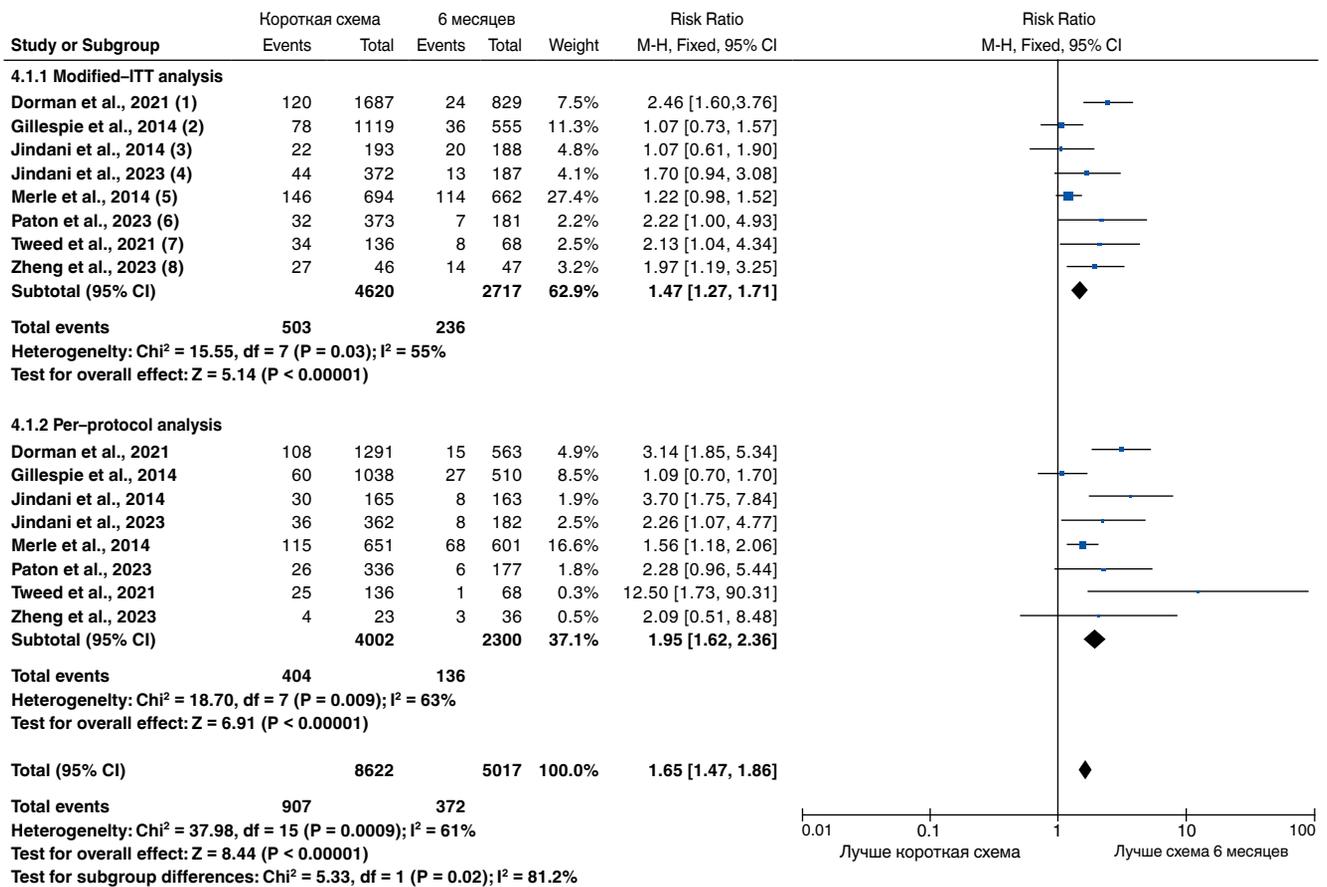


Footnotes

- (1) Рифапентин 1,2 г/сут вместо рифампицина с и без моксифлоксацином, в сравнении с 6 мес. Оценка через 18 мес.
- (2) Моксифлоксацин вместо этамбутола и вместо изониазида. Оценка через 18 мес.
- (3) Моксифлоксацин вместо изониазида, фаза продолжения рифапентин и моксифлоксацин 2 р/нед. Оценка через 18 мес.
- (4) Рифампицин в дозе 1,2 г/сут или 1,8 г/сут. сравнении с 6 мес. режимом. Оценка через 12 мес.
- (5) Гатифлоксацин вместо этамбутола. Оценка через 18 месяцев
- (6) Рифампицин 35 мг/кг, линезолид, Бедаквилин вместо рифампицина плюс линезолид. Оценка 24 мес.
- (7) Претоманид в дозе 0,1 г или 0,2 г/сут, моксифлоксацин, пипразинамид. Оценка через 24 месяца
- (8) Клофазимин 0,15 г/сут, протионамид, пипразинамид, этамбутол. Оценка через 12 мес.

Рис. 2. Сравнение по частоте рецидива туберкулеза при применении коротких схем лечения и шестимесячном режиме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Лесной график (метаанализ)

Fig. 2. Comparison of the frequency of tuberculosis relapse when using short-course regimens versus a six-month regimen for drug-susceptible tuberculosis. Forest plot (meta-analysis)



Footnotes

- (1) Рифапентин 1,2 г/сут вместо рифампицина с и без моксифлоксацином, в сравнении с 6 мес. Оценка через 18 мес.
- (2) Моксифлоксацин вместо этамбутола и вместо изониазида. Оценка через 18 мес.
- (3) Моксифлоксацин вместо изониазида, фаза продолжения рифапентин и моксифлоксацин 2 р/нед. Оценка через 18 мес.
- (4) Рифампицин в дозе 1,2 г/сут или 1,8 г/сут. сравнении с 6 мес. режимом. Оценка через 12 мес.
- (5) Гатифлоксацин вместо этамбутола. Оценка через 18 месяцев
- (6) Рифампицин 35 мг/кг, линезолид. Бедаквилин вместо рифампицина плюс линезолид. Оценка 24 мес.
- (7) Претоманид в дозе 0,1 г или 0,2 г/сут, моксифлоксацин, пипразинамид. Оценка через 24 месяца
- (8) Клофазимин 0,15 г/сут, протионамид, пипразинамид, этамбутол. Оценка через 12 мес.

Рис. 3 Сравнение по результату «неэффективное лечение» туберкулеза коротких схем лечения и шестимесячных режимов при химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Лесной график (метаанализ)

Fig. 3. Comparison of the outcome of "treatment failure" when using short-course regimens versus a six-month regimen for drug-susceptible tuberculosis. Forest plot (meta-analysis)

Конверсия мокроты к восьмой неделе лечения. Представили данные о конверсии мокроты к восьмой неделе химиотерапии 7 РКИ. Проведенный нами метаанализ (рис. 5) показывает, что короткий режим не имеет значительного преимущества перед стандартной схемой химиотерапии. Вместе с тем, включение в схему моксифлоксацина может рассматриваться как фактор, способствующий сокращению сроков конверсии мокроты (RR 1.12, 95% ДИ (1.08–1.16), *p*-value < 0,00001, I²=79%).

Серьезные нежелательные явления на препаратах. Серьезные нежелательные явления (НЯ), с которыми сталкивались участники исследования, были зарегистрированы во всех РКИ. Кроме тяжелых НЯ, Merle, et al. 2014 [15] сообщал об уд-

линении интервала QT и эпизодах гиперурикемии, в свою очередь Tweed, et al. 2021 [24] предоставил данные о развитии гиперурикемии, артралгии и удлинении интервала QT, а Zheng, et al. 2023 [26] регистрировали случаи гиперурикемии, лихорадки и сыпи. В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] неблагоприятные исходы лечения были связаны в большинстве случаев с развитием токсических лекарственных гепатитов, что влекло постоянное изменение режима химиотерапии у участников. В исследовании Dorman, et al. 2021 [7] оценку НЯ проводили по критериям «Общих терминологических критериев для обозначения нежелательных явлений» (СТСАЕ) [16], Paton, et al. 2023 [19], Jindani, et al. 2023 [11], Zheng, et al. 2023 [26], Tweed, et al.

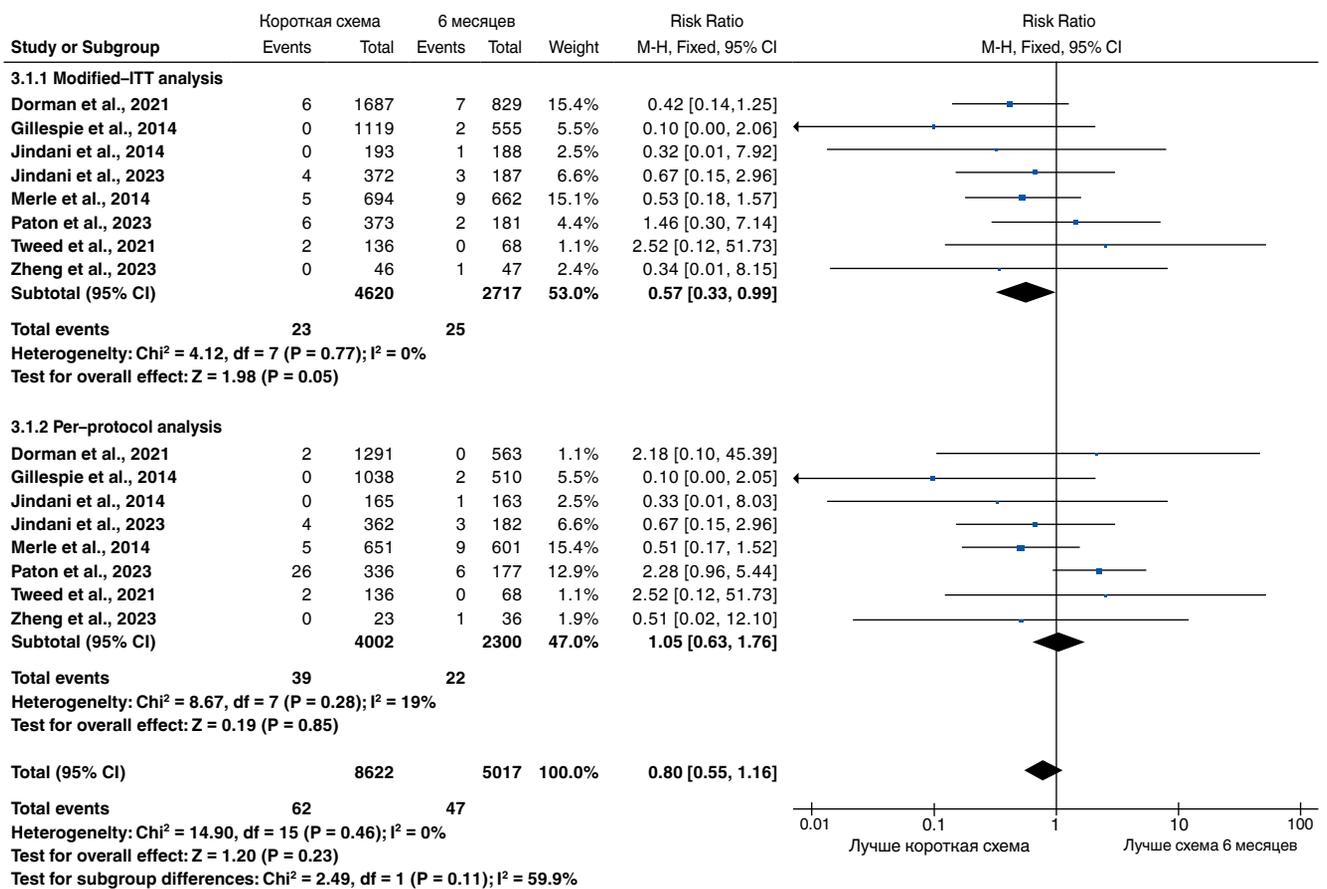


Рис. 4. Сравнение случаев смерти во время лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при коротких схемах и шестимесячном режиме. Лесной график (метаанализ)
Fig. 4. Comparison of deaths during treatment of drug-susceptible tuberculosis with short-course and six-month regimens. Forest plot (meta-analysis)

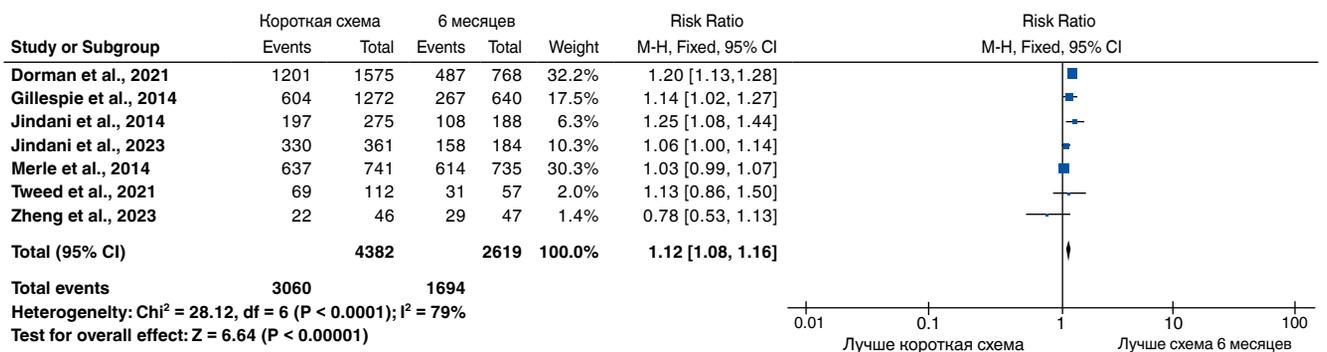


Рис. 5. Сравнение частоты конверсии мокроты на 8 неделе лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при коротких схемах и шестимесячном режиме. Лесной график (метаанализ)
Fig. 5. Comparison of sputum conversion rates at week 8 of treatment of drug-susceptible tuberculosis with short-course and six-month regimens. Forest plot (meta-analysis)

2021 [24], Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], использовали «Таблицы оценки неблагоприятных событий DAIDS». По результатам проведенного нами метаанализа (рис. 6), применение короткого режим химиотерапии не оказывает значимого влияния на развитие серьезных НЯ (RR 0,90, 95% ДИ (0,81–1,01), *p*-value = 0,06; I² = 0%).

Приобретенная лекарственная устойчивость МБТ. О приобретенной лекарственной устойчивости сообщалось в 3 РКИ (Gillespie, et al. 2014 [8], Jindani, et al. 2014 [12], Paton, et al. 2023 [19]), в которых оценивалась лекарственная чувствительность МБТ перед началом лечения, и у тех, у кого сохранялся положительный результат мокроты на

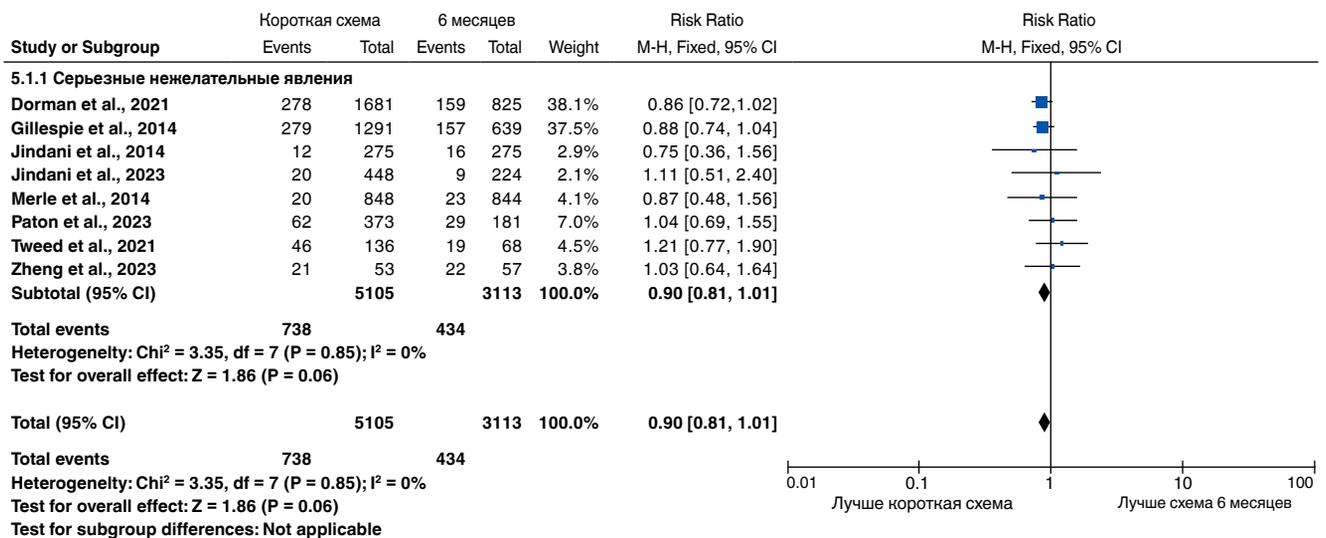


Рис. 6. Лесной график (метаанализ). Сравнение частоты серьезных нежелательных явлений при коротких схемах и шестимесячных режимах химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Fig. 6. Forest plot (meta-analysis) Comparison of the serious adverse events incidence when using short-course regimens versus six-month regimens for drug-susceptible tuberculosis.

МБТ в конце лечения. Gillespie, et al. 2014 [8] сообщили о развитии лекарственной устойчивости к моксифлоксацину в экспериментальной группе у 1 участника и о 3 случаях в контрольной группе (два к рифампицину и один к изониазиду), однако секвенирование генома не проводилось.

Jindani, et al. 2014 [12] была зарегистрирована лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду у 1 участника в контрольной группе. В исследовании Paton, et al. 2023 [19] у 2 участников экспериментальной группы, у которых на 36-й и 52-й неделях наблюдался рецидив бактериовыделения и была установлена приобретенная фенотипическая резистентность к бедаквилину и линезолиду. Данный факт был подтвержден с использованием метода полногеномного секвенирования. По результатам проведенного нами метаанализа (рис. 7) нельзя прийти к однозначному выводу, может ли применение короткого режима лечения привести

к развитию лекарственной устойчивости МБТ (RR 0.45, 95% ДИ (0.12–1.73), p -value = 0,25, I^2 = 0%).

Анализ риска возникновения систематической ошибки во включенных исследованиях. Риск возникновения систематической ошибки был оценен по семи критериям, графическое изображение оценки представлено на рис. 8 и рис. 9.

Распределение (генерация случайной последовательности и сокрытие распределения участников). Все включенные исследования были оценены как имеющие низкий риск систематической ошибки для генерации случайной последовательности. Все, кроме одного исследования (Paton, et al. 2023 [19]), были оценены как имеющие низкий риск смещения для сокрытия распределения. Paton, et al. 2023 [19] был оценен как имеющий высокий риск смещения, поскольку коэффициенты набора были изменены в ходе испытания, что, вероятно, увеличило угрозу сокрытия распределения. В сочетании с прежде-

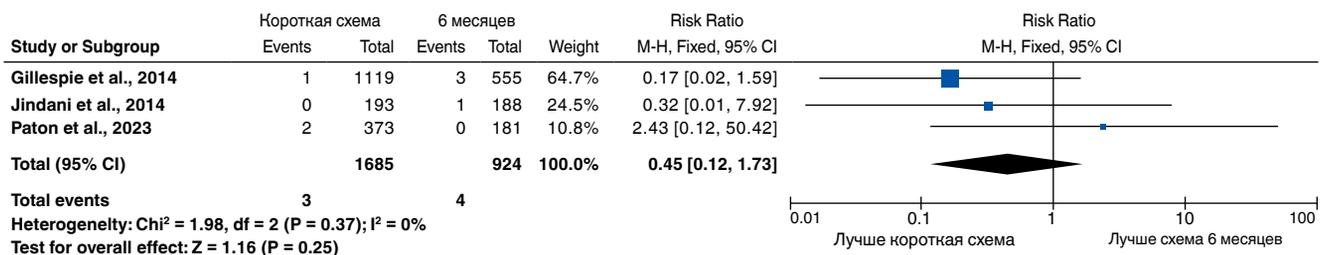


Рис. 7. Сравнение вероятности развития приобретенной лекарственной устойчивости при коротких схемах при шестимесячном режиме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза. Лесной график (метаанализ)

Fig. 7. Comparison of the likelihood of developing acquired drug resistance when using short-course regimens versus six-month regimens for drug-susceptible tuberculosis. Forest plot (meta-analysis)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dorman et al., 2021	+	+	+	+	+	+	+
Gillespie et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Jindani et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Jindani et al., 2023	+	+	+	+	+	+	+
Merle et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Paton et al., 2023	+	-	+	+	+	+	+
Tweed et al., 2021	+	+	+	+	+	+	-
Zheng et al., 2023	+	+	?	+	+	+	?

Рис. 8. Резюме риска искажения: оценки авторов обзора относительно каждого элемента риска искажения для каждого включенного исследования

Fig. 8. Summary of risk of bias: review authors' assessments of each risk of bias element for each included trial

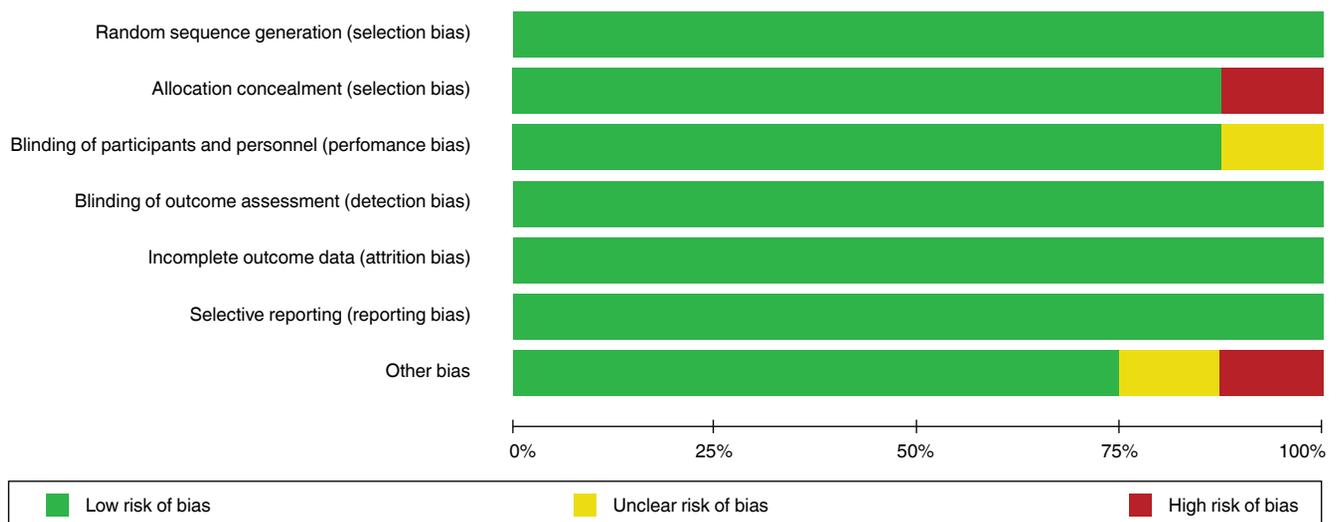


Рис. 9. График риска искажения: оценки авторов обзора относительно каждого элемента риска искажения, представленные в виде процентов по всем включенным исследованиям

Fig. 9. Risk of bias graph: review authors' assessments of each risk of bias element, presented as percentages across all included trials

*Random sequence generation (selection bias) – Генерация случайной последовательности (смещение отбора)
Allocation concealment (selection bias) – Скрытие распределения участников (смещение отбора)
Blinding of participants and personnel (performance bias) – Ослепление участников и персонала.
Blinding of outcome assessment (detection bias) – Ослепление результатов обследования участников
Incomplete outcome data (attrition bias) – Неполные данные о результатах исследования: неудача лечения, положительный результат посева мокроты, прекращение лечения, серьезные нежелательные явления.

Incomplete outcome data (attrition bias) – Неполные данные о результатах: в конце наблюдения (рецидив и смерть)
Selective reporting (reporting bias) – Предвзятость в отчетности
Other bias – Другие риски
Low risk of bias – Низкий риск искажения данных
Unclear risk of bias – Неясный риск искажения данных
High risk of bias – Высокий риск искажения данных

Таблица 2. Резюме результатов сравнения. Короткие режимы химиотерапии по сравнению со стандартным шестимесячным режимом химиотерапии для лекарственно-чувствительного туберкулеза легких
Популяция: большие туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ
Места проведения: страны с низким и средним уровнем дохода (страны Африки, Азии и Латинской Америки)
Вмешательство: короткий режим химиотерапии туберкулеза
Сравнение: шестимесячный режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Оцениваемые результаты и период наблюдения	№ Участников (исследований)	Относительный эффект (95% ДИ)	Ожидаемые абсолютные эффекты* (95% ДИ)	
			Риск при схеме лечения 6 месяцев	Риск при короткой схеме лечения
Рецидив туберкулеза. Наблюдение 18-24 мес.	7337 (8 РКИ)	RR 2.97 (2.29–3.85)	25 на 1 000	75 на 1000 (58–98)
Неудача лечения	7337 (8 РКИ)	RR 1.47 (1.27–1.71)	87 на 1 000	128 на 1 000 (110–149)
Смерть во время лечения и наблюдения	7337 (8 РКИ)	RR 0.57 (0.33–0.99)	9 на 1 000	5 на 1 000 (3–9)
Конверсия посева мокроты к 8 неделе лечения	7001 (7 РКИ)	RR 1.12 (1.08–1.16)	647 на 1 000	724 на 1 000 (699–750)
Приобретенная лекарственная устойчивость	2609 (3 РКИ)	RR 0.45 (0.12–1.73)	4 на 1 000	2 на 1 000 (1–7)
Серьезные нежелательные явления	8218 (8 РКИ)	RR 0.90 (0.81–1.01)	139 на 1 000	125 на 1 000 (113–141)

* Риск в группе вмешательства (и его 95% доверительный интервал) основан на предполагаемом риске в группе сравнения и относительном эффекте вмешательства (и его 95% ДИ).

ДИ: доверительный интервал; РКИ: рандомизированное контролируемое исследование; RR (risk ratio): коэффициент риска

a. Понижен на один уровень из-за серьезной косвенности: только в одно исследование были включены дети и подростки, только в одно исследование были включены пациенты с сахарным диабетом, малая доля лиц с ВИЧ-инфекцией.

b. Понижено на один уровень из-за серьезной косвенности: испытания исключали детей и подростков, людей с диабетом и другими сопутствующими заболеваниями

c. Несмотря на то, что Paton, et al. 2023 был отнесен к группе с высоким риском предвзятости из-за сокрытия распределения, исключение этого исследования из анализа чувствительности существенно не изменило направление, величину или точность оценки эффекта. Рейтинг не понижен.

d. Лекарственная устойчивость оценивалась с использованием плотных и жидких питательных среды, в одном исследовании нет данных Paton et al., 2023

e. Понижен на два уровня из-за очень серьезной неточности: данные по приобретенной устойчивости получены только Gillespie, et al. 2014, Jindani et al., 2014, Paton, et al. 2023

ременным прекращением испытания после запланированного промежуточного анализа это привело к базовому дисбалансу в некоторых прогностических показателях.

Ослепление (ослепление участников и персонала, ослепление результатов обследования). В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] участники и медицинские работники не были ослеплены относительно вмешательства, и сокрытие распределения с высокой вероятностью было скомпрометировано. Все 8 исследований были открытыми, однако при их анализе не было найдено доказательств влияния на исследование.

Предоставление неполных данных о результатах. Все 8 исследований имеют низкий риск предвзятости, связанный с непредоставлением

данных результатов, оцененных в конце лечения и в конце последующего наблюдения.

Выборочная отчетность. В 8 исследованиях были представлены все результаты, указанные в разделах методов, публикаций об испытаниях, протоколах и документах реестра клинических испытаний, они были оценены как имеющими низкий риск систематической ошибки в отчетности.

Другие потенциальные источники предвзятости. В 6 испытаниях (Gillespie, et al. 2014 [8]; Jindani, et al. 2014 [12]; Merle, et al. 2014 [15]; Dorman, et al., 2021 [7]; Zheng, et al. 2023 [26]; Tweed, et al. 2021 [24]) исследуемые препараты предоставлялись их производителями. В исследовании Zheng, et al. 2023 [26] роль спонсора в исследовании не указана, поэтому риск оценен как неясный (unclear risk of bias).

Table 2. Summary of comparison results. Short-course versus standard six-month regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis
Population: respiratory tuberculosis patients with preserved drug susceptibility of *M. tuberculosis*
Locations: Low and middle-income countries (Africa, Asia and Latin America)
Intervention: Short-course chemotherapy regimen for tuberculosis
Comparison: Six-month chemotherapy regimen for drug-susceptible tuberculosis

Ожидаемые абсолютные эффекты* (95% ДИ)		Уверенность в доказательствах (GRADE)[1]	Комментарий
	Разница		
	На 50 рецидивов больше на 1 000 (на 33-73 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный ^{a,b}	Короткий режим лечения, вероятно, повышает риск развития рецидива ТБ по сравнению со стандартным режимом лечения
	На 41 больше неудачи лечения на 1 000 (на 23-62 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный	Короткий режим лечения, вероятно, незначительно повышает риск неудачи лечения, по сравнению с шестимесячным режимом
	На 4 случая смерти меньше на 1 000 (на 0-6 меньше)	⊕⊕⊕○ Умеренный ^c	Короткий режим лечения, вероятно, не оказывает влияния на уровень смертности летальности по сравнению со стандартным режимом лечения
	78 больше на 1 000 (на 52-103 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный	Короткий режим лечения, вероятно, практически не превосходит стандартный режим химиотерапии по конверсии мокроты к 8 неделе лечения
	На 2 случая меньше приобретенной лекарственной устойчивости на 1 000 (на 4 меньше, на 3 больше)	⊕⊕⊕○ Низкий ^{d,e}	Короткий режим лечения, вероятно, не отличается от стандартного режима по частоте возникновения приобретенной лекарственной устойчивости МБТ
	На 14 случаев нежелательных явлений меньше на 1 000 (на 26 случаев меньше – на 1 больше)	⊕⊕⊕○ Умеренный ^b	Короткий режим лечения, вероятно, не отличается в развитии серьезных НЯ по сравнению со стандартной схемой лечения.

* The risk in Intervention Group (and its 95% confidence interval) is based on the estimated risk in Comparison Group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RCT: randomized controlled trial; RR (risk ratio)

a. Downgraded one level due to major bias: only one trial included children and adolescents, only one trial included patients with diabetes, small proportion of HIV-positive people.

b. Downgraded one level due to major bias: trials excluded children and adolescents, people with diabetes and other comorbidities.

c. Although Paton et al., 2023, was rated as being at high risk of bias due to allocation concealment; excluding this trial from the sensitivity analysis did not notably change the direction, magnitude, or precision of the effect estimate. No downgrade.

d. Drug resistance was tested using solid and liquid culture media; data were missing in one trial, Paton et al., 2023

e. Downgraded two levels due to a very serious inconsistency: acquired resistance data were only reported by Gillespie et al., 2014, Jindani et al., 2014, Paton, et al., 2023

В исследовании Tweed, et al. 2021 [24] спонсор исследования принимал участие в сборе данных их анализе и интерпретации, поэтому риск предвзятости этого исследования оценен как высокий.

Оценка достоверности доказательств. С помощью программы GRADEpro software [10, 13] была проведена оценка степени уверенности доказательств, полученных в ходе нашего метаанализа для каждого анализируемого результата, представленного в данном обзоре (табл. 2). Все результаты были понижены на один уровень из-за гетерогенности данных, а также ограничений критериев включения в РКИ. В частности, из исследований были исключены люди с сахарным диабетом, было недостаточное число участников с ВИЧ-инфекцией, распространенным туберкулезом, беременных

женщин и в 7 РКИ не были включены лица младше 18 лет. Учитывая особенности течения туберкулеза в этих группах, исключение таких пациентов снижает степень уверенности в полученных результатах.

Заключение

Данный систематический обзор свидетельствует об умеренной степени уверенности в выводах относительно того, что короткие схемы химиотерапии уступают стандартному шестимесячному режиму лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза в отношении снижения риска развития рецидивов. В то же время, использование коротких схем терапии лишь незначительно увеличивает риск неэффективности лечения и практически не влияет на

частоту возникновения серьезных нежелательных явлений или летальных исходов. При этом добавление фторхинолонов в схему лечения может способствовать более быстрой конверсии мокроты. Следует отметить, что в исследованиях, включенных в данный обзор, не принимали участия беременные и кормящие женщины. Кроме того, в исследованиях было исключено участие пациентов с сопутствующими заболеваниями, включая недостаточное чис-

ло лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию и с низкими показателем CD4, больных сахарным диабетом, пациентов с распространенным туберкулезом и других лиц с коморбидным фоном. Таким образом, результаты, полученные при метаанализе, применимы к взрослым пациентам с ограниченным лекарственно-чувствительным туберкулезом легких, при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ak. Svensson, Christoffers W.A. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions for hand eczema (Review), 2019.
2. Alipanah N., Jarlsberg L., Miller C., Linh N.N., Falzon D., Jaramillo E., et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies // *PLoS Medicine*. – 2018. – № 15. – P. 1-44.
3. Avinash Kanchar, Dennis Falzon MZ. WHO: operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.
4. Carr W., Kurbatova E., Starks A., Goswami N., Allen L., Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022.
5. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2016. ANNEX 10, WHO clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374293/> [Accessed 27.09.2024]
6. Diacon A.H., Von Groote-Bidlingmaier F., Donald P.R. From magic mountain to table mountain // *Swiss Med Wkly*. – 2012. – № 142. – P.1-9.
7. Dorman S.E., Nahid P., Kurbatova E.V., Phillips P.P.J., Bryant K., Dooley K.E., et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 18. – P. 1705-1718.
8. Gillespie S.H., Crook A.M., McHugh T.D., Mendel C.M., Meredith S.K., Murray S.R., et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 17. – P. 1577-1587.
9. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
10. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., Kunz R., Vist G., Brozek J., et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *J Clin Epidemiol*. – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 383-394.
11. Jindani A., Atwine D., Grint D., Bah B., Adams J., Ticona E.R., et al. Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis // *NEJM Evidence*. – 2023. – Vol.2, № 9. – P. EVIDOa2300054.
12. Jindani A., Harrison T.S., Nunn A.J., Phillips P.P.J., Churchyard G.J., Charalambous S., et al. High-Dose Rifapentine with Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 17. – P. 1599-1608.
13. Kasim K.S., Aming-Hayudini M.A.E. Factors Influencing Treatment Default among Direct Observed Treatment Short-Course Enrolled in Pulmonary Tuberculosis // *International Journal of Multidisciplinary: Applied Business and Education Research*. – 2022. – Vol. 3, № 9. – P. 1749-1764.
14. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H., Nunn A.J., Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9731. – P. 2100-2109.
15. Merle C.S., Fielding K., Sow O.B., Gninafon M., Lo M.B., Mthiyane T., et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 17. – P. 1588-1598.

REFERENCES

1. Ak. Svensson, Christoffers W.A. Interventions for hand eczema (Review). *Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
2. Alipanah N., Jarlsberg L., Miller C., Linh N.N., Falzon D., Jaramillo E. et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS Medicine*, 2018, no. 15, pp. 1-44.
3. Avinash Kanchar, Dennis Falzon M.Z. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.
4. Carr W., Kurbatova E., Starks A., Goswami N., Allen L., Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis. United States, 2022.
5. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach*. 2nd edition. Geneva, World Health Organization, 2016. ANNEX 10, WHO clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374293/> Accessed September 27, 2024
6. Diacon A.H., Von Groote-Bidlingmaier F., Donald P.R. From magic mountain to table mountain. *Swiss Med. Wkly*, 2012, no. 142, pp. 1-9.
7. Dorman S.E., Nahid P., Kurbatova E.V., Phillips P.P.J., Bryant K., Dooley K.E. et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2021, vol. 384, no. 18, pp. 1705-1718.
8. Gillespie S.H., Crook A.M., McHugh T.D., Mendel C.M., Meredith S.K., Murray S.R. et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1577-1587.
9. Global tuberculosis report, 2024. Geneva, World Health Organization, 2024.
10. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., Kunz R., Vist G., Brozek J. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.*, 2011, vol. 64, no. 4, pp. 383-394.
11. Jindani A., Atwine D., Grint D., Bah B., Adams J., Ticona E.R. et al. Four-month high-dose rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis. *NEJM Evidence*, 2023, vol. 2, no. 9, pp. EVIDOa2300054.
12. Jindani A., Harrison T.S., Nunn A.J., Phillips P.P.J., Churchyard G.J., Charalambous S. et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1599-1608.
13. Kasim K.S., Aming-Hayudini M.A.E. Factors influencing treatment default among direct observed treatment short-course enrolled in pulmonary tuberculosis. *International Journal of Multidisciplinary: Applied Business and Education Research*, 2022, vol. 3, no. 9, pp. 1749-1764.
14. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H., Nunn A.J., Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *The Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9731, pp. 2100-2109.
15. Merle C.S., Fielding K., Sow O.B., Gninafon M., Lo M.B., Mthiyane T. et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 17, pp. 1588-1598.

16. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available at: <https://www.meddra.org/> [Accessed 01.09.2024]
17. Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews // *Syst Rev.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 210.
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews // *Medicina Fluminensis.* – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 444-465.
19. Paton N.I., Cousins C., Suresh C., Burhan E., Chew K.L., Dalay V.B., et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis // *New England Journal of Medicine.* – 2023. – Vol. 388, № 10. – P. 873-887.
20. Review Manager 2014 [Computer program]. Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
21. Saluzzo F., Adepoju V.A., Duarte R., Phillips P.P.J., Lange C. Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities // *Breathe.* – 2023. – Vol. 19, № 3. – P. 1-8.
22. Thamineni R., Peraman R., Chenniah J., Meka G., Munagala A.K., Mahalingam V.T., et al. Level of adherence to anti-tubercular treatment among drug-sensitive tuberculosis patients on a newly introduced daily dose regimen in South India: A cross-sectional study // *Tropical Medicine and International Health.* – 2022. – Vol. 27, № 11. – P. 1013-1023.
23. Treatment of Tuberculosis Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. World Health Organization; 2010.
24. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M., Amukoye E., Balanag V., Ban A.Y.L., et al. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 305-314.
25. Wang N., Ma Y., Liu Y.H., Du J., Zhang H., Xie S.H., et al. Risk of Treatment Failure in Patients with Drug-susceptible Pulmonary Tuberculosis in China // *Biomedical and Environmental Sciences.* – 2016. – Vol. 29, № 8. – P. 612-617.
26. Zheng X., Gui X., Yao L., Ma J., He Y., Lou H., et al. Efficacy and safety of an innovative short-course regimen containing clofazimine for treatment of drug-susceptible tuberculosis: a clinical trial // *Emerg Microbes Infect.* – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 2187247.
16. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available: <https://www.meddra.org/> Accessed September 1, 2024
17. Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z., Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 210.
18. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Medicina Fluminensis*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 444-465.
19. Paton N.I., Cousins C., Suresh C., Burhan E., Chew K.L., Dalay V.B. et al. Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2023, vol. 388, no. 10, pp. 873-887.
20. Review Manager 2014 [Computer program]. Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen, Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2014.
21. Saluzzo F., Adepoju V.A., Duarte R., Phillips P.P.J., Lange C. Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities. *Breathe*, 2023, vol. 19, no. 3, pp. 1-8.
22. Thamineni R., Peraman R., Chenniah J., Meka G., Munagala A.K., Mahalingam V.T. et al. Level of adherence to anti-tubercular treatment among drug-sensitive tuberculosis patients on a newly introduced daily dose regimen in South India: A cross-sectional study. *Tropical Medicine and International Health*, 2022, vol. 27, no. 11, pp. 1013-1023.
23. Treatment of Tuberculosis Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. World Health Organization, 2010.
24. Tweed C.D., Wills G.H., Crook A.M., Amukoye E., Balanag V., Ban A.Y.L. et al. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB. *International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 305-314.
25. Wang N., Ma Y., Liu Y.H., Du J., Zhang H., Xie S.H. et al. Risk of treatment failure in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis in China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2016, vol. 29, no. 8, pp. 612-617.
26. Zheng X., Gui X., Yao L., Ma J., He Y., Lou H. et al. Efficacy and safety of an innovative short-course regimen containing clofazimine for treatment of drug-susceptible tuberculosis: a clinical trial. *Emerg. Microbes Infect.*, 2023, vol. 12, no. 1, pp. 2187247.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 631-15-15

Гусева Валерия Александровна
Руководитель центра телемедицины
E-mail: gusevava@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3912-679X>

Васильева Ирина Анатольевна
Д. м. н, профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: nmrc@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Тестов Вадим Витальевич
К. м. н., заместитель директора по организационно-методической работе
E-mail: testov.vadim@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Valeriya A. Guseva
Head of Telemedicine Center
Email: gusevava@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3912-679X>

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthiology Department, Clinical Medicine Institute,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: nmrc@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Vadim V. Testov
Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Statistics and Reporting
Email: testov.vadim@mail.ru



Профилактика туберкулеза фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у детей из контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Т.И. ГУРЬЕВА^{1,2}, Е.И. НИКИШОВА², О.А. ЗОЛОТАЯ¹, О.М. СВЕШНИКОВА¹, Д.В. ПЕРХИН¹,
А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ^{2,3}

¹ ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

³ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить эффективность и безопасность профилактики туберкулеза фторхинолонами у детей из тесного семейного контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы. В Архангельской области с 01.01.2011 по 31.12.2021 гг. проведено когортное проспективное исследование детей из контактов с МЛУ-ТБ, получивших или не получивших профилактическое лечение.

Результаты. В исследование были включены 286 детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся в контакте с 939 взрослыми больными МЛУ-ТБ. Из 286 детей 37 имели контакт в семье более чем с одним взрослым с МЛУ-ТБ, 3 детей имели сразу 5 контактов, 2 ребенка – 4 контакта, 8 – по 3 контакта и 24 – 1 по контакту. Из 225 детей, получивших профилактическое лечение фторхинолонами, не было случаев заболевания туберкулезом на 01.03.2024 г. Среди 61 ребенка, не прошедшего профилактическое лечение, был 1 (1,64%) случай заболевания туберкулезом, что соответствует заболеваемости 1639,3 на 100 тыс. контингента. Неблагоприятные реакции на прием фторхинолона были зарегистрированы у 48/225 (21,33%) детей, из них у 8/225 (3,6%) – являлись серьезными. Все неблагоприятные реакции были устранены.

Ключевые слова: МЛУ-ТБ, фторхинолоны, профилактическое лечение, дети.

Для цитирования: Гурьева Т.И., Никишова Е.И., Золотая О.А., Свешникова О.М., Перхин Д.В., Марьяндышев А.О. Профилактика туберкулеза фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у детей из контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 24–31. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-24-31>

Preventive Treatment of Tuberculosis with Fluoroquinolones Including Moxifloxacin in Children Exposed to Multidrug-Resistant Tuberculosis

T.I. GURYEVA^{1,2}, E.I. NIKISHOVA², O.A. ZOLOTAYA¹, O.M. SVESHNIKOVA¹, D.V. PERKHIN¹,
A.O. MARYANDYSHEV^{2,3}

¹ Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

² Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

³ Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to establish effectiveness and safety of preventive treatment of tuberculosis with fluoroquinolones in children exposed to multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) in their families.

Subjects and Methods. A cohort prospective study was conducted in Arkhangelsk Region from January 01, 2011 to December 31, 2021. Children exposed to MDR TB who received or did not receive preventive treatment were enrolled in the study.

Results. 286 children aged 0 to 18 years exposed to 939 adult MDR TB patients were included in the study. Of the 286 children, 37 were exposed to more than one adult with MDR TB, 3 children were exposed to 5 cases, 2 children were exposed to 4 cases, 8 children were exposed to 3 cases, and 24 children were exposed to 1 case. Of the 225 children who received preventive treatment with fluoroquinolones, there were no cases of tuberculosis as of March 1, 2024. Among 61 children who received no preventive treatment, there was 1 (1.64%) case of tuberculosis, which corresponded to the rate of 1639.3 per 100,000 contingent. Adverse reactions to fluoroquinolone were reported in 48/225 (21.33%) children, of which 8/225 (3.6%) were serious ones. All adverse reactions resolved.

Key words: MDR TB, fluoroquinolones, preventive treatment, children.

For citation: Guryeva T.I., Nikishova E.I., Zolotaya O.A., Sveshnikova O.M., Perkhin D.V., Maryandyshhev A.O. Preventive treatment of tuberculosis with fluoroquinolones including moxifloxacin in children exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 24–31. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-24-31>

Для корреспонденции:
Гурьева Татьяна Ивановна
E-mail: tanya-gyrieva@yandex.ru

Correspondence:
Tatiana I. Gurieva
Email: tanya-gyrieva@yandex.ru

Введение

Согласно данным, в мире около 30 тыс. детей ежегодно заболевают туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [8, 15], большинство случаев остается недиагностированными, что приводит к высокой смертности [16]. В 2014 г. Всемирная Ассамблея Здравоохранения обозначила профилактику ТБ одним из основных постулатов глобальной стратегии «Ликвидировать туберкулез», а профилактическое лечение МЛУ-ТБ в настоящее время является ключевым элементом общественного здравоохранения по уменьшению заболеваемости МЛУ-ТБ [11].

В 2015 г. по результатам работы глобального консорциума передовых практик профилактического лечения в семейных контактах МЛУ-ТБ многонациональной командой ученых, педиатров и специалистов по ТБ издан документ «Постконтактное ведение контактных лиц с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью: рекомендации, основанные на фактических данных» [10]. Впервые в этом документе достигнут консенсус о необходимости использования фторхинолонов (Fq) в проведении профилактического лечения детей из контакта с больными МЛУ-ТБ.

С 2020 г. ВОЗ рекомендует использование Fq для профилактики туберкулеза у детей и подростков из контакта с больным-бактериовыделителем с МЛУ-ТБ [28, 27, 29, 18].

Российская Федерация – страна, входящая в глобальный список стран с высоким бременем МЛУ-ТБ, что обуславливает частые контакты с такими больными [12]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза у взрослых, для химиопрофилактики туберкулеза у лиц из контакта с МЛУ-ТБ применяют левофлоксацин (Lfx) в течение 6 месяцев [1].

Как препараты антимикробного действия фторхинолоны (Fq) были разработаны в 60-х годах прошлого столетия, а с 80-х годов начали использоваться в педиатрической практике, в первую очередь у детей, страдающих муковисцидозом, с высоким риском инфицирования мультирезистентными штаммами синегнойной палочки и у детей с тяжелыми иммунодефицитами. Однако на сегодняшний день, согласно инструкции к препаратам данной группы, использование Fq у детей и подростков до 18 лет запрещено. Противопоказание основано на результатах экспериментальных исследований, в которых все хинолоны (не только фторированные) вызывали артропатию у молодых животных [24]. Многолетние клинические исследования опровергают наличие данного эффекта у детей [4, 20]. Второй причиной, вызывающей опасения по применению Fq у детей, является вероятность

удлинения интервала QT на электрокардиограмме и кардиотоксическое действие. Это нежелательное явление Fq достаточно хорошо изучено при лечении МЛУ-ТБ. Показано, что сам Fq оказывает незначительное влияние на увеличение интервала QT, однако совместное применение с такими препаратами, как клофазимин, бекваквлин и деламанид может вызвать серьезные побочные реакции [21].

Первым препаратом группы Fq, который использовался для проведения профилактического лечения ТБ, являлся Ofx. Так, в исследовании, проведенном в 2014 г. в Южной Африке, описан случай профилактического лечения детей из семейного контакта с МЛУ-ТБ с бактериовыделением. В схеме лечения были применены препараты: офлоксацин (Ofx), этамбутол и изониазид в высоких дозировках ежедневно на протяжении 6 месяцев. Из 24 детей, начавших прием профилактического лечения, ни один не заболел ТБ, частота НР составила 8,2%. У 2 детей лечение прекращено из-за постоянного срыгивания, рвоты лекарствами и нарушения сна [9]. В другом исследовании 2011 г. использовалась аналогичная схема с Ofx, профилактическое лечение назначалось детям в возрасте до 5 лет или детям с положительным ВИЧ-статусом младше 15 лет. Из 186 детей, начавших принимать лечение, у 7 (3,7%) развились НР 3 степени, не требовавшие отмены препаратов. Один ребенок (0,5%) умер не от туберкулеза, а 6 (3,2%) заболели ТБ за 219 пациенто-лет наблюдения, что, возможно, было обусловлено отсутствием контролируемого лечения и самостоятельным прерыванием профилактической терапии [22]. В нашем исследовании монотерапия Ofx была использована для профилактического лечения у 3 детей, у 1 из них зарегистрирована несерьезная НР – гипокалиемия, которая была купирована.

Наибольшее количество исследований проведено с Lfx в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами или в качестве монотерапии. В США проведено профилактическое лечение с использованием Lfx с пиперазидом: родители 5 детей отказались от лечения, 26 детей начали терапию, 15 ее завершили в течение как минимум 9 месяцев. Состояние 12 детей потребовало изменения терапии из-за НР. В течение 24 месяцев наблюдения не было случаев развития ТБ. У каждого ребенка зарегистрирована по крайней мере одна НР, предположительно связанная с приемом препаратов. Не смогли из-за НР завершить лечение 11 детей [6].

С 2018 г. большинство международных руководств по туберкулезу рекомендуют профилактическую терапию Lfx в индивидуальном порядке для лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ [23, 11, 14, 19]. Эти рекомендации являются условными и основаны на фактических данных наблюдательных и надзорных исследований с низкой степенью

достоверности. В 2024 г. было обновлено руководство ВОЗ по профилактическому лечению с большей доказательной базой эффективности применения Lfx [28].

Были проведены международные исследования по применению Mfx при профилактическом лечении лиц из контактов с МЛУ-ТБ. В 2005-2014 гг. в Нью-Йорке из 50 лиц, начавших профилактику Mfx, 30 (60%) завершили лечение, 3 прекратили лечение из-за желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота, диарея), случаев заболевания туберкулезом не было [25]. Исследование с использованием Lfx или Mfx при профилактическом лечении контактов из очага МЛУ-ТБ, проведенное в Микронезии, включало 43 ребенка, которые получали 12-месячный курс лечения, 1 ребенок его прервал, серьезных НР не наблюдалось, случаев заболевания ТБ не было [7]. Еще одно исследование проводилось для оценки безопасности Mfx (для детей старше 5 лет) или Lfx (для детей в возрасте 5 лет и младше) в комбинации с этамбутолом/этионамидом в качестве профилактического лечения ТБ в течение 6 месяцев. Начали превентивную терапию 147 детей, НР 3-4 степени не были зарегистрированы [17]. Данная когорта пациентов также была оценена и по эффективности профилактического лечения: из 147 детей, начавших лечение в 2016 г., 104 закончили курс лечения, случаев заболевания ТБ не было [18]. Учитывая выше приведенные сведения, в РФ в Клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» 2022 г., Fq III-IV поколения был включен в режим лечения детей с МЛУ-ТБ [2].

Здоровые дети, находящиеся в семейном контакте с больными МЛУ-ТБ, подвергаются высокому риску заболевания [23]. Согласно клиническим рекомендациям «Латентная туберкулезная инфекция у детей» 2024 г., для профилактического лечения таким детям назначаются этамбутол, пипразинамид, этионамид/протионамид [3]. Fq не включен в клинические рекомендации.

Редкое применение превентивной терапии увеличивает число детей заболевших туберкулезом. При наличии контакта с больным МЛУ-ТБ у ребенка при исключении ТБ в качестве профилактического лечения может быть эффективно и оправдано использование Fq.

Цель исследования

Установить эффективность и безопасность профилактики туберкулеза фторхинолонами у детей из тесного семейного контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы

В Архангельской области с 2011 по 2021 гг. было зарегистрировано 1214 больных МЛУ-ТБ, в том числе 40 детей (рис. 1) Из 40 детей: 35 – новые слу-

чай, выявленные при первичном обследовании по контакту, 3 – новые случаи, выявленные по обращаемости без установленного контакта, 1 – случай рецидива и 1 – случай прерванного лечения. Все дети находились под наблюдением фтизиатрической службы (рис. 1).

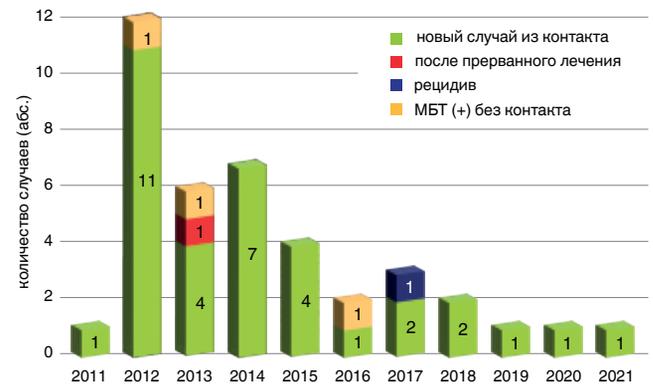


Рис. 1. Число случаев регистрации МЛУ-ТБ у детей в Архангельской области в 2010-2021 гг.

Fig. 1. The number of MDR TB cases reported in children in Arkhangelsk Region in 2010-2021

Среди 1214 случаев МЛУ-ТБ в 1044 бактериовыделение подтверждено микроскопией мокроты, молекулярно-генетическими (GeneXpertMTB/RIF, GenoTypeMTBDRplus, GenoTypeMTBDRsl) методами, культуральным исследованием (посев мокроты на жидкие (ВАСТЕС MGIT) и плотные (Левенштейна-Йенсена и Финн-2) питательные среды. При этом 105 пациентов имели устойчивость МБТ к Fq и 939 пациентов – чувствительность.

В проспективное, когортное исследование были включены 286 детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся в контакте с 939 взрослыми больными МЛУ-ТБ, дети состояли под наблюдением в ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (далее – АКПТД).

Из 286 детей 37 имели контакт в семье более чем с одним взрослым с МЛУ-ТБ: сразу 5 контактов было у 3 детей, 4 контакта – у 2, 3 контакта имели 8 детей и 2 контакта – 24 ребенка. Родителям детей из семейных контактов с лабораторно подтвержденными случаями МЛУ-ТБ легких было предложено включить ребенка в исследование по профилактическому лечению Fq.

Исследования проводилось в период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2021 г. Решение о необходимости профилактического лечения принималось врачебной комиссией АКПТД. Все дети имели ВИЧ-негативный статус. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) диагностировалась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Всем детям независимо от наличия или отсутствия иммунологического подтверждения ЛТИ, учитывая высокую вероятность инфицирования МБТ и появления более позднего иммунного ответа, было

предложено профилактическое лечение Fq. Из 286 детей, подлежащих профилактическому лечению, родители 61 ребенка подписали информированный отказ. Законные представители 225 детей подписали добровольное информированное согласие и начали курс профилактического лечения. В 2011 г. 3 детей получали офлоксацин (Ofx, 10 мг/кг, один раз в день), еще двое получали Lfx (10 мг/кг, один раз в день), остальные – моксифлоксацин (Mfx, 10 мг/кг, один раз в день). В период с 2011 по 2014 гг. длительность профилактического лечения составляла 9 месяцев, а с 2015 г. была сокращена до 6 месяцев. Согласно порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом [5], всем детям было предложено получать профилактическое лечение в санаторных условиях. Родители 95 детей отказались от направления в санаторий, прием Fq был организован амбулаторно. Дети в возрасте от 5 месяцев до 14 лет принимали с пищей или соком один раз в день порошковые составы «*ex tempore*», приготовленные индивидуально с расчетом дозы 10 мг/кг. Во всех случаях профилактическое лечение проводилось под ежедневным непосредственным наблюдением или с видеосопровождением медицинского персонала. Мониторинг безопасности профилактической терапии включал от 1 до 4 еженедельных клинических осмотров с записью в истории болезни и ежемесячный контроль общего анализа крови, аланин- и аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, общего анализа мочи и ЭКГ (с измерением интервала QT). Нежелательные реакции на Fq классифицировались в соответствии с таблицами оценки степени тяжести нежелательных явлений у взрослых и детей DAIDS [26]. Серьезные нежелательные реакции (НР) определены как требующие временной или постоянной отмены препарата.

Несерьезные НР не требовали отмены препарата. Наблюдение контактных лиц осуществлялось в соответствии с актуальными на момент проведения исследования нормативно-правовыми актами. По окончании наблюдения у фтизиатра ребенок переходил под наблюдение врача-педиатра участкового общей лечебной сети по месту жительства. При возникновении признаков туберкулеза у детей на территории Архангельской области информация передавалась в АКПТД. Родители всех детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Родители, отказавшиеся от профилактического лечения детей, дали согласие на полное, регулярное обследование и сбор данных в период наблюдения. Этические аспекты данного исследования одобрены Комитетом по этике Северного государственного медицинского университета, Архангельск (№ 1; 12 января 2011 г.).

Результаты исследования

Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 7,4 года (межквартильный размах (IQR) (3,8-12,8)); 109/286 (38,1%) детей имели возраст менее 5 лет. Медиана периода наблюдения составила 29,2 месяца (IQR 19,7-35,8). Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) была диагностирована у 171/286 (59,8%) ребенка на основании положительного результата внутрикожной пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Существенных различий на момент включения в исследование по возрасту, результатам кожных проб и продолжительности наблюдения среди детей, получавших профилактическое лечение и не получавших (отказ родителей), не было (табл. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики детей, включенных в исследование

Table 1. Baseline characteristics of children included in the study

Показатели	Получали лечение Fq	Отказ от лечения Fq	Всего	P-value*
Дети с семейным МЛУ-ТБ контактом (абс.) (с сохранением чувствительности МБТк Fq)	225	61	286	-
Возраст на момент регистрации в ТБ диспансере. Ме (Q1- Q3), годы	7,6 (3,8-13,0)	7,7 (3,8-13,0)	7,4 (3,8-12,8)	0,70
Частота возрастных групп абс(%)				
Младший возраст (0-2 года)	47 (21%)	10 (16%)	57 (20%)	-
Дошкольный возраст (3-6 лет)	55 (24,5%)	18 (30%)	73 (25%)	-
Школьный возраст (7-14 лет)	100 (44,5%)	22 (36%)	122 (43%)	-
Подростковый возраст (15-17 лет)	23 (10%)	11 (18%)	34 (12%)	-
ЛТИ по результатам пробы с АТР абс. (%)	136 (60,4%)	35 (57,4%)	171 (59,8%)	0,66
Наблюдение, Ме (Q1- Q3) месяцы	29,5 (20,4-38,2)	27,8 (15,4-34,7)	29,2 (19,7-35,8)	0,07
Диагностирован ТБ (абс.)	0	1	1	

*Данные представлены Ме – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал
Тест Манна-Уитни

*Data are presented as Me – median, Q1-Q3 – interquartile range
Mann-Whitney test

Таблица 2. Длительность профилактического лечения ТБ и частота нежелательных реакций

Table 2. Duration of preventive treatment of tuberculosis and incidence of adverse reactions

Длительность проф. лечения	абс.	%
9 месяцев	66	29,3
6 месяцев	153	68,0
<2 месяцев	6	2,7
Наличие нежелательных реакций	53	23,6

Длительность от регистрации в диспансере до начала профилактического лечения Me (Q1- Q3), месяцы	1,7 (1,0-4,6)
--	---------------

Из 225 детей, начавших курс профилактического лечения, 219 детей (97,3%) завершили его: 66 детей прошли 9-ти месячный курс и 155 – 6-ти месячный курс (табл. 2).

У 48/225 (21,3%) детей было зарегистрировано 53 НР. Несколько НР наблюдались у 4 детей: у 3 – по 2 НР, у 1 – 3 НР. Все НР были расценены как несерьезные, после временной отмены препарата и их купирования с применением медикаментозных средств профилактическое лечение до полного курса было продолжено у всех 4 детей. У 44 детей зарегистрировано по 1 НР (табл. 3). Все НР, за исключением гипокалиемии 1 степени при приеме Ofx, были выявлены у детей, принимавших Mfx.

Таблица 3. Нежелательные реакции на прием Fq (число случаев)

Table 3. Adverse reactions to Fq (number of cases)

Степень тяжести НР	Гепатотоксическая	Удлинение QT	Эозинофилия	Аллергическая реакция	Диспепсия	Тахикардия	Артралгия	Гипокалиемия
1 степень	17	5	13	2	2	1	1	1
2 степень	0	0	2	1*	0	0	0	0
3 степень	3*	1*	1	1*	0	0	0	0
4 степень	0	1*	0	1*	0	0	0	0

*Нежелательные реакции, расцененные лечащим врачом как серьезные

*Adverse reactions considered serious by the attending physician

Серьезные НР были зарегистрированы у 8/225 (3,6%) детей. Три гепатотоксические реакции 3 степени – у 3 детей: у 1 – купирована медикаментозно без отмены препарата, у 1 ребенка НР развилась на фоне хронического вирусного гепатита С и была купирована, но родители отказались от продолжения профилактического лечения; у 1 ребенка

не удалось купировать НР и профилактическое лечение было прервано по медицинским показаниям. При отдаленном наблюдении у ребенка нормализовались все лабораторные показатели. Серьезное удлинение интервала QT наблюдалось у 2 детей – у 1 ребенка имелось врожденное заболевание водителя сердечного ритма, еще до начала профилактического курса интервал QT составлял 727 мс, совместно с кардиологической службой было решено не продолжать курс (получено 4 дозы); еще у 1 ребенка зарегистрирована 3 степень НР, которая купирована после временной отмены препарата на фоне медикаментозной поддержки, ребенок получил полный курс профилактического лечения. Зафиксировано 3 случая серьезной аллергической реакции – с проявлениями в виде аллергического трахеобронхита, токсидермии промежности и острой крапивницы, у 2 детей НР купирована после отмены препарата (профилактическое лечение прервано по медицинским показаниям), у 1 ребенка НР купирована, но родители отказались от продолжения лечения.

У 1 ребенка, не получавшего курс профилактического лечения, спустя 18 месяцев с момента начала наблюдения зарегистрирован туберкулез с бактериовыделением, профиль лекарственной устойчивости МБТ совпадал с таковым у контакта.

Заключение

В нашем исследовании показана высокая эффективность профилактического лечения – случаев заболевания туберкулезом не было, при этом в группе без лечения заболел 1/61 (1,64%) ребенок (через 18 месяцев наблюдения), что соответствует заболеваемости 1639,3 на 100 тыс. контингента. Неблагоприятные реакции на прием фторхинолона были зарегистрированы у 48/225 (21,33%) детей, из них 8/225 (3,6%) – являлись серьезными. Все неблагоприятные реакции были устранены. Стоит отметить, что нами ранее были опубликованы результаты исследования по применению Mfx в качестве профилактического лечения у детей из контактов с МЛУ-ТБ в период с 2011-2014 гг., где у 1 ребенка, который не получал лечение, позже развился туберкулез. Дети, начавшие превентивное лечение, не заболели туберкулезом, у 10% из них отмечалось появление нежелательных реакций на Mfx [13].

Наше исследование, проходившее с 2011 по 2021 гг. и включившее одну из первых в мире региональных педиатрических когорт, позволило оценить эффективность и безопасность профилактического лечения Fq детей, контактных по МЛУ-ТБ. Мы выявили высокую долю детей, инфицированных МБТ, при наличии семейного МЛУ-ТБ контакта и, следовательно, имеющих высокий риск заболевания МЛУ-ТБ в будущем. Результаты исследования показали, что про-

филактическое лечение МЛУ-ТБ Fq безопасно и хорошо переносится детьми. Профилактическая терапия проводилась только под наблюдением медицинского персонала. Многие семьи выбрали превентивную терапию с видеосопровождением, что повышало приверженность и долю согласив-

шихся на профилактическое лечение. Сильной стороной нашего исследования является полный охват обследованием всех детей, имевших семейные контакты с бактериологически подтвержденными случаями легочного МЛУ-ТБ за 11 лет в Архангельской области.

Благодарности: Благодарим детей, родителей, сотрудников противотуберкулезной службы Архангельской области, сделавших возможным проведение данного исследования.

Gratitude. The authors express their deepest gratitude to the children, parents, and employees of TB Control Service of Arkhangelsk Region, who made it possible to conduct this study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2022.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2022.
3. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей». Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2024.
4. Постников С.С., Семькин С. Ю., Нажимов В.П., Каменев А.И. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20 летний опыт применения) // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 2. – С. 40-47.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (с изменениями и дополнениями) URL: <https://base.garant.ru/70340750/?ysclid=meogeztaw930488044> [Дата обращения 20.11.2024]
6. Adler-Shohet F.C., Low J., Carson M., Girma H., Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis // *Pediatr Infect Dis J.* – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 664-666. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000260>
7. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012 // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 912-918. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
8. Dodd P.J., Sismanidis C., Seddon J.A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study // *Lancet Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1193-1201. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
9. Garcia-Prats A.J., Zimri K., Mramba Z., Schaaf H.S., Hesselting A.C. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1292-1298. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0872>
10. Global consultation on best practices in the delivery of preventive therapy for household contacts of patients with drug-resistant tuberculosis. – Vol. 1, № 1. Proceedings of the Harvard Medical School Center for Global Health Delivery–Dubai, 2015.
11. Global Tuberculosis Network, Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J. M., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar J. W., Schaaf H.S., Marais B.J., Cirillo D.M., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J., et al. MDR/XDR-TB Management of Patients and Contacts: Challenges Facing the New Decade. The 2020 Clinical Update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, S15-S25. Advance online publication, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>
12. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2023.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, 2022.
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, 2022.
3. *Klinicheskie rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya u detey.* [Guidelines. Latent tuberculous infection in children]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, 2024.
4. Postnikov S.S., Semykin S.Yu., Nazhimov V.P., Kamenev A.I. Chondrotoxicity of fluoroquinolones in children: yes or no? *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015, no. 2, pp. 40-47. (In Russ.)
5. Edict no. 932n as of 15.11.12 by the Russian MoH On Approval of Procedure for Medical Care Provision to Tuberculosis Patients (with amendments and supplements). (In Russ.) Available: <https://base.garant.ru/70340750/?ysclid=meogeztaw930488044> Accessed November 20, 2024
6. Adler-Shohet F.C., Low J., Carson M., Girma H., Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2014, vol. 33, no. 6, pp. 664-666. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000260>
7. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 8, pp. 912-918. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
8. Dodd P.J., Sismanidis C., Seddon J.A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1193-1201. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
9. Garcia-Prats A.J., Zimri K., Mramba Z., Schaaf H.S., Hesselting A.C. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, pp. 1292-1298. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0872>
10. Global consultation on best practices in the delivery of preventive therapy for household contacts of patients with drug-resistant tuberculosis. vol. 1, no. 1. Proceedings of the Harvard Medical School Center for Global Health Delivery, Dubai, 2015.
11. Global Tuberculosis Network, Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J.M., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar J.W., Schaaf H.S., Marais B.J., Cirillo D.M., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J. et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 Clinical Update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, S15-S25. Advance online publication, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>
12. Global tuberculosis report, 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2023.

13. Gureva T, Turkova A, Yablokova E., Smirnova P, Svshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshv A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 171-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
14. How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; First edition, 2018.
15. Jenkins H.E., Tolman A.W., Yuen C.M., Parr J.B., Keshavjee S., Pérez-Vélez C.M., Pagano M., Becerra M.C., Cohen T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9928. – P. 1572-1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
16. Jenkins H.E., Yuen C.M. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – № 5. – P. 3-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0357>
17. Malik A.A., Becerra M.C., Lash T.L., Cranmer L.M., Omer S.B., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F., et al. Risk Factors for Adverse Events in Household Contacts Prescribed Preventive Treatment for Drug-resistant Tuberculosis Exposure // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 10. – P. 1709-1715. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa327>
18. Malik A.A., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F., Jaswal M., Barry Z., Jabeen F., Fatima R., Yuen C.M., et al. Tuberculosis Preventive Therapy for Individuals Exposed to Drug-resistant Tuberculosis: Feasibility and Safety of a Community-based Delivery of Fluoroquinolone-containing Preventive Regimen // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 70, № 9. – P. 1958-1965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz502>
19. Nahid P, Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200, № 10. – P. e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
20. Patel K., Goldman J.L. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2016. – Vol. 56, № 9. – P. 1060-1075. <https://doi.org/10.1002/jcph.715>
21. Radtke K.K., Hesselting A.C., Winckler J.L., Draper H.R., Solans B.P., Thee S., Wiesner L., van der Laan L.E., et al. Moxifloxacin Pharmacokinetics, Cardiac Safety, and Dosing for the Treatment of Rifampicin-Resistant Tuberculosis in Children // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 8. – P. 1372-1381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab641>
22. Seddon J.A., Hesselting A.C., Finlayson H., Fielding K., Cox H., Hughes J., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study // *Clin Infect Dis.* – 2013. – Vol. 57, № 12. – P. 1676-1684. <https://doi.org/10.1093/cid/cit655>
23. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M., Tolman A.W., Becerra M.C. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 381-391. <https://doi.org/10.1093/cid/cit643>
24. Takizawa T., Hashimoto K., Minami T., Yamashita S., & Owen, K. (1999). The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs // *Human & Experimental Toxicology.* – 1999. – Vol. 18, № 6. – P. 392-399. <https://doi.org/10.1191/096032799678840237>
25. Trieu L., Proops D.C., Ahuja S.D. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA // *Emerg Infect Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 500-503. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141313>
26. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. [July 2017]. Available at: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> [Accessed 27.09.2024]
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2020.
28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2024.
29. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2022.
13. Gureva T, Turkova A, Yablokova E., Smirnova P, Svshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshv A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2022, vol. 26, no. 2, pp. 171-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
14. How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. Boston, USA. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. First edition, 2018.
15. Jenkins H.E., Tolman A.W., Yuen C.M., Parr J.B., Keshavjee S., Pérez-Vélez C.M., Pagano M., Becerra M.C., Cohen T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9928, pp. 1572-1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
16. Jenkins H.E., Yuen C.M. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 5, pp. 3-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0357>
17. Malik A.A., Becerra M.C., Lash T.L., Cranmer L.M., Omer S.B., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F. et al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 10, pp. 1709-1715. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa327>
18. Malik A.A., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F., Jaswal M., Barry Z., Jabeen F., Fatima R., Yuen C.M. et al. Tuberculosis preventive therapy for individuals exposed to drug-resistant tuberculosis: feasibility and safety of a community-based delivery of fluoroquinolone-containing preventive regimen. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 70, no. 9, pp. 1958-1965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz502>
19. Nahid P, Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P. et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 10, pp. e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
20. Patel K., Goldman J.L. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 56, no. 9, pp. 1060-1075. <https://doi.org/10.1002/jcph.715>
21. Radtke K.K., Hesselting A.C., Winckler J.L., Draper H.R., Solans B.P., Thee S., Wiesner L., van der Laan L.E. et al. Moxifloxacin pharmacokinetics, cardiac safety, and dosing for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in children. *Clin. Infect. Dis.*, 2022, vol. 74, no. 8, pp. 1372-1381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab641>
22. Seddon J.A., Hesselting A.C., Finlayson H., Fielding K., Cox H., Hughes J., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 57, no. 12, pp. 1676-1684. <https://doi.org/10.1093/cid/cit655>
23. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M., Tolman A.W., Becerra M.C. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 58, no. 3, pp. 381-391. <https://doi.org/10.1093/cid/cit643>
24. Takizawa T., Hashimoto K., Minami T., Yamashita S., Owen, K. (1999). The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Human and Experimental Toxicology*, 1999, vol. 18, no. 6, pp. 392-399. <https://doi.org/10.1191/096032799678840237>
25. Trieu L., Proops D.C., Ahuja S.D. Moxifloxacin prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 500-503. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141313>
26. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1 as of July 2017. Available: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> Accessed September 27, 2024
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2020.
28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva, World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3 IGO. WHO, 2024.
29. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ АО «Архангельский клинический
противотуберкулезный диспансер»
163002, г. Архангельск, Новгородский пр-кт, д. 28
Тел.: +7 (8182) 66-05-62

Гурьева Татьяна Ивановна
Заведующая отделом качества
и организационно-методической работы, аспирант
кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «СГМУ»
E-mail: tanya-gurieva@yandex.ru

Золотая Ольга Александровна
Врач-фтизиатр
E-mail: ol.zolotaya@yandex.ru

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

Перхин Дмитрий Валентинович
Главный врач
E-mail: dperchin@gmail.com

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

Никишова Елена Ильинична
Д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Марьяндышев Андрей Олегович
Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии, ведущий научный
сотрудник департамента научных исследований ФГАОУ
ВО «Северный (Арктический) федеральный университет
имени М.В. Ломоносова»
E-mail: maryandyshhev@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,
28 Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002
Phone: +7 (8182) 66-05-62

Tatiana I. Guryeva
Head of Department for Quality Control
and Statistic Reporting, Post Graduate Student
of Phthisiopulmonology Department,
Northern State Medical University
Email: tanya-gurieva@yandex.ru

Olga A. Zolotaya
Phthisiologist
Email: ol.zolotaya@yandex.ru

Oksana M. Sveshnikova
Deputy Head Doctor for Medical Activities
Email: tub29zam@mail.ru

Dmitriy V. Perkhin
Head Physician
Email: dperchin@gmail.com

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

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

Andrey O. Maryandyshhev
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Phthisiopulmonology Department,
Leading Researcher of Research Department,
Northern (Arctic) Federal University
Email: maryandyshhev@mail.ru

Поступила 12.11.2024

Submitted as of 12.11.2024



Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у оперированных больных при исследовании резецированных участков легочной ткани

С.З. СУЛЕЙМАНОВ¹, М.В. СИНИЦЫН^{1,2}, И.В. ГОЛУБЕНКОВ¹, Л.Е. ПАРОЛИНА^{1,2}, О.В. ЛОВАЧЕВА¹,
И.А. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, полученных из респираторных и операционных образцов у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Выполнено нерандомизированное сплошное одноцентровое ретроспективное исследование 102 пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава РФ по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в период с 2018 по 2022 год. Проведен сравнительный анализ спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) из респираторного и операционного материалов.

Результаты. При сравнении вида и спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ в респираторных образцах и операционном материале имелось несовпадение у 47 (46%) из 102 пациентов, из них у 21/102 (20,6%) ЛУ МБТ установлена впервые – МЛУ у 14 (13,7%) пациентов и пре-ШЛУ – у 7 (6,8%). Совпадение спектра ЛУ МБТ чаще отмечалось при фиброзно-кавернозном туберкулезе, чем при туберкулемах – у 13(76,4%) из 17 пациентов и у 31 (37,8%) из 82 соответственно, $p=0,024$ (ТТФ); OR=5,34; 95% ДИ: 1,49-19,1.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость МБТ, хирургическое лечение, операционный материал.

Для цитирования: Сулейманов С.З., Синицын М.В., Голубенков И.В., Паролина Л.Е., Ловачева О.В., Васильева И.А. Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у оперированных больных при исследовании резецированных участков легочной ткани // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 32–37. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-32-37>

Spectrum of Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the Operated Patients Based on Testing of Resected Specimens of Lung Tissue

S.Z. SULEIMANOV¹, M.V. SINITSYN^{1,2}, I.V. GOLUBENKOV¹, L.E. PAROLINA^{1,2}, O.V. LOVACHEVA¹,
I.A. VASILYEVA^{1,2}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare the spectrum of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* obtained from respiratory and surgical specimens of pulmonary tuberculosis patients.

Subjects and Methods. A non-randomized, continuous, single-center retrospective study was performed and included 102 patients who underwent surgery at National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases for drug-resistant pulmonary tuberculosis from 2018 to 2022. Spectrum of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) isolated from the respiratory and surgical specimens was retrospectively analyzed.

Results. When comparing the type and spectrum of drug resistance (DR) of MTB isolated from respiratory samples and surgical specimens, inconsistent results were observed in 47 (46%) of 102 patients, of which 21/102 (20.6%) were diagnosed with primary drug resistance, of them 14 (13.7%) patients had MDR and 7 (6.8%) patients had pre-XDR. The consistency of DR spectrum was more often observed in fibrous cavernous tuberculosis versus tuberculomas – in 13 (76.4%) of 17 patients and in 31 (37.8%) of 82, respectively, $p = 0.024$ (TTF); OR = 5.34; 95% CI: 1.49-19.1.

Key words: tuberculosis, drug resistance of MTB, surgical treatment, surgical specimen.

For citation: Suleimanov S.Z., Sinitsyn M.V., Golubenkov I.V., Parolina L.E., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Spectrum of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the operated patients based on testing of resected specimens of lung tissue. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 32–37. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-32-37>

Для корреспонденции:
Сулейманов Сармат Зелимханович
E-mail: sarmat_suleimanov@vk.com

Correspondence:
Sarmat Z. Suleimanov
Email: sarmat_suleimanov@vk.com

Введение

Туберкулез, вызванный лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза (МБТ), остается одной из сложных проблем здравоохранения во всем мире [4, 5]. В силу ряда причин далеко не у всех пациентов удается обнаружить МБТ в респираторном материале и провести определение их лекарственной чувствительности, как минимум, к изониазиду и/или рифампицину, в связи с чем определенное число пациентов может получать неадекватные схемы противотуберкулезной терапии [11].

Недостаточная эффективность химиотерапии определяет показания к выполнению операций у больных туберкулезом легких [1, 2, 3, 6]. Изучение операционного материала позволяет обнаружить МБТ или ДНК МБТ при отрицательных результатах детекции возбудителя в мокроте или бронхоальвеолярной жидкости, особенно часто у пациентов с ограниченным поражением легочной ткани без деструкции. Также имеются данные о различии у некоторых пациентов лекарственной устойчивости МБТ в респираторных образцах до начала химиотерапии и операционном материале легочной ткани [2, 8, 9, 12].

Проведение эффективного курса лечения туберкулеза напрямую зависит от результатов теста лекарственной чувствительности возбудителя и назначения соответствующего режима химиотерапии. Имеющиеся в литературе публикации об обнаружении МБТ (ДНК МБТ) в легочной ткани, удаленной во время операции, носят несистемный характер и основаны на небольшом числе наблюдений.

Цель исследования

Сравнить спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, полученных из респираторных и операционных образцов у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Дизайн исследования: нерандомизированное сплошное одноцентровое ретроспективное исследование.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, оперированные по поводу туберкулеза в период с 2018 по 2022 гг.;

- обнаружение лекарственно-устойчивых МБТ в респираторном материале и (или) в резецированном участке легкого.

Критерии невключения:

- Наличие ВИЧ-инфекции.

Всего включено 102 пациента, мужчин – 52 (51%), женщин – 50 (49%). Распределение по возрасту: 18-24 года – 12 пациентов; 25-44 года – 69; 45-59 лет – 19; 60-74 года – 2 пациента. Средний возраст пациентов $36 \pm 9,6$ лет. Оперированы по поводу туберкулемы легкого – 82 (80,4%) пациента, фиброзно-кавернозного туберкулеза – 17 (16,7%), кавернозного туберкулеза – 3 (2,9%). Виды операций: пневмонэктомий (все по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза) – 7 (6,9%), лобэктомий – 13 (12,7%; 12 – по поводу множественных туберкулем, 1 – по поводу кавернозного туберкулеза), сегментарных резекций – 17 (16,6%; все – по поводу туберкулем); комбинированных резекций – 22 (21,6%; 20 – по поводу туберкулем, 2 – по поводу кавернозного туберкулеза), бисегментарных резекций – 43 (42,2%; все по поводу туберкулем).

Пациенты прошли комплексное обследование до начала химиотерапии согласно актуальным на тот момент клиническим рекомендациям [7]. У всех пациентов были исследованы респираторные материалы (мокрота или аспират из бронхов/жидкость бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ), последовательно – в случае отрицательных результатов) для выявления МБТ.

Методы обнаружения *M. tuberculosis* в образцах включали: люминесцентную микроскопию, культуральный метод посева на жидкие питательные среды с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 с последующим определением лекарственной чувствительности, молекулярно-генетические исследования с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ДНК-стриповой технологии, что позволило определять фрагменты ДНК МБТ, характерные для лекарственной устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. У всех пациентов диагноз туберкулеза был подтвержден при гистологическом исследовании операционного материала. Полученные данные по видам лекарственной устойчивости МБТ в респираторном материале представлены в табл. 1.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics Base 27.0. Сравнительный анализ категориальных переменных был выполнен с применением критерия χ^2 (Пирсона) либо точного теста Фишера (ТТФ). Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым, также рассчитывалось отношение шансов (OR).

Результаты исследования

При сравнении вида и спектра ЛУ МБТ в биологических образцах парно (респираторный и операционный материалы от одного пациента) уста-

Таблица 1. Виды ЛУ МБТ в респираторных образцах пациентов с туберкулезом на момент поступления в стационар

Table 1. Types of MTB DR in respiratory samples of tuberculosis patients by the admission to hospital

Виды ЛУ МБТ	Число пациентов	
	абс.	%
ЛЧ не определена – не обнаружены МБТ	6	5,9
Лекарственно-чувствительные	15	14,7
Моно ЛУ	9	8,8
Поли ЛУ	12	11,7
МЛУ	60	58,9
преШЛУ	0	0
Всего	102	100

Примечание: моно-, поли-, множественная, преШирокая лекарственная устойчивость (мЛУ, пЛУ, МЛУ, преШЛУ) МБТ [7].

Note: mono-, poly-, multiple, extensively drug-resistant (mDR, pDR, MDR, preXDR) MTB [7].

новлено несовпадение в 47 (46,1%) случаях из 102. Идентичность парных данных по спектру ЛУ МБТ отмечена у 55/102 (53,9%) пациентов, при этом отмечена зависимость от клинической формы туберкулезного процесса: у 13 из 17 (76,5%) больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, и – только у 31 из 82 (37,8%) пациентов с туберкулемой ($p=0,024$ (ТТФ); OR=5,34; 95% ДИ: 1,49-19,1), при кавернозной форме сравнение не проводилось из-за малого числа наблюдений.

То есть, полученные результаты показали, что при распространенных деструктивных процессах совпадение спектра ЛУ МБТ в парных биологических образцах отмечалось статистически значимо чаще, чем при ограниченном туберкулезе.

Среди 47 пациентов, у которых в парных биологических образцах выявлено несовпадение вида и спектра ЛУ МБТ, у 21 (44,7%) устойчивость МБТ к ПТП была определена впервые только в операционном материале: из них МЛУ МБТ – у 14 (29,8%) пациентов (13 – с туберкулемами, 1 – с кавернозным туберкулезом), пре-ШЛУ МБТ – у 7 (14,9%), все с туберкулемами (табл. 2).

Таким образом, из 102 пациентов, включенных в исследование, несовпадения в парных исследованиях установлено у 47 пациентов, впервые устойчивость к ПТП определена при исследовании операционного материала у 21/102 (20,6%) пациента или у 21/47 (44,7%), включая 6/102 (5,9%), у которых МБТ не были обнаружены до операции, соответственно, не было данных о ЛУ МБТ. Еще у 26/102 (25,5%) или у 26/47 (55,3%) пациентов установлено расширение спектра ЛУ МБТ (рис. 1).

Таблица 2. Вид и спектр ЛУ МБТ из операционного материала у пациентов с установленной ранее ЛЧ МБТ в респираторном образце

Table 2. Type and spectrum of MTB DR isolated from surgical specimen in patients with previously diagnosed DR by testing of a respiratory sample

№ п/п	Вид ЛУ МБТ (количество ПТП)	Спектр ЛУ МБТ	Клиническая форма туберкулезного процесса
1	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
2	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
3	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
4	МЛУ (2)	HR	Кавернозный туберкулез
5	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
6	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
7	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
8	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
9	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
10	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
11	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
12	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
13	МЛУ (2)	HR	Туберкулема
14	преШЛУ (3)	HRLfx	Туберкулема
15	преШЛУ (3)	HRLfx	Туберкулема
16	преШЛУ (3)	HRLfx	Туберкулема
17	преШЛУ (3)	HRLfx	Туберкулема
18	преШЛУ (3)	HROfx	Туберкулема
19	преШЛУ (3)	HRLfx	Туберкулема
20	пре-ШЛУ (4)	HRELfx	Туберкулема
21	МЛУ (5)	HRESEto	Туберкулема

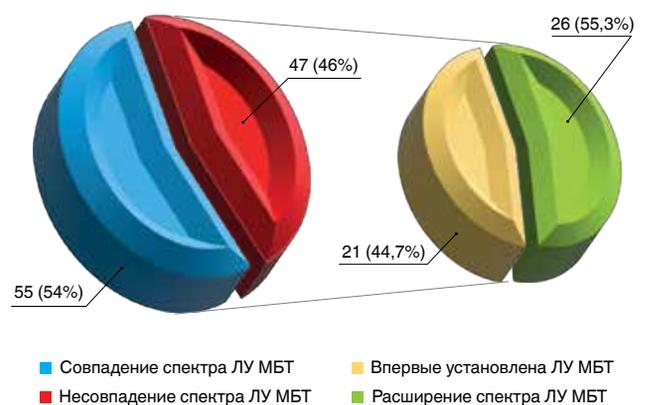


Рис. 1. Сравнение спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, выделенных из парных биологических образцов (n=102)

Fig. 1. Comparison of the spectrum of drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from paired biological samples (n=102)

Таблица 3. Анализ спектра ЛУ МБТ в операционном материале у пациентов с установленной ЛУ МБТ в респираторном образце (любым из рекомендованных методов)

Table 3. Analysis of the spectrum of DR in surgical specimen in patients with diagnosed DR in a respiratory sample (by any of the recommended methods)

№ п/п	ЛУ МБТ, в респираторном материале до операции	ЛУ МБТ в операционном материале	Расширение спектра ЛУ МБТ (дополнительное количество препаратов)
1	H	HR	+1 R
2	H	HRMfx	+2 RMfx
3	H	HRZAm	+3 RZAm
4	H	HR	+1 R
5	H	HR	+1 R
6	HE	HRE	+1 R
7	HE	HRE	+1 R
8	HES	HRES	+1 R
9	HR	HRE	+1 E
10	HR	HRS	+1 S
11	HRE	HRES	+1 S
12	HRES	HRESZ	+1 Z
13	HREZ	HREZLfxOfx	+2 LfxOfx
14	HS	HRESZKm	+4 REZKm
15	HS	HRS	+1 R
16	HS	HRS	+1 R
17	HS	HRS	+1 R
18	HSECs	HRESCs	+1 R
19	HSPAS	HRSPAS	+1 R
20	HZ	HRZ	+1 R
21	R	HR	+1 R
22	R	HR	+1 H
23	R	HR	+1 H
24	RES	HRESLfx	+2 HLfx
25	S	HRS	+2 HR
26	ZLfxOfx	HRZLfxOfx	+2 HR

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Km – канамицин, Am – амикацин, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Ofx – офлоксацин, Cs – циклосерин, PAS – парааминосалициловая кислота.

Note: H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, S – streptomycin, Km – kanamycin, Am – amikacin, Eto – ethionamide, Cm – capreomycin, Lfx – levofloxacin, Mfx – moxifloxacin, Ofx – ofloxacin, Cs – cycloserine, PAS – para-aminosalicylic acid.

Спектр ЛУ МБТ в операционном материале пациентов, у которых в респираторном образце уже была установлена ЛУ МБТ, представлены в табл. 3.

Исследование операционного материала позволило установить расширение спектра ЛУ МБТ: у 9/26 (34,6%) пациентов с моно ЛУ, у 12/26 (46,2%) с поли ЛУ и у 5/26 (19,2%) с МЛУ МБТ в респираторном образце. Это увеличило долю пациентов с МЛУ МБТ на 16/102 (15,7%) чел., с преШЛУ – на 3/102 (2,9%). Данные операционного материала изменили соотношение видов ЛУ МБТ: МБТ с лекарственной чувствительностью, моно- или поли- лекарственной устойчивостью обнаружены в операционном материале не были, увеличилось на 50% число пациентов с МЛУ МБТ с 60 до 90 чел., впервые выявлена преШЛУ у 12 пациентов (рис. 2).

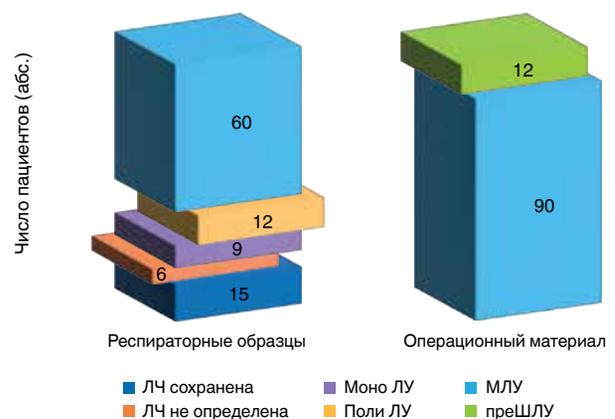


Рис. 2. Лекарственная устойчивость МБТ у пациентов с туберкулезом легких по данным респираторного и операционного материалов (абс. ч.)

Fig. 2. Drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis according to testing respiratory and surgical specimen (abs. number)

Таким образом, исследование операционного материала позволило установить, что среди оперированных пациентов уже не было случаев с ЛЧ МБТ, а также с моно-, поли ЛУ МБТ; к моменту операции все пациенты имели МЛУ или преШЛУ МБТ. Также путем исследования операционного материала удалось достичь 100% выявления у пациентов МБТ и определения спектра их лекарственной устойчивости.

Обсуждение

Определение спектра ЛУ МБТ в респираторном материале необходимо для формирования персонализированной схемы химиотерапии у пациентов с туберкулезом органов дыхания. После хирургического вмешательства сведения о ЛУ МБТ в операционном материале имеют важное значение для составления схемы химиотерапии в послеоперационном периоде [1, 2, 3, 8].

Совпадение спектра ЛУ МБТ чаще отмечалось при фиброзно-кавернозном туберкулезе – у 13 из

17 (76,4%), чем у пациентов с туберкулемами – у 31 из 82 (37,8%), $p=0,024$ (ТТФ); OR=5,34; 95% ДИ: 1,49-19,1. Несоответствие данных по виду и спектру лекарственной устойчивости МБТ респираторных образцов и операционного материала определено у 46,1% (47 из 102) пациентов.

Расширение спектра ЛУ МБТ отмечалось у 26/102 (25,4%) пациентов, у которых в респираторных образцах ранее были установлены различные виды ЛУ, а у 21/102 (20,6%) пациента ЛУ МБТ была выявлена впервые.

Причинами нарастания лекарственной устойчивости МБТ в образцах из операционного материала было проведение до операции курса химиотерапии по схеме, несоответствующей ЛУ МБТ, в том числе при отсутствии (недостаточном количестве) МБТ (ДНК МБТ) в респираторном материале [1, 7, 9, 11].

Таким образом, информативность операционного материала приближается к 100%, что обусловлено достаточным объемом образца полученного непосредственно из очага туберкулезного воспаления, в том числе в случаях, когда он окружен плотной капсулой (туберкулемы). При распро-

странном специфическом процессе с наличием деструктивных изменений в легочной ткани исследование респираторных образцов является приоритетным для обнаружения возбудителя и определения его лекарственной устойчивости и по эффективности не уступает операционному материалу [9, 7, 10, 11].

Заключение

При сравнении вида и спектра лекарственной устойчивости МБТ в респираторных образцах и операционном материале получено несовпадение у 47 из 102 (46%) пациентов, из них у 21 (20,6%) ЛУ установлена впервые – МЛУ МБТ у 14 пациентов (13,7%) и пре-ШЛУ МБТ – у 7 (6,8%). Расширение спектра ЛУ МБТ к различным противотуберкулезным препаратам, установленного по результатам исследования респираторных образцов, наблюдали у 26 (25,4%) человек. Изменение вида ЛУ МБТ по данным операционного материала сопровождалось увеличением МЛУ МБТ на 50% с 60 до 90 чел. и определением впервые преШЛУ – у 12 пациентов.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

The contribution of the authors: All authors made an equivalent contribution to this publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова К.В., Умпелева Т.В., Еремеева Н.И., Голубева Л.А., Ботева Т.Ю., Вахрушева Д.В. Лекарственная чувствительность и генотипическая принадлежность *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов легких больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 11-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17>
2. Бобровская К.В., Кравченко М.Л., Бердников Р.Б. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, выделенных от больных с туберкулемами легких на разных этапах лечения // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 107, № 2. – С. 50-53.
3. Бородулина Е.А., Рогожкин П.В., Олефирова А.С. и др. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, полученных из операционного материала у больных туберкулезом легких // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 6-10. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-6-10>
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>
5. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И., Васильева Т.П., Александрова О.Ю., Галоян А.С. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 78-88. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>
6. Исакова А.И., Носова Е.Ю., Гармаш Ю.Ю., Богданов К.А., Трусов В.Н., Сафонова С.Г. Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике туберкулеза при исследовании операционного материала // Диагностика и клиника туберкулеза. – 2018. – № 1. – С. 12-19.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» // Российское Общество Фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». – Москва, 2022.

REFERENCES

1. Belousova K.V., Umpeleva T.V., Eremeeva N.I., Golubeva L.A., Boteva T.Y., Vakhrusheva D.V. Drug susceptibility and genotype affinity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from surgical specimens of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 11-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17>
2. Bobrovskaya K.V., Kravchenko M.L., Berdnikov R.B. Drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis at different stages of treatment. *Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2013, vol. 107, no. 2, pp. 50-53. (In Russ.)
3. Borodulina E.A., Rogozhkin P.V., Olefirova A.S. et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* from surgical material taken from patients with pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy Alyans*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 6-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-6-10>
4. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>
5. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Rusakova L.I., Vasilyeva T.P., Aleksandrova O.Yu., Galoyan A.S. Global tuberculosis burden in Russia and the world as a public health problem (historical and analytical review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 78-88. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>
6. Isakova A.I., Nosova E.Yu., Garmash Yu.Yu., Bogdanov K.A., Trusov V.N., Safonova S.G. Modern molecular genetic technologies in the diagnosis of tuberculosis when testing surgical specimens. *Diagnostika i Klinika Tuberkuleza*, 2018, no. 1, pp. 12-19. (In Russ.)
7. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Russian Phthisiologists' Society, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists. Moscow, 2022

8. Некрасов Е.В., Трусов В.Н., Токаев Т.К., Семенов Г.И., Иванова Д.А., Журавлева М.М. Роль лабораторных методов исследования операционного материала в определении режимов противотуберкулезной терапии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 40-45.
9. Синицын М.В., Калинина Е.М., Белюцкий С.Е., и др. Лечение туберкулеза в современных условиях // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 8 – С. 86-94.
10. Скрягина Е.М. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с различными сроками амбулаторного и стационарного этапов лечения // Медицинский журнал. – 2022 – Т. 1, № 79 – С. 106-113.
11. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Uraksina M., Rogozhkin P, Eremenko E. Determination of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the operating material // Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences. – 2021. – Vol. 69, № 1. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.09>
8. Nekrasov E.V., Trusov V.N., Tokaev T.K., Semenov G.I., Ivanova D.A., Zhuravleva M.M. The role of laboratory examination of surgical material by different methods in determining the regimen of antituberculosis therapy. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2019, no. 2, pp. 40-45. (In Russ.)
9. Sinitsyn M.V., Kalinina E.M., Belilovsky S.E. et al. The treatment of tuberculosis under current conditions. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 8, pp. 86-94. (In Russ.)
10. Skryagina E.M. The effectiveness of tuberculosis treatment in patients with different terms of outpatient and inpatient stages of treatment. *Meditsinskiy Journal*, 2022, vol. 1, no. 79, pp. 106-113. (In Russ.)
11. Global tuberculosis report, 2024. Geneva, World Health Organization, 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Uraksina M., Rogozhkin P, Eremenko E. Determination of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the operating material. Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. *Medical Sciences*, 2021, vol. 69, no. 1. <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.09>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 631-15-15

Сулейманов Сармат Зелимханович
Аспирант
E-mail: sarmat_suleimanov@vk.com

Синицын Михаил Валерьевич
Д. м. н., заместитель главного врача по хирургии, профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: msinitsyn@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8951-521>

Голубенков Илья Вадимович
Врач-анестезиолог,
заведующий отделением ОАРИТ
E-mail: i-golubenkov2012@yandex.ru

Паролина Любовь Евгеньевна
Д. м. н., профессор, руководитель Центра образования, профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

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
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

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
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15*

Sarmat Z. Suleimanov
Post-Graduate Student
Email: sarmat_suleimanov@vk.com

Mikhail V. Sinitsyn
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Surgery, Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Email: msinitsyn@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8951-521>

Ilya V. Golubenkov
Anesthesiologist and Emergency Physician,
Head of Emergency Care Department
Email: i-golubenkov2012@yandex.ru

Lyubov E. Parolina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Education Center, Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department of Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

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
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>



Об улучшении показателей химиотерапии у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в результате внедрения методов определения лекарственной устойчивости возбудителя

К.М. МУКАНБАЕВ¹, А.А. ТУРКМЕНОВ², А.А. ТОКТОГОНОВА¹, М.Д. КОЖОМКУЛОВ¹, ЧОЙ ЕН ДЖУН³

¹ Национальный центр фтизиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

³ Роэль Метрополитен Университет, г. Бишкек, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность химиотерапии у пациентов с внелегочным туберкулезом (ВЛТ) после внедрения молекулярно-генетических и фенотипических экспресс-методов диагностики лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы. За период с 2018 по 2021 гг. проанализированы учетно-отчетные формы по туберкулезу (ТБ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ) (ТБ 06, таблица 3б: «Результаты тестирования лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда»), утвержденные Министерством здравоохранения Кыргызской Республики (КР) в 2014 г. В этот период для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) начали применяться молекулярно-генетические тесты (GeneXpert/MTB-Rif, LPA, MTBDRsl), а также продолжилось использование фенотипических исследований (посевы на жидкие (MGIT 960) среды и плотные среды (Левенштейна-Йенсена (LJ))).

Результаты. В КР за 4 года (2018–2021 гг.) наблюдался рост доли штаммов МБТ с чувствительностью к противотуберкулезным препаратам с 44,0% в 2018 г. до 58,9% в 2021 г. Среди штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью увеличилась доля изониазид-устойчивых – с 18,9% до 28,7%. В 2020 и 2021 гг. эффективность лечения пациентов ВЛТ с лекарственной чувствительностью МБТ составила 84,8 и 83,9% соответственно и приблизилась к целевым показателям Национальной программы КР по борьбе с туберкулезом – 85%. Показатель эффективности лечения пациентов с ЛУ ВЛТ в городе Бишкек за 2018 г. был близок к целевому показателю Национальной программы (75%) и составил 73,5%, а в 2019 г. превысил его, достигнув 82,4%.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, лекарственная устойчивость, диагностика лекарственной устойчивости МБТ, химиотерапия туберкулеза.

Для цитирования: Муқанбаев К.М., Туркменов А.А., Токтогонова А.А., Кожомкулов М.Д., Чой Е.Д. Об улучшении показателей химиотерапии у пациентов с лекарственно- устойчивым туберкулезом в результате внедрения методов определения лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 38–43. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-38-43>

On Improving Chemotherapy Outcomes in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis as a Result of Introduction of Drug Susceptibility Testing

К.М. МУКАНБАЕВ¹, А.А. ТУРКМЕНОВ², А.А. ТОКТОГОНОВА¹, М.Д. КОЖОМКУЛОВ¹, ЧОЙ ЕН ДЖУН³

¹ National Phthisiology Center, Bishkek, the Kyrgyz Republic

² Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, the Kyrgyz Republic

³ Royal Metropolitan University, Bishkek, the Kyrgyz Republic

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of chemotherapy in patients with extrapulmonary tuberculosis (EPTB) after introduction of molecular genetic and phenotypic rapid methods for drug susceptibility testing.

Subjects and Methods. From 2018 to 2021, epidemiological surveillance forms for drug-resistant tuberculosis (DR TB) (TB 06, Table 3b for Results of Drug Susceptibility Testing to First- and Second-Line Drugs) were analyzed. Those forms were approved by the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (KR) in 2014. During this period, molecular genetic tests (GeneXpert/MTB-Rif, LPA, MTBDRsl) began to be used for testing drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), while the use of phenotypic tests (cultures on liquid (MGIT 960) media and solid media (Levenshtein-Jensen (LJ))) continued.

Results. In the Kyrgyz Republic, over 4 years (2018 - 2021), the proportion of MTB strains sensitive to anti-tuberculosis drugs was growing from 44.0% in 2018 to 58.9% in 2021. Among the drug-resistant MTB strains, the proportion of isoniazid-resistant ones increased from 18.9% to 28.7%. In 2020 and 2021, the treatment effectiveness of patients with drug-susceptible extrapulmonary

tuberculosis made 84.8 and 83.9%, respectively, and almost reached the target rate of 85% of the National Tuberculosis Control Program of the Kyrgyz Republic. In Bishkek in 2018, the treatment effectiveness in patients with DR extrapulmonary tuberculosis was close to the target of the National Program (75%) and amounted to 73.5%, and in 2019 it exceeded the target rate and reached 82.4%.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, drug resistance, diagnosis of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, anti-tuberculosis chemotherapy.

For citation: Mukanbaev K.M., Turkmenov A.A., Toktogonova A.A., Kozhomkulov M.D., Choi E.J. On improving chemotherapy outcomes in patients with drug-resistant tuberculosis as a result of introduction of drug susceptibility testing. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 38–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-38-43>

Для корреспонденции:

Муканбаев Касымбек Муканбаевич
E-mail: kasymbekm@list.ru

Correspondence:

Kasymbek M. Mukanbaev
Email: kasymbekm@list.ru

Введение

Проблема диагностики и лечения внелегочного туберкулеза (ВЛТ) сохраняет свою актуальность: на долю ВЛТ по разным данным приходится от 5 до 45% от ежегодного числа новых случаев туберкулеза [8]. При этом, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире наблюдается недостаточный охват методами выявления лекарственной устойчивости туберкулеза (ЛУ ТБ). Эффективность лечения составляет 64% для туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и 58% – для туберкулеза с пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ) [3, 10].

Проблема определения ЛУ имеет практический интерес для Кыргызской Республики (КР), в которой, согласно электронной базе данных Национальной референс-лаборатории Национального центра фтизиатрии Кыргызской Республики (НЦФ КР), в 2022 г. доля МЛУ ТБ составила 61,4% [2].

Цель исследования

Оценить эффективность химиотерапии у пациентов с туберкулезом, включая внелегочный туберкулез, после внедрения молекулярно-генетических и фенотипических методов диагностики лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы исследования

За период с 2018 по 2021 гг. проанализированы учетно-отчетные формы по туберкулезу (ТБ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ) (ТБ 06, таблица 3б: «Результаты тестирования лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда»), утвержденные Министерством здравоохранения Кыргызской Республики в 2014 г. Для определения лекарственной чувствительности МБТ применялись молекулярно-генетические тесты (GeneXpert/MTB-Rif, LPA MTBDRsl), а также

фенотипические исследования (посевы на жидкие среды (MGIT 960) и плотные среды (Левенштейна-Йенсена (LJ)). Для исследования использовались биологические жидкости – биопсийные или резекционные материалы.

Статистический анализ проводился методами вариационной статистики с использованием прикладного пакета Statistics 6.0 (Statsoft Inc., США). Для выяснения статистической значимости различия проводили тест хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В Кыргызской Республике анализ за 3 года (с 2019 по 2021 гг.) показал следующее: в 2019 г. среди 1418 зарегистрированных больных ВЛТ новые случаи (НС) ТБ составили 1260 (88,9%) пациентов, рецидивы (Р) туберкулеза – 85 (5,9%), случаи ранее леченного (РЛ) ТБ – 73 (5,1%). В последующие 2 года соотношение не изменилось. Случай регистрировался как Р, если у больного был выявлен ТБ с бактериовыделением, он получил лечение и считался излеченным или успешно завершившим лечение; случай регистрировался как РЛ, если больной туберкулезом ранее получал лечение не менее 1 месяца.

В 2019 г. у 961/1418 (67,8%) больных ВЛТ были выполнены культуральные исследования патологического материала. Тогда было установлено, что охват методом посева зависел от количества эпизодов лечения. По мере увеличения эпизодов лечения охват методом посева уменьшался с 68,9% у больных с НС до 57,5% у РЛ. При этом результативность культуральных исследований увеличилась с 45,7% при НС до 76,2% при РЛ. В 2020 и 2021 гг. охват методом посева у РЛ составлял 61,5% и 69,1%, а при Р – 55,0%. При этом показатель бактериологического подтверждения ТБ за 3 года имел тенденцию к снижению с 47,6% (2019 г.) до 31,1% (2021 г.). При анализе результатов на ле-

карстенную чувствительность возбудителя за 2019 г. выявлено, что штаммы с лекарственной чувствительностью составляли 40,0%, с первичной ЛУ к изониазиду (Н) – 22,6%, с МЛУ – 17,9%, с ШЛУ – 14,0%, на иное приходилось 5,5%. К 2021 г. доля штаммов с ЛЧ увеличилась до 53,9%. Однако наблюдалось увеличение частоты МЛУ МБТ с 17,9% в 2019 г. до 26,5% в 2021 г. Также установлено прямое влияние количества эпизодов лечения на рост частоты выявления МЛУ МБТ (с 14% при НС ТБ до 54,6% у РЛ в 2019 г., с 24,1% до 41,2% – в 2020 г. и с 20,7% до 47,6% – в 2021 г. соответственно). Таким образом, по результатам исследования 950 положительных на МБТ проб у 3389 больных с ВЛТ за 3 года (2019-2021 гг.) установлен рост частоты штаммов МБТ с чувствительностью к ПТП с 40,0% в 2019 г. до 53,9% в 2021 г. Среди ЛУ штаммов МБТ за указанный период преобладали виды с МЛУ и Н-устойчивостью (МЛУ МБТ – 17,9% в 2019 г. и 26,5% в 2021 г., а МБТ с Н-устойчивостью – 22,6% и 11,2% соответственно).

Нами проведен анализ результатов лечения 9574 больных ТБ с чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда (ПТП 1р), зарегистрированных в КР за период с 2019 по 2020 гг. Из них 2064 (21,6%) составили больные ВЛТ и 7510 (78,4%) – больные легочным туберкулезом (ЛТБ).

В 2019 г. в когорту вошли 5718 больных, из них – 1257 (22,0%) больных с ВЛТ и 4461 (78,0%) больных ЛТБ. Частота «новых случаев» при ВЛТ составила 1134 (90,1%), а при ЛТБ – 3154 (70,7%); «рецидивов» – 71 (5,6%) и 733 (16,4%) соответственно; среди «ранее леченных» – 52 (4,1%) и 574 (12,9%) соответственно. Исход «лечение завершено» был у 1060 (84,3%) пациентов с ВЛТ и у 3446 (77,2%) пациентов с ЛТБ. «Неэффективное лечение» было в 18 (1,4%) случаях среди больных ВЛТ и в 108 (2,4%) случаях среди больных ЛТБ, «умерло» 55 (4,4%) и 312 (7,0%) больных соответственно, «потерины для наблюдения» – 115 (9,1%) и 564 (12,6%) больных соответственно.

В 2020 г. количество случаев ТБ по сравнению с 2019 г. снизилось до 3856 больных (807 больных с ВЛТ и 3049 – с ЛТБ), среди них «новые случаи» – у 717 (88,8%) и у 2022 (72,2%) соответственно, «рецидивы» – у 52 (6,4%) и у 485 (15,9%), «ранее леченные» – у 38 (4,7%) и у 362 (11,9%) соответственно. Исход «лечение завершено» оставался на уровне предыдущего года при ВЛТ (672 (83,3%) пациента), а при ЛТБ регистрировался чаще (2449 (80,3%) пациента). Как при ВЛТ, так и при ЛТБ увеличилась доля «неэффективного лечения» (с 1,4% до 2,5% ($n=20$) и с 2,4% до 2,9% ($n=87$) соответственно) и «умерло» (с 4,4% до 6,4% ($n=52$) и с 7,0% до 7,8% ($n=240$) соответственно). При этом доля исходов «потерины для наблюдения» уменьшилась как при ВЛТ (с 9,4% до 6,8% ($n=55$)), так и при ЛТБ (с 12,6% до 8,6% ($n=261$)). Показатель «лечение завершено»

у пациентов с ВЛТ сохранился на прежнем уровне 83,3%, а при ЛТБ повысился до 80,3%.

Таким образом, успешность лечения пациентов с ВЛТ приблизилась к целевому показателю Национальной программы – 85%, составив 84,3% и 83,3%. За анализируемые 2 года доля исходов «неэффективное лечение», «умерло», «потерины для наблюдения» также уменьшилась.

В связи с тем, что в КР сведения о результатах лечения больных ВЛТ с МЛУ возбудителя учитываются в числе общего количества больных ТБ, был проведен анализ эффективности лечения пациентов ЛУ туберкулезом (ЛУ ТБ) за 2018 и 2019 гг. по данным Центра борьбы с туберкулезом г. Бишкек (ГЦБТ). В 2018 г. из 237 больных данной когорты было 26 (11,0%) пациентов с ВЛТ, а 211 (89,0%) – с ЛТБ. Завершили лечение 67,5% (излечение наступило в 124 (52,3%) случаях), умерло 23 (9,7%) пациента, потерины для наблюдения 54 (22,8%) пациента. В 2019 г. число случаев ЛУ ТБ по сравнению с 2018 г. снизилось до 217 больных за счет уменьшения числа ЛТБ ($n=190$; 87,6%), а число ВЛТ составило ($n=27$; 12,4%). Доля исхода «потерины для наблюдения» статистически значимо уменьшилась с 22,8% до 15,2%, $p=0,041$. Показатель «успешно завершили лечение» повысился с 67,5% до 80,6%, $p<0,001$. Установлено, что пациенты с ЛУ ВЛТ имеют тенденцию к более высоким показателям исхода «успешно завершили лечение» по сравнению с ЛТБ (73,1% против 66,8% в 2018 г. и 81,5% против 80,5% в 2019 г.), а также имеют более низкий показатель летальности (3,8% против 10,4% в 2018 г. и 3,7% против 4,2% в 2019 г.). Таким образом, показатель «успешное завершение лечения» пациентов с ЛУ ВЛТ в 2018 г. был близок (73,1%) к целевому показателю Национальной программы (75%), а в 2019 г. превысил данный показатель и составил 81,5%. За 2018-2019 гг. доля исходов «умерли» и «потерины для наблюдения» уменьшилась.

Результаты исследования и обсуждение

Согласно данным литературы, современные экспресс-методы диагностики туберкулеза обладают более высокой чувствительностью и специфичностью, что способствует и увеличению числа случаев обнаружения ЛУ ТБ. Чувствительность теста MTBDRplus версии 2.0 (Hain Lifescience, Германия) для выявления ЛУ к Н составила 94,3% (95% ДИ: 80,4-99,4) среди штаммов МЛУ ТБ ($p=0,04$), а специфичность – 100% (95% ДИ: 89,6-100) [7]. Чувствительность и специфичность определения ТЛЧ с использованием ВАСТЕС MGIT 960 для изониазида составили 92% и 93%, а для рифампицина – 95% и 96%, соответственно [10].

Широкому применению современных диагностических тест-систем в странах с низким уровнем дохода препятствует их высокая стоимость. Так, Muniyandi M. и соавт. было проведено сравнение

10 тестов, применяемых для диагностики туберкулеза (включая посеы на жидкие и твердые среды), в котором показано, что молекулярно-генетические тесты LPA и GeneXpert МТВ/RIF имели самую высокую стоимость [9]. Несмотря на это, применение данных тестов продолжает расширяться, так, в Республике Узбекистан число используемых установок GeneXpert МТВ/RIF было увеличено с 6 до 67, а число проводимых ежегодно тестов – с 5574 в 2012 г. до 107330 тестов в 2019 г. Число установок для проведения LPA было увеличено с 2 до 13; а количество LPA тестов с определением ЛУ к препаратам первого ряда – с 2582 в 2012 г. до 6607 в 2019 г.. Число LPA тестов с определением ЛУ к препаратам второго ряда – с 1435 в 2016 г. до 6815 в 2019 г. [11].

В Республике Таджикистан применение экспресс-метода GeneXpert МТВ/RIF позволило выявлять до 900 случаев ЛУ туберкулеза за год (в 2019 г.), что увеличило долю успешно пролеченных пациентов с 72,5% до 80,6% [1]. Аналогичная тенденция наблюдалась и по данным настоящего исследования: после внедрения современных методов диагностики лекарственной устойчивости возбудителя эффективность лечения ЛУ ВЛТ увеличилась до 73,1% в 2018 г. и до 81,5% в 2019 г., превысив целевые показатели национальной программы по борьбе с туберкулезом.

При этом, согласно данным ряда исследований, применение GeneXpert МТВ/RIF не приводит

к статистически значимым отличиям в показателях эффективности лечения, так как содержит информацию лишь по рифампицину, что недостаточно для излечения туберкулеза [4, 5, 6].

Выводы

Данное исследование показало в КР рост числа случаев туберкулеза, вызванных МБТ с чувствительностью к противотуберкулезным препаратам ПТП 1 ряда с 44,0% в 2018 г. до 58,9% в 2021 г. Среди штаммов МБТ с ЛУ превалирует МЛУ и изониазид–устойчивость (18,9% и 28,7%). В 2020 и 2021 гг. показатель эффективности лечения пациентов ВЛТ с чувствительностью МБТ к ПТП 1 ряда был 84,8 и 83,9%, то есть, близок к целевому показателю 85% Национальной программы по борьбе с ТБ КР. В 2019 г. в городе Бишкек эффективность лечения ТБ превысила национальный показатель и составила 82,4%.

Заключение

Применение экспресс-методов диагностики LPA MTBDRsl, Xpert/MTB-Rif, ВАСТЕС MGIT 960 способствует улучшению показателей эффективности лечения среди пациентов с ЛУ ВЛТ. Следует увеличивать доступность таких тестов в странах с неблагоприятной эпидемической ситуацией.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобоходжаев О.И., Сиродждинова У.Ю., Нуров Р.М., Пирмахмадзода Б.П., Абдурахимов А.А., Сайдалиев С.М., Бобоходжаев Ф.О., Махмудов М.О. Закономерности эпидемического процесса и эффективность лечения больных туберкулезом с разными спектрами лекарственной устойчивости в Республике Таджикистан // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 73-79. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79>
2. Кожомкулов М.Д. Распространенность различных профилей резистентности возбудителя туберкулеза у пациентов внегочечными формами туберкулеза // Здравоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 2. – С. 47-51.
3. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Распространенность и спектр мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину, у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 28-33. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33>
4. Ershova J.V., Volchenkov G.V., Somova T.R., Kuznetsova T.A., Kaunetis N.V., Kaminski D., Demikhova O.V., Chernousova L.N., Vasilyeva I.A., Kerr E.M., Cegielski J.P., Kurbatova E.V. Impact of GeneXpert MTB/RIF* on treatment initiation and outcomes of RIF-resistant and RIF-susceptible TB patients in Vladimir TB dispensary, Russia // BMC Infect Dis. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 543. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05243-9>
5. Evans D., Sineke T., Schnippel K., Berhanu R., Govathson C., Black A., Long L., Rosen S. Impact of Xpert MTB/RIF and decentralized care on linkage to care and drug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Johannesburg, South Africa // BMC Health Serv Res. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 973. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3762-x>

REFERENCES

1. Bobokhodzhaev O.I., Sirodzhidina U.Yu., Nurov R.M., Pirmakhmadzoda B.P., Abdurakhimov A.A., Saydaliev S.M., Bobokhodzhaev F.O., Makhmudov M.O. Epidemic patterns and effectiveness of treatment of tuberculosis patients with different drug resistance profiles in the Republic of Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 73-79. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-73-79>
2. Kozhomkulov M.D. The prevalence of various resistance profiles of the causative agent of tuberculosis in patients with extrapulmonary forms of tuberculosis. *Health Care of Kyrgyzstan*, 2022, no. 2, pp. 47-51. (In Russ.)
3. Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence and patterns of gene mutations associated with *M. tuberculosis* resistance to isoniazid and rifampicin in patients with different clinical manifestations of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 1, pp. 28-33. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33>
4. Ershova J.V., Volchenkov G.V., Somova T.R., Kuznetsova T.A., Kaunetis N.V., Kaminski D., Demikhova O.V., Chernousova L.N., Vasilyeva I.A., Kerr E.M., Cegielski J.P., Kurbatova E.V. Impact of GeneXpert MTB/RIF* on treatment initiation and outcomes of RIF-resistant and RIF-susceptible TB patients in Vladimir TB dispensary, Russia. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 543. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05243-9>
5. Evans D., Sineke T., Schnippel K., Berhanu R., Govathson C., Black A., Long L., Rosen S. Impact of Xpert MTB/RIF and decentralized care on linkage to care and drug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Johannesburg, South Africa. *BMC Health Serv. Res.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 973. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3762-x>

6. Li X., Deng Y., Wang J., Jing H., Shu W., Qin J., Pang Y., Ma X. Rapid Diagnosis Of Multidrug-Resistant Tuberculosis Impacts Expenditures Prior To Appropriate Treatment: A Performance And Diagnostic Cost Analysis // *Infect Drug Resist.* – 2019. – № 12. – P. 3549-3555. <https://doi.org/10.2147/IDR.S224518>
7. Moga S., Bobosha K., Fikadu D., Zerihun B., Diriba G., Amare M., Kempker R.R., Blumberg H.M., Abebe T. Diagnostic performance of the GenoType MTBDRplus VER 2.0 line probe assay for the detection of isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. e0284737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284737>
8. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis-Epidemiology, pathogenesis and clinical features // *Nat. Rev. Urol.* – 2019. – № 16. – P. 573-598.
9. Muniyandi M., Lavanya J., Karikalan N., Saravanan B., Senthil S., Selvaraju S., Mondal R. Estimating TB diagnostic costs incurred under the National Tuberculosis Elimination Programme: a costing study from Tamil Nadu, South India // *Int Health.* – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 536-544. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihaa105>
10. WHO, Global TB report, 2023.
11. Yuldashev S., Parpieva N., Alimov S., Turaev L., Safaev K., Dumchev K., Gadoev J., Korotych O., Harries A.D. Scaling Up Molecular Diagnostic Tests for Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan from 2012-2019: Are We on the Right Track? // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 9. – P. 4685. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094685>
6. Li X., Deng Y., Wang J., Jing H., Shu W., Qin J., Pang Y., Ma X. Rapid diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis impacts expenditures prior to appropriate treatment: a performance and diagnostic cost analysis. *Infect. Drug Resist.*, 2019, no. 12, pp. 3549-3555. <https://doi.org/10.2147/IDR.S224518>
7. Moga S., Bobosha K., Fikadu D., Zerihun B., Diriba G., Amare M., Kempker R.R., Blumberg H.M., Abebe T. Diagnostic performance of the GenoType MTBDRplus VER 2.0 line probe assay for the detection of isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia. *PLoS One*, 2023, vol. 18, no. 4, pp. e0284737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284737>
8. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis-epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat. Rev. Urol.*, 2019, no. 16, pp. 573-598.
9. Muniyandi M., Lavanya J., Karikalan N., Saravanan B., Senthil S., Selvaraju S., Mondal R. Estimating TB diagnostic costs incurred under the National Tuberculosis Elimination Programme: a costing study from Tamil Nadu, South India. *Int. Health*, 2021, vol. 13, no. 6, pp. 536-544. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihaa105>
10. WHO, Global TB report, 2023.
11. Yuldashev S., Parpieva N., Alimov S., Turaev L., Safaev K., Dumchev K., Gadoev J., Korotych O., Harries A.D. Scaling up molecular diagnostic tests for drug-resistant tuberculosis in Uzbekistan from 2012-2019: Are we on the right track? *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 9, pp. 4685. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094685>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР
720020, Кыргызская республика,
г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, д. 90-а
Тел.: + 996 (312) 51- 03-34

Муканбаев Касымбек Муканбаевич

Д. м. н., главный научный сотрудник
E-mail: kasymbekm@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4602-0416>

Токтогонова Атыркуль Акматбековна

Д. м. н., старший научный сотрудник,
заместитель директора по науке
E-mail: atyrkul7@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6419-1032>

Кожомкулов Медер Джумабаевич

Научный сотрудник
E-mail: meder1@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1180-017X>

Кыргызская государственная медицинская академия

им. И.К. Ахунбаева
720020, Кыргызская республика,
г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, д. 92
Тел.: + 996 (312) 54-04-95

Туркменов Алыбек Альбертович

К. м. н., доцент кафедры пропедевтической
хирургии
E-mail: alibek_turk@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6440-5395>
SPIN: 9699-5816

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Phthisiology Center,
Ministry of Health of the Kyrgyz Republic
90-a Akhunbaeva St., Bishkek,
the Kyrgyz Republic, 720020
Phone: + 996 (312) 51-03-34

Kasymbek M. Mukanbaev

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
Email: kasymbekm@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4602-0416>

Atyrkul A. Toktogonova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Deputy Director for Research
Email: atyrkul7@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6419-1032>

Meder D. Kozhomkulov

Researcher
Email: meder1@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1180-017X>

Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

92 Akhunbaeva St., Bishkek, the Kyrgyz Republic, 720020
Phone: + 996 (312) 54-04-95

Alybek A. Turkmenov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Propaedeutic
Surgery Department
Email: alibek_turk@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6440-5395>
SPIN: 9699-5816

*Рояль Метрополитен Университет
720010, Кыргызская республика,
г. Бишкек, ул. Московская, д. 172*

Чой Ён Джун

*Д. м. н., и. о. профессора кафедры морфологических
и фундаментальных дисциплин
<https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>
SPIN: 5969-3230*

*Royal Metropolitan University
172 Moskovskaya St., Bishkek,
the Kyrgyz Republic, 720010*

Choi En Jun

*Doctor of Medical Sciences, Acting Professor of Department
of Morphological and Fundamental Disciplines
<https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>
SPIN: 5969-3230*

Поступила 04.08.2024

Submitted as of 04.08.2024



Влияние активного выявления больных туберкулезом легких на эпидемическую опасность и исходы их лечения в крупном промышленном регионе (Кузбассе)

Т.В. ПЬЯНЗОВА¹, С.А. СТЕРЛИКОВ^{2,3}, В.Н. ЗИМИНА^{1,2}, К.В. СИБИЛЬ⁴, В.Г. КУДРИНА³, К.Б. КАРАБЧУКОВ¹, И.А. ВАСИЛЬЕВА^{2,5}

¹ ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

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

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

⁴ ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И.Ф. Копыловой», г. Кемерово, РФ

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффекты, связанные с активным выявлением больных туберкулезом легких взрослых (влияние на эпидемическую опасность и исходы лечения).

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных регистра больных туберкулезом Кемеровской области за 2014-2022 гг. Использованы методы описательной статистики, логистической регрессии и анализа выживаемости. Сравнивались группы пациентов с туберкулезом легких, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью.

Результаты: В исследование включены данные 17654 взрослых пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в Кемеровской области за период 2014-2022 гг. Из них 7657 были выявлены активно и 8892 – при обращении за медицинской помощью. У пациентов, выявленных активно, бактериовыделение методом бактериоскопии определялось в 25,0% случаев, при обращении – в 55,0%. Деструктивные изменения в легких наблюдались у 33,7% и 48,5% соответственно (OR = 0,54), фиброзно-кавернозный туберкулез в 0,5% и 5,1% соответственно (OR = 0,09). Зарегистрировано: успешное лечение у 73,9% пациентов, выявленных активно, и у 44,1% – при обращении. Активное выявление независимо от других факторов способствовало снижению риска неудач лечения (aOR=0,85; p=0,016), летального исхода (aOR=0,19; p<0,001) и потери для лечения (aOR=0,75; p<0,001).

Ключевые слова: туберкулез, активное выявление, эпидемическая опасность, бактериовыделение, летальность, продолжительность терапии, исходы лечения.

Для цитирования: Пьянзова Т.В., Стерликов С.А., Зиминова В.Н., Сибиль К.В., Кудрина В.Г., Карабчуков К.Б., Васильева И.А. Влияние активного выявления больных туберкулезом легких на эпидемическую опасность и исходы их лечения в крупном промышленном регионе (Кузбассе) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 44–51. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-44-51>

The Impact of Active Case-Finding of Pulmonary Tuberculosis on the Epidemic Risk and Treatment Outcomes in a Big Industrial Region (Kuzbass)

T.V. PYANZOVA¹, S.A. STERLIKOV^{2,3}, V.N. ZIMINA^{1,2}, K.V. SIBIL⁴, V.G. KUDRINA³, K.B. KARABCHUKOV¹, I.A. VASILYEVA^{2,5}

¹ Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health, Kemerovo, Russia

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

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

⁴ I.F. Kopylova Kuzbass Clinical Phthisiopulmonary Medical Center, Kemerovo, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study effects associated with active case-finding of pulmonary tuberculosis patients among adult population (the impact on the epidemiological risk and treatment outcomes).

Subjects and Methods: Data from the register of tuberculosis patients in Kemerovo Region for 2014-2022 were retrospectively analyzed. Methods of descriptive statistics, logistic regression and survival analysis were used the access the data. The authors compared two groups of pulmonary tuberculosis patients, those were detected by active case-finding and those detected when seeking medical care.

Results: The study included data from 17,654 adult new pulmonary tuberculosis patients registered in Kemerovo Region from 2014 to 2022. Of them, 7,657 were detected through active case-finding and 8,892 were identified when seeking medical care. In the patients detected actively, 25.0% of cases had a positive result of sputum smear, while this rate made 55.0% of cases among those detected by self-referral. Destructive changes in the lungs were observed in 33.7% and 48.5%, respectively (OR = 0.54), fibrous cavernous tuberculosis in 0.5% and 5.1%, respectively (OR = 0.09). The following treatment outcomes were reported: successful treatment was reported in 73.9% of patients detected actively and in 44.1% of those detected by self-referral. Active case-finding, independent of other factors, contributed to the reduction of risks of treatment failure (aOR=0.85; $p=0.016$), death (aOR=0.19; $p<0.001$), and loss to follow-up (aOR=0.75; $p<0.001$).

Key words: tuberculosis, active detection, epidemic threat, bacterial excretion, mortality, duration of therapy, treatment outcomes.

For citation: Pyanzova T.V., Sterlikov S.A., Zimina V.N., Sibil K.V., Kudrina V.G., Karabchukov K.B., Vasilyeva I.A. The impact of active case-finding of pulmonary tuberculosis on the epidemic risk and treatment outcomes in a big industrial region (Kuzbass). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 44–51. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-44-51>

Для корреспонденции:
Зими́на Вера Николаевна
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Correspondence:
Vera N. Zimina
Email: vera-zim@yandex.ru

Введение

В 2023 г. туберкулез (ТБ) снова стал основной причиной смерти от одного инфекционного агента [2]. Всего в 2023 г. было зарегистрировано 8,2 млн новых случаев ТБ. Глобальные темпы снижения заболеваемости (всего 8,3% с 2015 г.) недостаточны для достижения цели ВОЗ к 2030 г.: уменьшение на 90% случаев смертей от туберкулеза и снижение на 80% заболеваемости ТБ по сравнению с 2015 г. [16]. Столь низкие темпы снижения заболеваемости обусловлены несколькими ключевыми факторами: недостаточное финансирование программ по борьбе с туберкулезом; рост заболеваемости ТБ после пандемии COVID-19; неравномерный прогресс достижения целей в разных регионах ВОЗ – успехи в Африке (снижение заболеваемости на 24%) и Европе (снижение заболеваемости на 27%), но при этом отставание других регионов [2].

В Российской Федерации отмечается беспрецедентный тренд по снижению заболеваемости туберкулезом и смертности от него. Так, в 2023 г. уровень заболеваемости ТБ составил 29,6 на 100 тыс. населения. За период с 2015 по 2024 гг. заболеваемость туберкулезом снизилась вдвое, а смертность от ТБ – втрое [4, 6].

Исторический опыт борьбы с туберкулезом демонстрирует успехи подхода, включающего активное выявление случаев заболевания. В 1930-1950-х гг. в США, Канаде и других развитых странах массовая рентгенография с использованием мобильных установок (на судах, поездах и самолетах) позволила добиться значительных успехов [9, 12, 14, 15]. На Аляске это привело к резкому снижению смертности – с 655 до 116 случаев на 100 тыс. населения. В период с 1945 по 1948 год Служба общественного здравоохранения США (USPHS) обследовала более 6 миллионов человек в 21 населенном пункте,

выявив 90% ранее неизвестных случаев туберкулеза. При этом большинство из них было установлено на ранних стадиях заболевания, что способствовало значительному снижению смертности в последующие 2-3 года [11, 12].

Однако данный метод оказался очень затратным даже для развитых стран и практически недоступным для развивающихся стран из-за высокой стоимости и недостаточной инфраструктуры. Это стало основным доводом в решении по демонтажу системы активного выявления туберкулеза с использованием лучевых методов. Восьмой отчет Комитета экспертов ВОЗ по туберкулезу в 1964 г. пришел к выводу, что массовая рентгенография показана только в том случае, если позволяют финансовые ресурсы [1].

В России активное выявление туберкулеза органов дыхания у взрослого населения более полувека осуществляется флюорографическим методом (ФЛГ). В настоящее время в Российской Федерации, согласно приказу Минздрава № 124н от 21.03.2017, флюорография органов грудной клетки остается основным скрининговым методом для всего взрослого населения и подростков. Однако из-за высоких затрат в последние годы актуальным является вопрос перехода на его дифференцированное применение среди категорий населения с повышенным риском заболевания туберкулезом [3].

Таким образом, изучение эффективности/затратности/вторичных выгод активного выявления случаев туберкулеза не теряет своей актуальности и имеет существенное значение для выбора стратегии борьбы с туберкулезом.

Цель исследования

Изучить эффекты, связанные с активным выявлением больных туберкулезом легких взрослых

(влияние на эпидемическую опасность выявленных пациентов и исходы их лечения).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе медицинских организаций Кемеровской области. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Кемеровской области, расположенной в Сибирском федеральном округе, характеризуется интенсивностью и тенденцией к улучшению (показатель заболеваемости туберкулезом в период набора материала – 2014-2022 гг. – снизился в 1,4 раза: с 108,6 до 77,1 на 100 тыс. населения; распространенности – в 5 раз: с 39,1 до 7,8 на 100 тыс. населения) [4, 5]. Охват населения всеми видами профилактических осмотров на туберкулез имел общероссийский тренд на спад в 2020 г. с последующим постепенным увеличением и к 2022 г. достиг 82,4 на 100 среднегодовых жителей. Охват флюорографическим обследованием населения 15 лет и старше в 2022 г. составил 63,5 на 100 среднегодовых лиц в возрасте 15 лет и старше; доля больных туберкулезом, выявленных активно (при профилактических осмотрах), составила 49,9% от числа всех выявленных в 2022 году [5]. Кемеровская область на протяжении ряда лет имеет одни из самых высоких показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, что влияет на процессы выявления, диагностики и лечения туберкулеза в регионе. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией (болезнью, вызванной ВИЧ и бес-

симптомным ВИЧ-статусом) в 2022 г. составила 87,1, а распространенность – 1494,9 на 100 тыс. населения (в целом по России – 38,2 и 586,3 на 100 тыс. населения соответственно) [7]. Доля ВИЧ-положительных среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом в 2022 г. составила 49,6%, что в 2 раза выше общероссийского показателя (25,1%) [6].

Источником информации для проведения исследования была полицевая база данных. Сведения выгружались из компьютерной базы «Мониторинг», разработанной совместно специалистами Кемеровского областного медицинского информационного центра и ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой». На основании сведений из этой базы составлялись в том числе формы федерального и отраслевого статистического наблюдения.

Настоящее исследование включало в себя продольные исследования с разными дизайнами: на первом этапе (изучение эпидемических эффектов активного выявления туберкулеза) – исследование случай-контроль; на втором этапе – ретроспективное когортное исследование. На каждом этапе было рассмотрено разное, однако последовательно формируемое число пациентов.

Критерии включения в исследование: впервые выявленные больные туберкулезом легких (включая туберкулез нескольких локализаций с поражением легочной ткани) в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированные в 2014-2022 гг.

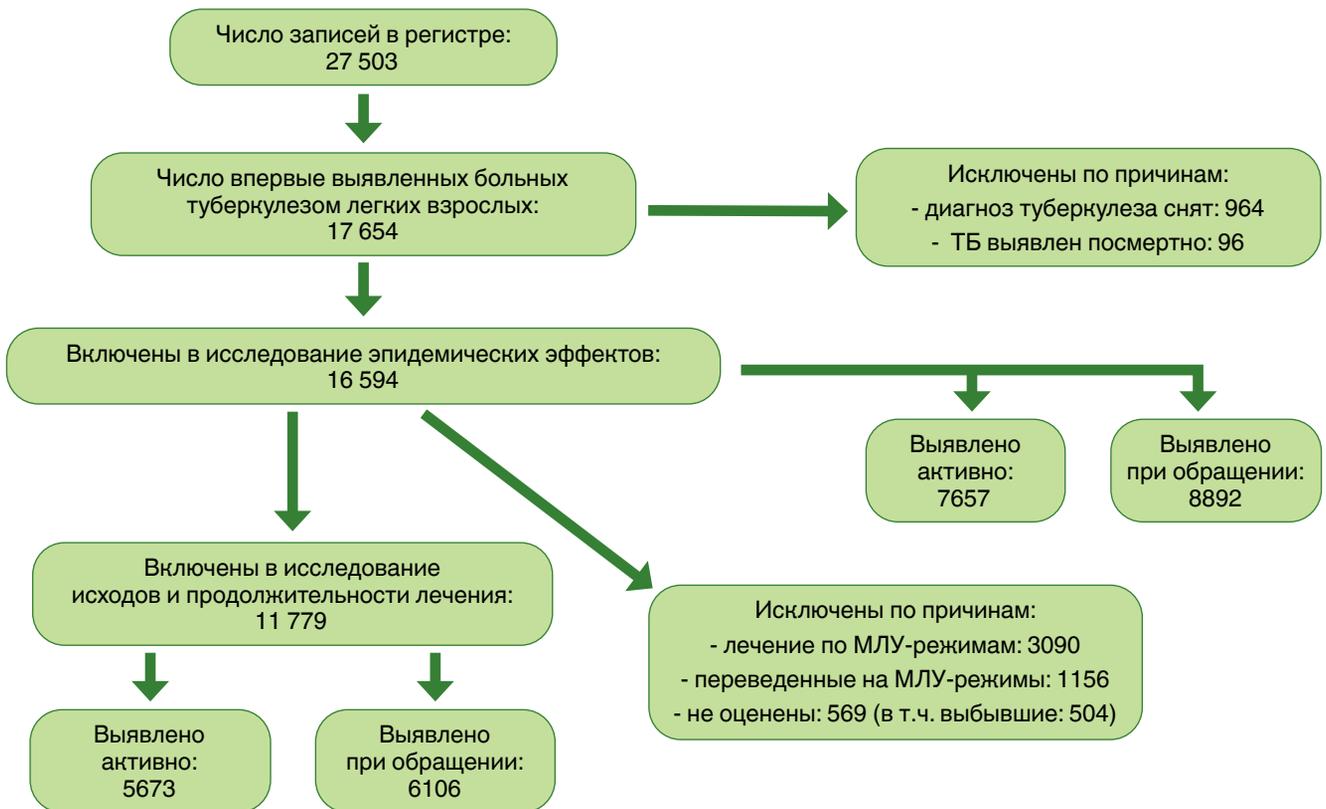


Рис. 1. Схема формирования выборки пациентов для проведения исследования

Fig. 1. The chart illustrating the enrolment of patients in the study

Критерии исключения:

- для первого этапа снят диагноз туберкулеза, смертное выявление туберкулеза;
- для второго этапа – регистрация для лечения на МЛУ-режимы (либо перевод на них), отсутствие данных для оценки результатов, в том числе – по причине выбытия пациента в другие субъекты или ведомства (рис. 1).

В ходе статистической обработки данных рассчитывали экстенсивные показатели, отношение шансов (OR), в том числе – скорректированное в ходе логистической регрессии (aOR).

Исходы курса химиотерапии туберкулеза оценивали в соответствии с максимальным приближением к дефинициям ВОЗ 2013 г., которые были актуальными на протяжении большей части периода регистрации когорты [13]. Лечение считали успешным при регистрации исходов «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией», «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом», «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически». Неудачу лечения регистрировали в случае исходов «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией», «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный посевом», «неэффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически». Исход «умер» регистрировали как в случае смерти пациента в ходе курса химиотерапии от туберкулеза, так и от любых других причин. Исход «потерян для лечения» регистрировали в случае исхода «прервал курс химиотерапии».

В ходе ретроспективного когортного исследования рассчитывали критерий χ^2 для таблицы исходов 2x4, а затем проводили многофакторный анализ влияния активного выявления больных туберкулезом на каждый из исходов с использованием логистической регрессии и расчетом aOR как меры влияния искомого (активное выявление) и вмешивающихся факторов на каждый из исходов путем его сравнения с успешным лечением. Так, при изучении влияния активного выявления на неудачи лечения

в логистический регрессионный анализ включили 6889 пациентов с успешным лечением и 1128 пациентов с неудачей лечения; при изучении влияния активного выявления на вероятность летального исхода (от туберкулеза или иных причин; учитывая высокую заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции, их разделение не имело смысла) в анализ включили 6889 пациентов с успешным лечением и 2798 пациентов с летальным исходом; при изучении влияния активного выявления на вероятность потери для лечения в анализ включили 6889 пациентов с успешным лечением и 964 пациента, потерянных для лечения.

Результаты и обсуждение.

Нами была проанализирована у больных частота массивного бактериовыделения (по методу бактериоскопии мокроты) для сравнения видов выявления туберкулеза (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у впервые выявленных больных туберкулезом определялось массивное бактериовыделение (бактериоскопия мокроты) лишь у 25% при активном выявлении и уже у 55% – при выявлении при обращении за медицинской помощью; отношение шансов (OR) выявления массивного бактериовыделения, определяемого методом бактериоскопии, у больных, выявленных активно, к больным, выявленным при обращении за медицинской помощью, составило 0,45; $p < 0,001$.

Частота бактериовыделения (бактериоскопия и культуральный методы) составила: среди больных, выявленных активно, 3763/7562 (49,8%; 95% ДИ 48,6-50,9 (исключены данные 95 пациентов с недокументированными результатами), среди больных, выявленных при обращении, 6436/8695 (74,0%; 95% ДИ 73,1-74,9 (исключены данные 197 пациентов с недокументированными результатами), OR=0,67; 95% ДИ 0,66-0,69.

Деструктивные изменения в легочной ткани обнаруживались у 2583/7657 (33,7%; 95% ДИ 32,7-34,8) больных, выявленных активно и у 4314/8892 (48,5%; 95% ДИ 47,5-49,6) больных, выявленных

Таблица 1. Частота бактериовыделения, определяемого методом бактериоскопии мокроты, у больных туберкулезом легких, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью

Table 1. Frequency of positive sputum smear results in pulmonary tuberculosis patients detected by active case-finding and self-referral

Результат бактериоскопии	Вид выявления				Итого	OR; 95%ДИ
	активное		при обращении			
	абс.	%; 95%ДИ	абс.	%; 95%ДИ	абс.	
Положительный	1893	25,0; 24,1-26,0	4785	55,0; 54,0-56,1	6678	0,45; 0,44-0,48
Отрицательный	5669	75,0; 74,0-75,9	3910	45,0; 43,9-46,0	9579	
Всего имеются результаты	7562	-	8695	-	16257	-
Кроме того, нет данных	95	1,2; 1,0-1,5	197	2,2; 1,9-2,5	292	-
Итого	7657	-	8892	-	16549	-

при обращении, OR=0,54; 95% ДИ 0,51-0,58. Особенно важным эффектом, характеризующим вид выявления, является частота фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ): у больных при активном выявлении было 38/7657 (0,5%; 95%ДИ 0,4-0,7) случаев ФКТЛ, а у выявленных при обращении – 451/8892 (5,1%; 95% ДИ 4,6-5,6) случаев OR=0,09; 95%ДИ 0,07-0,13; $p < 0,001$. Таким образом, при активном выявлении удается устанавливать более ранние стадии поражения ТБ легочной ткани, что уменьшает долю развития фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в популяции.

Влияние вида выявления туберкулеза на исходы его лечения приведено в табл. 2.

Таблица 2. Сопоставление исходов лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких при разных видах выявления

Table 2. Comparison of treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis patients detected by two different ways

Исход	Вид выявления			
	активное		при обращении	
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ
Успешное лечение	4194	73,9; 72,8-75,1	2695	44,1; 42,9-45,4
Неудача лечения	600	10,6; 9,8-11,4	528	8,6; 8,0-9,4
Умер	428	7,5; 6,9-8,2	2370	38,8; 37,6-40,0
Потерян для лечения	451	7,9; 7,3-8,7	513	8,4; 7,7-9,1
Итого	5673	100,0	6106	100,0

Различие структуры исходов в группах пациентов, выявленных активно и при обращении за медицинской помощью в целом, по табл. 2 было статистически значимым ($\chi^2=1669$; $p < 0,0001$).

Мы сочли необходимым не ограничиваться общим анализом доли исходов по отношению ко всей изучаемой совокупности (11779 чел.), а изучить отношение шансов каждого из неблагоприятных исходов лечения (неудачи лечения; $n=1128$; смерти от туберкулеза или иных причин; $n=2798$; потери для лечения; $n=964$) к случаям успешного лечения ($n=6889$) в многофакторном анализе с использованием метода логистической регрессии; остальные исходы при проведении каждого из сравнений исключались.

В качестве возможных вмешивающихся факторов рассматривали: пол, возраст, наличие ВИЧ-инфекции, пенитенциарный анамнез, наличие работы, употребление психоактивных веществ (алкоголя и/или наркотиков). Все перечисленные факторы (кроме пола) оказались независимыми факторами, влияющими на скорректированное отношение шансов неудачи лечения (табл. 3)

В данном исследовании, в отличие от ранее опубликованного аналогичного исследования [8], было

Таблица 3. Предполагаемые факторы риска неудачи лечения

Table 3. Supposed risk factors for treatment failure

Фактор	aOR, 95%ДИ	p
Активное выявление	0,85; 0,74-0,97	0,016
Наличие ВИЧ-инфекции	1,46; 1,26-1,69	<0,001
Синдром зависимости от ПАВ	1,60; 1,35-1,88	<0,001
Возраст на момент регистрации (на год жизни)	0,99; 0,98-0,99	<0,001
Мужской пол	1,07; 0,94-1,23	0,32
Наличие работы	0,62; 0,53-0,72	<0,001
Пенитенциарный анамнез	1,26; 1,03-1,53	0,02
Отсутствие места жительства	2,83; 1,35-5,63	0,004
ХНЗЛ	1,44; 1,01-2,00	0,039

показано, что активное выявление туберкулеза было независимым фактором, снижающим вероятность неудачи лечения.

Аналогичным образом рассмотрели влияние указанных факторов на скорректированное отношение шансов летального исхода от любой причины (табл. 4).

Таблица 4. Предполагаемые факторы риска летального исхода

Table 4. Supposed risk factors for a lethal outcome

Фактор	aOR, 95% ДИ	p
Активное выявление	0,19; 0,17-0,22	<0,001
Наличие ВИЧ-инфекции	6,39; 5,63-7,27	<0,001
Синдром зависимости от ПАВ	2,29; 2,00-2,62	<0,001
Возраст на момент регистрации (на год жизни)	1,02; 1,02-1,03	<0,001
Мужской пол	1,12; 1,00-1,26	0,056
Наличие работы	0,30; 0,26-0,35	<0,001
Пенитенциарный анамнез	1,04; 0,89-1,21	0,63
Отсутствие места жительства	4,97; 3,02-8,45	<0,001
ХНЗЛ	1,15; 0,84-1,57	0,38

Интересно, что фактор активного выявления почти настолько же сильно и независимо снижал отношение шансов летального исхода, насколько этому способствовала ВИЧ-инфекция. Однако вывод, что активное выявление туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ, способно существенно снизить летальность пациентов при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза, не в полной мере отражает клиническую действительность. Особенностью течения туберкулеза у лиц с выраженной ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессией является быстрое

прогрессирование и развитие заболевания в короткие сроки, что не позволяет такой процесс выявить активно, следовательно, большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией выявляются по обращаемости.

Полученные результаты также подчеркивают важность активного выявления туберкулеза у контингентов, наблюдающихся по поводу алкогольной и наркотической зависимости.

Необходимо отметить, что все указанные факторы влияли и на вероятность исхода «потерян для лечения» (табл. 5).

Таблица 5. Предполагаемые факторы риска досрочного прекращения лечения

Table 5. Supposed risk factors for treatment default

Фактор	aOR, 95% ДИ	p
Активное выявление	0,75; 0,65-0,87	<0,001
Наличие ВИЧ-инфекции	1,84; 1,57-2,15	<0,001
Синдром зависимости от ПАВ	1,74; 1,46-2,06	<0,001
Возраст на момент регистрации (на год жизни)	0,98; 0,97-0,99	<0,001
Мужской пол	1,40; 1,20-1,64	<0,001
Наличие работы	0,22; 0,17-0,27	<0,001
Пенитенциарный анамнез	1,57; 1,30-1,90	<0,001
Отсутствие места жительства	4,48; 2,36-8,39	<0,001
ХНЗЛ	0,83; 0,50-1,32	0,46

Довольно сложно представить механизм, при котором активное выявление было бы независимым фактором, влияющим на вероятность потери для лечения иначе как посредством снижения продолжительности лечения. В аналогичном предшествующем нашему исследованию [8] в качестве причины также рассматривается характер социальной адаптации пациентов, однако в данном исследовании наиболее характерные признаки, описывающие характер социальной адаптации, такие как наличие работы, пенитенциарный анамнез и пр. были включены в многофакторный анализ).

Заклучение

Результаты данного исследования доказывают, что активное выявление больных туберкулезом является важным механизмом, предотвращающим распространение туберкулеза среди населения путем снижения доли больных туберкулезом с бактериовыделением (49,8% против 74,0% у больных, выявленных при обращении), в том числе – с положительной бактериоскопией (25,0% против 55,0% у больных, выявленных при обращении). Также отмечается десятикратное снижение доли фибринозно-кавернозного туберкулеза легких среди больных, выявленных активно (0,5% против 5,1% у больных, выявленных при обращении).

У больных туберкулезом легких, выявленных активно, отмечается рост доли успешного лечения по сравнению с больными, выявленными при обращении за медицинской помощью (73,9% против 44,1%).

Побочными результатами исследования было установление статистически значимого ($p < 0,05$) влияния:

- на неудачу лечения следующих факторов: снижающих шансы – активное выявление ТБ (aOR=0,85), возраст (0,99 на год жизни), наличие работы (0,62); повышающих шансы – наличие ВИЧ-инфекции (1,46), зависимость от ПАВ (1,60), пенитенциарный анамнез (1,26), отсутствие места жительства (2,83), ХНЗЛ (1,44);
- на летальный исход: понижающих шансы – активное выявление (0,19), наличие работы (0,30); повышающих шансы – наличие ВИЧ-инфекции (6,39), зависимость от ПАВ (2,29), возраст (1,02 на год жизни), отсутствие места жительства (4,97);
- потери для лечения: понижающих шансы – активное выявление (0,75), возраст (0,98 на год жизни), наличие работы (0,22); повышающих шансы – наличие ВИЧ-инфекции (1,84), зависимость от ПАВ (1,74), мужской пол (1,40), пенитенциарный анамнез (1,57), отсутствие места жительства (4,48).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Серия технических отчетов ВОЗ № 290. Женева, Швейцария: ВОЗ; 1964. Комитет экспертов ВОЗ по туберкулезу: Восьмой отчет.
2. Глобальный доклад по туберкулезу за 2024 год. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2024. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 95, № 8. – С. 15-24.

REFERENCES

1. World Health Organisation, 1998, *Seriya tekhnicheskikh otchetov VOZ № 290*. [WHO Technical Reports no. 290]. Geneva, Switzerland, WHO, 1964. Committee of WHO TB Experts: Report 8.
2. Global Tuberculosis Report for 2024. Geneva, World Health Organisation, 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 95, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)

4. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2015–2016 гг. (статистические материалы) Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2017.
5. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2024.
6. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2023–2024 гг. Москва: ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2025.
7. Социально – значимые заболевания населения России в 2023 году: статистические материалы. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024.
8. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Малиев Б.М., Широкова А.А., Хоротетто В.А., Майжегисева А.С. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. 2021. – Т. 99, № 7. – С. 33–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40>
9. Ames W.B. General populations roentgenographic surveys: subsequent course of persons considered to have tuberculosis // *Am. Rev. Tuberc.* – 1953. – № 68. – P. 9-23. <https://doi.org/10.1164/art.1953.68.1.9>
10. Anderson R.J. Community-wide chest X-ray survey: rationale and results // Public Health Service Publication No 222. Washington, DC: USPHS, 1952. – P. 1-19.
11. Arctic Health Research Center. Alaska: frontier for health services // *Public Health Rep.* – 1960. – № 75. – P. 877-912.
12. Comstock G.W., Woolpert S.F. Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population // *Arch. Environ. Health.* – 1972. – № 25. – P. 333-337. <https://doi.org/10.1080/00039896.1972.10666182>.
13. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Электронный ресурс] / WHO. – WHO/HTM/TB/2013.2. – URL: http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Publikationen/definition_of_tb_case.pdf. [Дата обращения: 30.06.2018].
14. Davies R. The effect on tuberculosis morbidity of a complete community survey with hospitalization of all active cases // *Am. Rev. Tuberc.* – 1946. – № 54. – P. 254-260. <https://doi.org/10.1164/art.1946.54.3.254>.
15. Edwards H.R. Case finding in tuberculosis: an adult problem // *Am. J. Med. Sci.* – 1937. – № 194. – P. 652-661.
16. The End TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 [Электронный ресурс]. – Available at: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1 [Accessed 27.09.2024].
4. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2015–2016 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2015–2016. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2017.
5. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2022–2023 gg.* [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2022–2023]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2024.
6. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2023–2024 gg.* [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2023–2024]. Moscow, FGBU NMIT'S FPI Minzdrava Rossii Publ., 2025.
7. *Sotsialnoznachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2023 godu. (Statisticheskie materialy)*. [Socially important diseases of the Russian population in 2023: Statistic materials]. Moscow, FGBU TSNIOIZ, Minzdrava Rossii Publ., 2024.
8. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Maliev B.M., Shirokova A.A., Khorotetto V.A., Mayzhegisheva A.S. Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 7, pp. 33-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40>
9. Ames W.B. General populations roentgenographic surveys: subsequent course of persons considered to have tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, no. 68, pp. 9-23. <https://doi.org/10.1164/art.1953.68.1.9>
10. Anderson R.J. Community-wide chest X-ray survey: rationale and results. Public Health Service Publication no 222. Washington DC, USPHS, 1952, pp. 1-19.
11. Arctic Health Research Center. Alaska: frontier for health services. *Public Health Rep.*, 1960, no. 75, pp. 877-912.
12. Comstock G.W., Woolpert S.F. Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population. *Arch. Environ. Health*, 1972, no. 25, pp. 333-337. <https://doi.org/10.1080/00039896.1972.10666182>.
13. Definitions and reporting framework for tuberculosis, 2013 revision. Epub., WHO/HTM/TB/2013.2. Available: http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Publikationen/definition_of_tb_case.pdf. Accessed June 30, 2018
14. Davies R. The effect on tuberculosis morbidity of a complete community survey with hospitalization of all active cases. *Am. Rev. Tuberc.*, 1946, no. 54, pp. 254-260. <https://doi.org/10.1164/art.1946.54.3.254>.
15. Edwards H.R. Case finding in tuberculosis: an adult problem. *Am. J. Med. Sci.*, 1937, no. 194, pp. 652-661.
16. The End TB strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. Epub. Available: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1 Accessed September 27, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
Тел.: +7(3842) 73-28-39

Пьянзова Татьяна Владимировна
Д. м. н., доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии
E-mail: kemphtiza@mail.ru

Зимина Вера Николаевна
Д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии,
ведущий научный сотрудник отдела
инфекционных заболеваний
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
E-mail: vera-zim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health
22a Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650056
Phone: +7(3842) 73-28-39*

Tatiana V. Pyanzova
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department
Email: kemphtiza@mail.ru*

Vera N. Zimina
*Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology
Department, Leading Researcher of Infectious Diseases
Department, National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
Email: vera-zim@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>*

Карабчук Константин Борисович

Ординатор кафедры фтизиатрии
E-mail: kkarabchukov@yandex.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 631-15-15

Стерликов Сергей Александрович

Д. м. н., руководитель отдела эпидемиологии и мониторинга туберкулеза и ВИЧ-инфекции, доцент кафедры медицинской статистики и цифрового здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
E-mail: sterlikov@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8173-8055>

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
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 680-05-99

Кудрина Валентина Григорьевна

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской статистики и цифрового здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: kudrinu@mail.ru

ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И.Ф. Копыловой»
650036, Россия, г. Кемерово, пр-т Химиков, д. 5
Тел.: + 7 (3842) 54-46-09

Сибиль Кирилл Валерьевич

К. м. н., главный врач
E-mail: sibilkiril@mail.ru

Konstanin B. Karabchukov

Resident of Phthisiology Department
Email: kkarabchukov@yandex.ru

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Sergey A. Sterlikov

Doctor of Medical Sciences, Head of Department for Tuberculosis and HIV Epidemiology and Monitoring, Associate Professor of Department of Medical Statistics and Digital Health Care, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: sterlikov@list.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8173-8055>

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
<https://orcid.org/0000-0002-0637-7955>

Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
2 Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993
Phone: +7 (495) 680-05-99

Valentina G. Kudrina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Medical Statistics and Digital Health Care, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: kudrinu@mail.ru

I.F. Kopylova Kuzbass Clinical Phthisiopulmonary Medical Center
5, Khimikov St., Kemerovo, Russia, 650036
Phone: + 7 (3842) 54-46-09

Kirill V. Sibil

Candidate of Medical Sciences, Head Physician
Email: sibilkiril@mail.ru

Поступила 02.03.2025

Submitted as of 02.03.2025



Сравнительная клиничко-рентгенологическая характеристика пациентов с туберкулезным поражением плевры в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции

П.Н. НОВОСЕЛОВ^{1,2}, И.А. ДЕНИСЕНКО¹, Т.П. ДУДАРОВА¹, А.С. МЕДЯКОВ²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, РФ

² ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить клиничко-рентгенологические характеристики туберкулезного поражения плевры у пациентов с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ туберкулезного поражения плевры у 53 пациентов без ВИЧ-инфекции и у 104 больных с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Проявления туберкулезного поражения плевры у больных с ВИЧ-инфекцией характеризовались более длительным анамнезом до обращения за медицинской помощью, выраженными клиническими проявлениями и изменениями лабораторных показателей крови. Локализацию туберкулезного процесса только в плевре диагностировали у 64,2% больных без ВИЧ-инфекции и у 44,2% у лиц с ВИЧ-инфекцией. Плеврит при ВИЧ-инфекции часто сочетался с диссеминацией в легких.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Новоселов П.Н., Денисенко И.А., Дударова Т.П., Медяков А.С. Сравнительная клиничко-рентгенологическая характеристика пациентов с туберкулезным поражением плевры в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 52–57. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-52-57>

Comparative Clinical and Radiological Characteristics of Patients with Tuberculous Pleural Lesions Depending on their HIV Status

P.N. NOVOSELOV^{1,2}, I.A. DENISENKO¹, T.P. DUDAROVA¹, A.S. MEDYAKOV²

¹ South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare clinical and radiological characteristics of tuberculous pleural lesions in HIV-positive and HIV-negative patients.

Subjects and Methods. The article analyzes and compares tuberculous pleural lesions in 53 HIV-negative patients and 104 HIV-positive patients.

Results. Manifestations of tuberculous pleural lesions in HIV-positive patients were characterized by a longer history before seeking medical care, pronounced clinical signs and abnormal blood parameters. Tuberculous lesions were localized only in the pleura in 64.2% of HIV-negative patients and 44.2% of HIV-positive patients. Pleurisy in HIV-positive case was often comorbid with dissemination to the lungs.

Key words: tuberculous pleurisy, HIV infection.

For citation: P.N. Novoselov, I.A. Denisenko, T.P. Dudarova, A.S. Medyakov. Comparative clinical and radiological characteristics of patients with tuberculous pleural lesions depending on their HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 52–57. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-52-57>

Для корреспонденции:

Денисенко Ирина Александровна
E-mail: irinadenisenko@list.ru

Correspondence:

Irina A. Denisenko
Email: irinadenisenko@list.ru

Введение

Работа органов здравоохранения за последние годы способствовала улучшению эпидемической обстановки по туберкулезу (ТБ) в России [5, 6].

Вместе с тем, снижение числа впервые заболевших ТБ сопровождается увеличением среди них лиц, имеющих ВИЧ-инфекцию [5, 6, 8]. Поражение плевры при туберкулезе, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией, встречается нередко и может

быть как единственной локализацией, так и сопровождать поражение легочной ткани [1, 2, 13]. Туберкулезный процесс при ВИЧ-инфекции приобретает новые проявления, затрудняя диагностический процесс [9].

Цель исследования

Сравнить клинико-рентгенологические характеристики туберкулезного поражения плевры у пациентов с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование было проведено путем анализа историй болезни 157 пациентов, имеющих туберкулезное поражение плевры и проходивших по этому поводу обследование и лечение в торакальном хирургическом отделении ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2020-2022 гг. У этих пациентов проведена видеоторакоскопия с гистологическим и бактериологическим исследованием содержимого плевральной полости и материала париетальной плевры, что позволило верифицировать диагноз. Также исследовали мокроту на КУМ (кислотоустойчивые микобактерии) и ДНК МБТ.

Для проведения сравнительной характеристики больные туберкулезом плевры (ТБП) разделены на две группы: в группу ТБП включены 53 (33,8%) пациента без ВИЧ-инфекции, в группу ТБП/ВИЧ – 104 (66,2%) пациента с ВИЧ-инфекцией. В группе ТБП/ВИЧ в крови количество CD4 клеток варьировало от 3 до 1105 кл./мкл, медиана составляла 122 (65-223,5) клетки.

Межгрупповой анализ включал следующие данные: пол; анамнез заболевания и жизни; результаты клинико-рентгенологических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, проведенных в противотуберкулезном диспансере.

Статистический анализ выполнен с применением пакета прикладных компьютерных программ SPSS-22. В ходе исследования использованы методы описательной статистики и выборочных сравнений. Для количественных показателей определены медиана (Me) и межквартильный размах [Q25; Q75]. О достоверности количественных межгрупповых различий исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Все остальные показатели представлены в таблице числом больных с этим признаком по группам и сопоставлены с использованием критерия χ^2 Пирсона. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов обеих групп показала отсутствие различий по возрасту

и полу ($p=0,410$ и $0,347$ соответственно). В группах ТБП и ТБП/ВИЧ преобладали мужчины 36/53 (67,9%) и 78/104 (75,0%) соответственно. Ожидаемым было наличие большого числа лиц, употребляющих наркотические препараты, в группе ТБП/ВИЧ – 37/104 (35,6%) против 1/53 (1,9%) в группе ТБП ($p = 0,0001$), похожие результаты были получены ранее [3, 7]. О злоупотреблении алкогольными напитками сообщили при опросе 8/53 (15,1%) и 29/104 (27,9%) больных в группах ТБП и ТБП/ВИЧ соответственно ($p=0,074$). Свою семью имели 19/53 (35,8%) больных группы ТБП и 21/104 (20,2%) – группы ТБП/ВИЧ, $p=0,033$. Постоянную работу на момент заболевания в группе ТБП имели 17 (32,1%) человек, в группе ТБП/ВИЧ – только 18 (17,3%), об отсутствии работы сообщили 27 (50,9%) и 83 (79,8%) пациента соответственно ($p < 0,001$). Среди больных группы ТБП было 6 (11,3%) учащихся, в группе ТБП/ВИЧ таких не было.

Сведения о прохождении флюорографии в течение года до выявления заболевания плевры были у 34 (72,4%) пациентов группы ТБП и только у 40 (38,5%) – группы ТБП/ВИЧ, ($p=0,001$). Отсутствие данного обследования в течение 3 и более лет зарегистрировано у 9 (19,1%) и 42 (40,4%) больных в группах соответственно. Есть данные, что эти результаты могут быть обусловлены социальным статусом пациентов [4, 10].

Информация о ранее перенесенном туберкулезе легких была у 18 (17,3%) человек из группы ТБП/ВИЧ и только у 3 (5,7%) из группы ТБП, $p=0,043$. О имевшемся контакте с больным туберкулезом сообщили 11/53 (20,8%) и 12/104 (11,5%) пациентов в группах соответственно, ($p=0,123$). Наличие патологических изменений в плевре в большинстве случаев было выявлено при обращении за медицинской помощью (у 39/53 (73,6%) и 89/104 (85,6%) пациентов соответственно). Если изменения обнаруживали при флюорографическом обследовании, то во всех случаях уже имелись клинические проявления заболевания 14/53 (26,4%) и 13/104 (12,5%). Только у 2/104 (1,9%) больных группы ТБП/ВИЧ поражение плевры выявлено при госпитализации в стационар по поводу других заболеваний. У всех больных сравниваемых групп зарегистрированы жалобы, характерные для поражения органов дыхания (табл. 1). Обращает на себя внимание длительный период клинических проявлений заболевания до момента обращения за медицинской помощью. В группе ТБП он составил 30 (20-60) дней, а в группе ТБП/ВИЧ – 45 (30-90) дней, $p=0,035$.

Анализ клинической симптоматики показал, что болевые ощущения в грудной клетке чаще наблюдали у пациентов группы ТБП. У больных группы ТБП/ВИЧ чаще регистрировали повышение температуры тела и слабость. По другим жалобам статистически значимых различий не обнаружено.

Таблица 1. Клинические проявления заболевания у больных сравнимых групп
Table 1. Clinical manifestations in the patients from compared groups

Наличие жалоб		Число больных абс. (%)		p
		Группа ТБП, n=53	Группа ТБП/ВИЧ, n=104	
Кашель	есть	29 (54,7%)	57 (54,8%)	0,991
	нет	24 (45,3%)	47 (45,2%)	
Боль в груди	есть	34 (64,2%)	47 (45,2%)	0,025
	нет	19 (35,8%)	57 (54,8%)	
Одышка	есть	25 (47,2%)	61 (58,7%)	0,172
	нет	28 (52,8%)	43 (41,3%)	
Снижение массы тела	есть	3 (5,7%)	15 (14,4%)	0,103
	нет	50 (94,3%)	89 (85,6%)	
Температура тела повышена	есть	40 (75,5%)	98 (94,2%)	0,001
	нет	13 (24,5%)	6 (5,8%)	
Слабость	есть	17 (32,1%)	53 (51,0%)	0,024
	нет	36 (67,9%)	51 (49,0%)	
Потливость	есть	2 (3,8%)	3 (2,9%)	0,764
	нет	51 (96,2%)	101 (97,1%)	

Примечание: межгрупповые сопоставления показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.
Note: Parameters between the groups were compared using Pearson's χ^2 criterion.

Лабораторные исследования показателей крови со статистическими значимыми различиями представлены в табл. 2. В группе ТБП/ВИЧ были значимо снижены показатели лейкоцитов, моноцитов и тромбоцитов по сравнению с группой ТБП. Значимое увеличение показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутаминтрансферазы и щелочной фосфатазы может быть вызвано нередким наличием гепатитов В и С у пациентов 2-ой группы, особенно употребляющих наркотические препараты [11, 12].

Воспалительные изменения в плевре, вызвавшие скопление жидкости, у 98,1% больных обеих групп были односторонними. Правосторонняя локализация зарегистрирована у 25 (47,2%) пациентов груп-

пы ТБП и у 52 (50,0%) – группы ТБП/ВИЧ, левосторонняя локализация в 27 (50,9%) и 50 (48,1%) случаях соответственно. Сравнительный анализ патологических изменений, обнаруженных при лучевых обследованиях в сравниваемых группах, показал значимые различия ($p=0,039$) по локализации туберкулезного воспаления (табл. 3). Плеврит как единственная локализация процесса чаще диагностирован в группе ТБП. Очаговый туберкулез в сочетании с плевритом чаще встречался в группе ТБП/ВИЧ. Диссеминированный туберкулез легких в группе ТБП/ВИЧ обнаружен у 37/104 (35,6%) против 1/53 (1,9%) в группе ТБП ($p=0,0001$). У 4 пациентов группы ТБП/ВИЧ диссеминация и плеврит сочетались с поражением внутригрудных

Таблица 2. Лабораторные изменения в крови пациентов с поражением плевры
Table 2. Abnormal blood parameters in the patients with pleural lesions

Показатели	Me [Q25; Q75]		p
	Группа ТБП	Группа ТБП/ВИЧ	
Лейкоциты ($10^9/л$)	6,7 [5,5-8,2]	5,4 [3,9-6,93]	0,001
Моноциты (%)	9 [7,0-11,0]	7,4 (5,0-9,5)	0,004
Тромбоциты ($10^9/л$)	346,5 [254,75-414,25]	258 [174,0-350,0]	0,0001
СОЭ (мм/ч)	10 [5-25]	19 [6-48]	0,005
АСТ (ед/л)	24,75 [19,14-34,77]	38,29 [27,0-66,0]	0,0001
Гамма-глутаминтрансфераза (ед/л)	34,1 [24-75]	93,9 [50,89-179,03]	0,0001
Щелочная фосфатаза (ед/л)	191 [151-250]	254 [195,13-388,25]	0,002

Примечание: межгрупповые сопоставления показателей проводились с помощью U-критерия Манна-Уитни.
Note: Parameters between the groups were compared using the Mann-Whitney U test.

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза органов дыхания в группах пациентов

Table 3. Clinical forms of respiratory tuberculosis in the groups of patients

Клинические формы туберкулеза	Число больных абс. (%)		p
	Группа ТБП, n=53	Группа ТБП/ВИЧ, n=104	
Туберкулезный плеврит	34 (64,2%)	46 (44,2%)	0,039
Очаговый туберкулез + туберкулезный плеврит	4 (7,5%)	14 (13,5%)	
Инфильтративный туберкулез + туберкулезный плеврит	9 (17,0%)	18 (17,3%)	
Диссеминированный туберкулез + туберкулезный плеврит	5 (9,4%)	26 (25,0%)	
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов + туберкулезный плеврит	1 (1,9%)	0	

Примечание: межгрупповые сопоставления показателей проводились с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Note: Parameters between the groups were compared using Pearson's χ^2 criterion.

лимфоузлов, а в 1 случае – еще и с экссудативным перикардитом. Сочетанное поражение внутригрудных лимфоузлов и плевры было зарегистрировано у единственного 17-летнего больного, что можно объяснить первичным по генезу туберкулезным процессом (табл. 3).

Выявление специфических морфологических изменений в ткани биопсийного материала в сочетании с обнаружением в биологических субстратах (мокрота, плевральная жидкость, ткань плевры) МБТ и/или ДНК МБТ зарегистрировано у 29 (54,7%) и 68 (65,4%), $p_{\chi^2} = 0,194$ пациентов групп ТБП и ТБП/ВИЧ соответственно. На основании обнаружения только МБТ и/или ДНК МБТ в мокроте, плевральной жидкости и/или в гистологическом материале диагноз был установлен в группах ТБП и ТБП/ВИЧ у 5 (9,4%) и у 18 (17,3%) больных, $p > 0,05$, χ^2 с поправкой Йетса. Морфологические изменения, характерные для туберкулезного воспаления, без микробиологического подтверждения установлены соответственно у 19/53 (35,8%) и 14/104 (13,5%) пациентов, $p_{\chi^2} = 0,002$, то есть в группе ТБП/ВИЧ – в 2,6 раза реже. У 4 (3,8%) пациентов группы ТБП/ВИЧ признаков туберкулезной этиологии поражения органов дыхания не было обнаружено, и диагноз был основан на косвенных признаках [14]: наличие контакта с больным туберкулезом; длительный период клинических проявле-

ний поражения органов дыхания; серозный, преимущественно лимфоцитарный выпот в плевральную полость; отсутствие эффекта от антибиотиков широкого спектра действия. Главным подтверждением туберкулезной этиологии заболевания в этих случаях явилось получение позитивного клинического и рентгенологического результата при химиотерапии противотуберкулезными препаратами.

Заключение

В результате сравнения пациентов с туберкулезом плевры в зависимости от их ВИЧ-статуса установлено, что ВИЧ-позитивные лица нерегулярно проходили флюорографическое обследование, хотя многие из них ранее болели туберкулезом и проходили лечение, среди них значимо выше была частота употребляющих наркотические препараты 37/104 (35,6%) против 1/53 (1,9%) в группе ВИЧ-негативных ($p = 0,0001$). Туберкулез плевры у ВИЧ-позитивных пациентов часто (37/104 (35,6%)) сочетался с диссеминированным туберкулезом легких. Следует отметить, что морфологические изменения, характерные для туберкулезного воспаления без микробиологического подтверждения, установлены у 19/53 (35,8%) в группе ВИЧ-негативных лиц и только у 14/104 (13,5%), $p_{\chi^2} = 0,002$, в группе ВИЧ-позитивных лиц, то есть в 2,6 раза реже.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов М.М., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Исаков А.Н., Васильева М.В. Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 2. – С. 12-19.
2. Баженова Ю. В., Зоркальцева Е. Ю., Жданова С. Н., Воробьева О. А., Рожкова Н. Ю. Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 23-29.

REFERENCES

1. Agapov M.M., Tsinzerling V.A., Semenova N.Yu., Isakov A.N., Vasilyeva M.V. Pathological anatomy of tuberculosis in the presence of human immunodeficiency virus infection. *Russian Journal of Archive of Pathology*, 2020, vol. 82, no. 2, pp. 12-19. (In Russ.)
2. Bazhenova Yu.V., Zorkaltseva E.Yu., Zhdanova S.N., Vorobieva O.A., Rozhkova N.Yu. Clinical and radiological parameters of HIV-associated pulmonary tuberculosis in the region with a high prevalence of the coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 9, pp. 23-29. (In Russ.)

3. Бородулина Е.А., Цыганков И.Л., Бородулин И.Л., Вдоушкина Е.С., Бородулина Э.В. Наркомания, ВИЧ, туберкулез. Особенности мультиморбидности в современных условиях // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С.18-21.
4. Браженко О.Н., Солодилкина К.А., Лошакова А.И. Психологические и социальные особенности больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в современных условиях // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 23-35.
5. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19. 2020–2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С.6-12.
6. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И., Васильева Т.П., Александрова О.Ю., Галоян А.С. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т.101, № 5. – С.78-88.
7. Кулабухова Е.И., Зимица В.Н., Чернова И.П., Мурзакова Т.А., Беляева В.В., Кравченко А.В. Влияние употребления психоактивных веществ на развитие активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, № 4. – С.19-24.
8. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т.99, № 5. – С.15-24.
9. Новоселов П.Н., Тинькова В.В., Лехляйдер М.В., Денисенко И.А., Дударова Т.П., Эберт И.В. Информированность врачей организаций первичной медико-санитарной помощи по стандартам обследования пациентов при подозрении на заболевание туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 20-24.
10. Охтяркина В.В., Новоселов П.Н. Медико-социальная характеристика пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – № 5. – С. 9-12. <https://web.archive.org/web/20141129075609/http://www.medlit.ru/journal/1065>
11. Пантелеев А.М. Состояние печени у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на фоне комбинированного лечения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 45-50.
12. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29.
13. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блажко В.Д., Мясников Д.А., Юматова Е.А. Одновременное выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 11-17.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита, 2014. [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec6.pdf [Дата обращения: 29.05.2024].
3. Borodulina E.A., Tsygankov I.L., Borodulin I.L., Vdoushkina E.S., Borodulina E.V. Addiction, HIV, tuberculosis. Specific multi-morbidity under current conditions. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 18-21. (In Russ.)
4. Brazhenko O.N., Solodilina K.A., Loshchakova A.I. Psychological and social features of patients with tuberculosis and HIV infection in modern conditions. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, vol. 16, no. 1, pp. 23-35. (In Russ.)
5. 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.)
6. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Rusakova L.I., Vasilyeva T.P., Aleksandrova O.Yu., Galoyan A.S. Global tuberculosis burden in Russia and the world as a public health problem (historical and analytical review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5 pp. 78-88. (In Russ.)
7. Kulabukhova E.I., Zimina V.N., Chernova I.P., Murzakova T.A., Belyaeva V.V., Kravchenko A.V. The impact of substance abuse on the development of active tuberculosis in HIV-positive patients depending on their CD4 count. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 19-24. (In Russ.)
8. Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 15-24. (In Russ.)
9. Novoselov P.N., Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Denisenko I.A., Dударова T.P., Ebert I.V. Awareness of physicians from primary health services about standards of examination of patients with suspected respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 2, pp. 20-24. (In Russ.)
10. Okhtyarkina V.V., Novoselov P.N. Medical and social characteristics of patients with TB/HIV co-infection. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2012, no. 5, pp. 9-12. (In Russ.) <https://web.archive.org/web/20141129075609/http://www.medlit.ru/journal/1065>
11. Panteleev A.M. Liver functions in tuberculosis patients with concurrent HIV infection during combination treatment. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2017, no. 4, pp. 45-50. (In Russ.)
12. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering from TB/HIV co-infection infection and hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 25-29. (In Russ.)
13. Yudin A.L., Afanasieva N.I., Blazhko V.D., Myasnikov D.A., Yumatova E.A. Simultaneous detection of tuberculosis and HIV infection. *Russian Medicine*, 2017, vol. 23, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.)
14. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleznogo plevrita*. [Federal guidelines for diagnostics and treatment of tuberculous pleurisy]. 2014. (Epub.) Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec6.pdf Accessed: May 29, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Тел.: + 7 (351) 232-73-71

Новоселов Павел Николаевич
Д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии,
врач-фтизиатр ГБУЗ «ЧОКПТД»
E-mail: novoselovpavel@mail.ru

Денисенко Ирина Александровна
К. м. н., доцент кафедры фтизиатрии
E-mail: irinadenisenko@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

South Ural State Medical University, Russian Ministry of Health
64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russia, 454092
Phone: + 7 (351) 232-73-71

Pavel N. Novoselov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department,
Phthisiologist of Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary
Email: novoselovpavel@mail.ru

Irina A. Denisenko
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology Department
Email: irinadenisenko@list.ru

Дударова Татьяна Пименовна

К. м. н., доцент кафедры фтизиатрии

E-mail: dudtp@mail.ru

ГБУЗ «Челябинский областной клинический

противотуберкулезный диспансер»

454020, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38

Тел.: +7 (351) 232-15-37

Медяков Алексей Сергеевич

Заведующий торакальным хирургическим отделением

E-mail: dr.medyaakov@gmail.ru

Tatyana P. Dudarova

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology Department*

Email: dudtp@mail.ru

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary

38 Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russia, 454020

Phone: +7 (351) 232-15-37

Aleksey S. Medyaakov

Head of Thoracic Surgery Department

Email: dr.medyaakov@gmail.ru

Поступила 27.11.2024

Submitted as of 27.11.2024



Особенности типов отношения к болезни у больных туберкулезом в зависимости от возраста и социальных факторов

Н.С. КРАСНЕНКОВА¹, Л.А. БАРЫШНИКОВА^{1,2}, М.Н. КАБАЕВА¹, Н.А. ВОЕКОВА¹

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова», г. Самара, РФ

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение типов отношения к болезни у больных туберкулезом в зависимости от возраста и социальных факторов.

Материалы и методы. Изучены данные 24 пациентов торакального хирургического стационара Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова и 52 пациента туберкулезного санатория «Лесное». Использована психодиагностическая методика «ТОБОЛ» и метод статистической обработки данных U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. У пациентов торакального хирургического стационара по сравнению с пациентами санатория чаще встречаются типы отношения к болезни тревожного кластера. На тип отношения к заболеванию туберкулезом могут влиять такие факторы, как возраст и социальный статус. Для пациентов старших возрастных групп более характерны типы отношения к болезни сенситивного кластера. Наличие постоянной занятости придает пациентам уверенность в себе и в благополучном исходе заболевания.

Ключевые слова: тип отношения к болезни, пациенты стационара, пациенты санатория, туберкулез, внутренняя картина болезни.

Для цитирования: Красненкова Н.С., Барышникова Л.А., Кабаева М.Н., Воекова Н.А. Особенности типов отношения к болезни у больных туберкулезом в зависимости от возраста и социальных факторов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 58–63. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-58-63>

Characteristics of Types of Attitude towards the Disease in Tuberculosis Patients Depending on Age and Social Factors

N.S. KRASNENKOVA¹, L.A. BARYSHNIKOVA^{1,2}, M.N. KABAIEVA¹, N.A. VOEKOVA¹

¹ N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

² Samara State Medical University, Russian Ministry of Health, Samara, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the type of attitude towards the disease in tuberculosis patients depending on their age and social factors.

Subjects and Methods. The data of 24 patients of Thoracic Surgical Hospital of N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary and 52 patients of the Lesnoye TB Sanatorium were studied. The TOBOL psychodiagnostic technique and the Mann-Whitney U-test, a method for statistical data processing, were used.

Results. Patients of the thoracic surgical hospital, compared to patients of the sanatorium, more often have anxiety cluster types of attitude towards the disease. Factors such as age and social status may influence attitudes towards tuberculosis. For patients in older age groups, sensitive cluster types of attitude towards the disease are more typical. Having a permanent job inspires patients with self-confidence and belief in the successful outcome of the disease.

Key words: type of attitude to the disease, hospital patients, sanatorium patients, tuberculosis, internal picture of the disease.

For citation: Krasnenkova N.S., Baryshnikova L.A., Kabaeva M.N., Voekova N.A. Characteristics of types of attitude towards the disease in tuberculosis patients depending on age and social factors. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 58–63. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-58-63>

Для корреспонденции:
Красненкова Наталья Сергеевна
E-mail: Krasnenkovans@mail.ru

Correspondence:
Natalya S. Krasnenkova
Email: Krasnenkovans@mail.ru

На сегодняшний день совершенствование фтизиатрической помощи населению сохраняет свою актуальность [4]. Система противотуберкулезных мероприятий регулируется на государственном уровне [11, 12, 16]. Основной особенностью лечебного процесса при туберкулезе является большая его длительность, что нередко вызывает снижение приверженности лечению, что способствует переходу процесса в хронически текущий. Современный этап развития медицины, в том числе методики реабилитации, характеризуется все большим признанием психологической и социальной помощи пациентам как неотъемлемой частью процесса выздоровления. Авторы подчеркивают, что внимание к «пациент-зависимым» факторам, определяющим степень включенности больного в процесс лечения, и к психологическим особенностям пациента, особенно важно при заболевании туберкулезом [7, 8]. В литературе вопрос психологического сопровождения больных туберкулезом при оказании специализированной медицинской помощи освещен недостаточно.

Отношение пациента к болезни, как и любое психологическое отношение, индивидуально и неповторимо. От него зависит сам ход лечения, приверженность лечению и во многом исход заболевания [2, 6]. Термин «внутренняя картина болезни» (ВКБ), предложенный А.Р. Лурия, понимался как «все ощущения и переживания больного, его общее самочувствие, самопереживание о своей болезни» [10]. Но на текущий день восприятие пациентом болезни не всегда совпадает с жалобами пациентов и часто отличается от данных объективного обследования, поэтому ВКБ определяется как система психологической адаптации, которая имеет в своей основе механизмы психической защиты и копинг-поведения для снижения эмоциональной напряженности и преодоления трудностей, вызванных болезнью [9, 13, 14].

Многочисленные психодиагностические исследования подтверждают, что на начальных этапах заболевания при незначительных симптомах реакция на болезнь у пациента может проявляться ее отрицанием или преуменьшением значимости, что может привести к возможным осложнениям заболевания. И наоборот, при заболеваниях с ярко очерченной клинической симптоматикой, наличием болевых ощущений, телесных или душевных страданий наиболее часто проявляют себя дезадаптивные типы отношения к болезни [15].

Цель исследования

Изучение типа отношения к болезни у больных туберкулезом в зависимости от возраста и социальных факторов.

Исследование проведено ретроспективно сплошным методом на базе торакального хирургического стационара Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова (СОКПТД) (январь – апрель 2023 г.) и туберкулезного санатория «Лесное» (сентябрь 2021 г.).

В соответствии с дизайном исследования изучены данные 76 пациентов. Из них 24 пациента СОКПТД в возрасте от 18 до 52 лет и 52 пациента санатория «Лесное» в возрасте от 18 до 72 лет. Все пациенты торакального хирургического стационара госпитализированы в плановом порядке в удовлетворительном состоянии для решения вопроса о хирургическом лечении. Психодиагностика в стационаре и санатории проводилась в первые дни после поступления.

Для диагностики была использована методика анкетирования определения типа отношения к болезни «ТОБОЛ» [5]. Внутренняя картина болезни у больных туберкулезом позволяет выделить три основных кластера: гармоничный, тревожный, сенситивный [5]. Гармоничный кластер включает в себя гармоничный, эргопатический и анозогностический типы отношения к болезни. В тревожный кластер входят тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический и апатический типы отношения к болезни. Сенситивный кластер объединяет сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный и дисфорический типы отношения к болезни. У одного человека может быть сразу несколько типов отношений к болезни.

Пациенты гармоничного кластера отношения к заболеванию реалистично и взвешенно оценивают состояние своего заболевания. Пациенты с гармоничным типом отношения к болезни обычно выполняют все предписания врача. Особенностью проявления эргопатического и анозогностического типов является активное отторжение мыслей о болезни и ее последствиях. В случае улучшения самочувствия они могут самостоятельно отменить лечение до следующего ухудшения состояния. Для таких пациентов характерно снижение критичности к собственному состоянию, которое иногда проявляется нарушением приверженности лечению. Однако у больных с эргопатическим и анозогностическим типом отношения к болезни отсутствуют выраженные явления психической и социальной дезадаптации, что позволяет включить их в гармоничный кластер [5].

Проявлениями тревожного кластера являются постоянное беспокойство и скептицизм по поводу течения заболевания. Пациенты с ипохондрическим типом фокусируются на своих крайне болезненных ощущениях, вплоть до преувеличений. Такой пациент постоянно жалуется на различные симптомы. Неврастенический тип характеризуется большой раздражительностью, видит все недо-

статки, не готов терпеть боль. Для меланхолика характерно пессимистическое отношение ко всему окружающему, он сомневается в факте выздоровления, вплоть до депрессивных состояний. Такие пациенты требуют особого внимания, им необходимо помочь сосредоточиться на положительных аспектах лечения. Апатический тип проявляется в полном равнодушии к себе. Лечение таких больных следует постоянно контролировать. Тревожный кластер характеризуется дезадаптивным поведением, интрапсихической направленностью личностного реагирования на болезнь с нарушениями социальной адаптации вплоть до отказа от борьбы за выздоровление [5].

Сенситивный кластер проявляется крайней уязвимостью и чувствительностью. Такие пациенты опасаются, что своими жалобами они могут вызвать у окружающих жалость или наскучить им. Эгоцентричный тип – это, прежде всего, присутствие стремления извлечь выгоду из болезни. Они привлекают внимание других своей болью, чтобы вызвать сочувствие. Эмоциональный фон неустойчив. Для паранойяльного типа характерна чрезмерная бдительность и подозрительность, надуманность осложнений и побочных эффектов лечения. Дисфорический тип проявляется вспышками гнева, чувством обиды, обвинением других в своей болезни. Для сенситивного кластера характерна интерпсихическая направленность установок к заболеванию, что способствует нарушению социальной адаптации. Перечисленные выше виды отношения к заболеванию требуют особого внимания в связи с повышенной чувствительностью пациента [5].

Изучено влияние на тип отношения к болезни следующих факторов: место лечения, возраст, наличие постоянной занятости. По месту лечения пациенты были распределены в группы: X – 24 пациента из торакально-хирургического стационара; и группу С – 52 пациента санатория. В зависимости от возраста пациенты в группах были распределены на подгруппы: М – 18-40 лет; и В – 41-72 года. В зависимости от наличия постоянной занятости пациенты групп были распределены на подгруппы: имеющие постоянное место работы – Р+; и неработающие – Р- (табл. 1).

Таблица 1. Пациенты торакального хирургического стационара и санатория различного возраста и занятости

Table 1. Patients of various ages and occupations admitted to Thoracic Surgical Hospital and Sanatorium

Группа	Возраст		Постоянная занятость (работа)	
	от 18 до 40 лет абс. / %	41-72 года абс. / %	имеется Р+ абс. / %	Не имеется Р- абс. / %
Х, n=24	17 / 70,9	7 / 29,1	10 / 41,7	14 / 58,3
С, n=52	2М	2В	2Р+	2Р-
	18 / 34,6	34 / 65,0	22 / 42,3	30 / 57,7

Проведено сравнение частоты различных типов отношения к болезни в группах исследования X и С и в соответствующих подгруппах. Статистическая обработка данных проводилась с использованием U-критерия Манна-Уитни для установления значимости различий в исследуемых группах [1, 3].

Результаты исследования

Сравнение показателей типа отношений к болезни пациентов групп X и С выявило возможность нескольких типов у одного пациента (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациенты групп X и С по кластерам типов отношения к болезни

Table 2. Distribution of patients of Groups X and C by clusters of types of attitude towards the disease

Группы (место лечения)	Кластеры типов отношения к болезни		
	Гармоничный абс. / %	Тревожный абс. / %	Сенситивный абс. / %
Х, n=24	16 / 66,6	9 / 37,5	10 / 41,7
С, n=52	44 / 84,6	10 / 19,2	16 / 30,7

При анализе типов отношения к болезни внутри кластеров были получены следующие результаты, которые представлены в табл. 3, 4, 5.

Таблица 3. Распределение по типам отношения к болезни у пациентов гармоничного кластера групп X и С

Table 3. Distribution of types of attitudes towards the disease in patients of the harmonious cluster of Groups X and C

Группы (место лечения)	Типы отношения к болезни гармоничного кластера		
	Гармоничный абс. / %	Тревожный абс. / %	Сенситивный абс. / %
Х, n=24	6 / 25,0	10 / 41,7	16 / 25,0
С, n=52	44 / 84,6	10 / 19,2	16 / 30,7

Таблица 4. Распределение по типам отношения к болезни у пациентов тревожного кластера групп X и С

Table 4. Distribution of types of attitudes towards the disease in patients of the anxiety cluster of Groups X and C

Группы	Типы отношения к болезни тревожного кластера				
	тревожный	ипохондрический	Неврастенический	меланхолический	апатический
Х, n=24	3 / 12,5	2 / 8,3	3 / 12,5	2 / 8,3	3 / 12,5
С, n=52	2 / 3,8	2 / 3,8	7 / 13,5	1 / 1,9	4 / 7,7

Таблица 5. Распределение по типам отношения к болезни у пациентов сенситивного кластера групп X и С

Table 5. Distribution of types of attitudes towards the disease in patients of the sensitive cluster of Groups X and C

Группы	Типы отношения к болезни сенситивного кластера			
	сенситивный	эгоцентрический	паранойяльный	дисфорический
	абс. / %	абс. / %	абс. / %	абс. / %
X, n=24	8 / 33,3	2 / 8,3	2 / 8,3	2 / 8,3
C, n=52	14 / 26,9	2 / 3,8	2 / 3,8	2 / 3,8

Сравнение групп X и С по типам отношения к болезни показало, что в группе X чаще выражены тревожный ($U=441,5; p \leq 0,05$) и дисфорический тип ($U=368,000, p \leq 0,01$), что, вероятно, было связано с пребыванием пациентов группы X в хирургическом стационаре.

По возрастному фактору между подгруппами (18-40 лет и 41-72 года) в группе X различия не выявлены. В группе С в подгруппе 41-72 года по сравнению с подгруппой 18-40 лет чаще регистрировались паранойяльный ($U=188,000, p \leq 0,05$) и дисфорический ($U=154,000, p \leq 0,01$) типы отношения к болезни. Таким образом, сенситивный кластер отношения к болезни был более характерен для пациентов старших возрастных групп, получающих медицинскую помощь в условиях санатория.

Изучено влияние на тип отношения к болезни фактора постоянной занятости: в группе X, в подгруппе P- по сравнению с подгруппой P+ был чаще выражен паранойяльный тип отношения к болезни ($U=38,000, p \leq 0,05$). В группе С у пациентов подгруппы P+ были чаще выражены гармоничный ($U=195,000, p \leq 0,01$) и анозоностический ($U=145,0, p \leq 0,01$) типы. В подгруппе P- – тревожный ($U=210,000, p \leq 0,05$), ипохондрический ($U=219,000, p \leq 0,05$), неврастенический ($U=190,000, p \leq 0,01$), меланхолический ($U=222,000, p \leq 0,05$), апатический ($U=178,000, p \leq 0,01$), сенситивный ($U=200,000, p \leq 0,05$), эгоцентрический ($U=212,000, p \leq 0,05$) и паранойяльный ($U=218,000, p \leq 0,05$) типы отношения к болезни.

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании у пациентов группы С в подгруппе P- тревожного и сенситивного кластеров типов отношения к болезни. В подгруппе P+ – гармоничного кластера. Таким образом, наличие работы придает

пациентам уверенности в себе и в благополучном исходе заболевания. Напротив, неработающие пациенты группы С ощущают себя более уязвимыми, имеют неустойчивый эмоциональный фон, что отрицательно сказывается на их отношении к болезни.

Итогом проведенной работы и анализа результатов стало принятие организационного решения по созданию кабинета медико-психологического консультирования в Самарском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н.В. Постникова (далее Кабинет). Разработано положение о Кабинете, целью которого является оказание медико-психологической помощи пациентам и их родственникам, а также работникам диспансера.

Заключение

У больных туберкулезом, находящихся в торакальном хирургическом стационаре, гармоничный кластер отношения к болезни был определен у 16 (66%) человек, тревожный – у 9 (37,5%), сенситивный – у 10 (41,7%). У больных, находящихся в санатории: гармоничный кластер встречался у 44 (84,6%) человек, тревожный – у 10 (19,2%) человек, сенситивный – у 16 (30,7%) человек. Тревожный и дисфорический типы отношения к болезни чаще встречались у пациентов торакального хирургического стационара, что говорит о целесообразности проведения медико-психологического консультирования этой категории пациентов.

Установлено, что на тип отношения к заболеванию туберкулезом могут влиять такие факторы, как возраст и социальный статус. Согласно полученным данным, у пациентов санатория 41 года и старше чаще выражены паранойяльный и дисфорический типы отношения к болезни. У пациентов, имеющих постоянную занятость (работу), преобладали гармоничный и анозоностический типы. У неработающих пациентов выявлялись тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический и паранойяльный типы отношения к болезни. Таким образом, пациенты 40 лет и младше с постоянной занятостью имеют более благоприятный прогноз приверженности лечению и стойкого клинического излечения туберкулеза.

Таким образом, при сборе анамнеза данные о возрасте пациента и наличии или отсутствии у него постоянной работы должны определять дальнейший объем медико-психологического консультирования больного туберкулезом для повышения эффективности оказания медицинской помощи, прежде всего приверженности лечению.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Балдин К.В. Теория вероятностей и математическая статистика: учебник / К.В. Балдин, В.Н. Башлыков, А.В. Рукосуев. Москва: Дашков и К., 2016.
2. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4-9.
3. Борисов С.Е. Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во физиатрии / Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Долгушина Н.В., Воронов Д.А.; под ред. Васильевой И.А. [Общероссийская общественная организация «РОФ»]. – Москва: Нью Терра, 2017.
4. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19. 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12.
5. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. и др. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. – СПб.: изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005.
6. Горбунова Н.В. Социально-психологические особенности пациентов, больных туберкулезом // Молодой ученый. – 2012. – №11. – С. 350-353.
7. Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Харитоновна Н.Ю., Ахтямова А.А., Багдасарян Т.Р. Модель психологической реабилитации больных туберкулезом легких в условиях стационара // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 12-19.
8. Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Харитоновна Н.Ю., Багдасарян Т.Р. Психологические факторы формирования терапевтического сотрудничества больных туберкулезом легких в условиях стационарного лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 34-40.
9. Исаева, Е.Р. Копинг-поведение и психологическая защита личности в условиях здоровья и болезни. – СПб.: Изд. СПбГМУ, 2009.
10. Лурья А.Р. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания / Хрестоматия по патопсихологии. Москва: Мир, 1981.
11. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
12. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (с изменениями и дополнениями от 13.07.2012). [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> [Дата обращения 14.07.2023 г.].
13. Сухова Е.В. Копинг-стратегии больных фибрознокаверзным туберкулезом легких и направления психосоциальной коррекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 28-33.
14. Табачников А.Е., Абдрахимова Ц.Б., Бабюк И.А., Гашкова Л.А. Основы клинической психологии. Донецк: Крила, 2010.
15. Узлов Н.Д., Габдрахманова Н.Н. Совладающее поведение и защитные механизмы личности у больных туберкулезом легких с анозогнозическим типом отношения к болезни // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013. № 3 (20). [Электронный ресурс] URL: <http://medpsy.ru> [Дата обращения: 02.05.2023 г.].
16. Федеральный закон Российской Федерации от 18.06.2001 № 77-ФЗ (ред. Федеральный закон от 23.05.2016 № 149-ФЗ) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» // Собрание законодательства РФ. 25.06.2001. – № 26. стр. 2581.
1. Baldin K.V. *Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika: uchebnik*. [Probability theory and mathematical statistics: textbook]. K.V. Baldin, V.N. Bashlykov, A.V. Rukosuev. Moscow, Dashkov I K. Publ., 2016.
2. Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuzmina N.V., Nelidova N.V. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 4-9. (In Russ.)
3. Borisov S.E. *Metodologiya i organizatsiya dokazatelnykh nauchno-meditsinskikh issledovaniy vo ftiziatrii*. [Methodology and organization of evidence-based medical research in phthisiology]. Borisov S.E., Belilovsky E.M., Dolgushina N.V., Voronov D.A. Vasilyeva I.A., eds. Moscow, New Terra Publ., 2017.
4. 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.)
5. Vasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova E.B. et al. *Psikhologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni: posobiye dlya vrachey*. [Psychological assessment of attitude toward disease: Manual for physicians]. St. Petersburg, Izd-vo NIPNI Im. V.M. Bekhtereva Publ., 2005.
6. Gorbunova N.V. Socio-psychological characteristics of patients with tuberculosis. *Molodoy Ucheny*, 2012, no. 11, pp. 350-353. (In Russ.)
7. Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V., Kharitonova N.Yu., Akhtyamova A.A., Bagdasaryan T.R. Psychological rehabilitation model of pulmonary tuberculosis patients in inpatient settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 4, pp. 12-19. (In Russ.)
8. Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R. Psychological factors influencing the formation of therapeutic cooperation in pulmonary tuberculosis patients undergoing in-patient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 34-40. (In Russ.)
9. Isaeva E.R. *Koping-povedeniye i psikhologicheskaya zashchita lichnosti v usloviyakh zdorovya i bolezni*. [Coping behavior and psychological protection of a person in conditions of health and illness]. St. Petersburg, Izd. SPbGMU Publ., 2009.
10. Luriya A.R. *Vnutrennyaya kartina boleznej i yatrogennye zabolevaniya khrestomatiya po patopsikhologii*. [Internal vision of diseases and iatrogenic diseases. Anthology of pathologic psychology]. Moscow, Mir Publ., 1981.
11. Nechaeva O.B. *Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii*. [TB situation in Russia]. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
12. Edict no.715 as of December 1, 2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community (with amendments and supplements as of July 13, 2012). (In Russ.) Available: <http://base.garant.ru> Accessed July 14, 2023
13. Sukhova E.V. Coping strategies in those suffering with fibrous cavernous tuberculosis and psycho-social correction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 28-33. (In Russ.)
14. Tabachnikov A.E., Abdryakhimova T.B., Babyuk I.A., Gashkova L.A. *Osnovy klinicheskoy psikhologii*. [Basics of clinical psychology]. Donetsk, Krila Publ., 2010.
15. Uzlov N.D., Gabdrakhmanova N.N. Coping behavior and protective mechanisms of personality in patients with pulmonary tuberculosis with an anosognosic type of attitude to the disease. *Scientific Web Journal. Medical Psychology in Russia*, 2013, no. 3 (20). (In Russ.) Available: <http://medpsy.ru> Accessed: May 02, 2023
16. Federal Law no. 77-FZ as of June 18, 2001 On the Tuberculosis Transmission Prevention in the Russian Federation (Edition no. 149-FZ as of May 23, 2016). *Sobraniye Zakonodatelstva RF Publ.*, no. 26, pp. 2581. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Самарский областной клинический
противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154
Тел.: +7 (846) 975-29-19

Красненкова Наталья Сергеевна

К. пс. н., заведующая кабинетом медико-психологического
консультирования – медицинский психолог,
член правления СРО РПО
E-mail: Krasnenkovans@mail.ru

Барышникова Лада Анатольевна

Д. м. н., главный внештатный специалист детский
фтизиатр Министерства здравоохранения Самарской
области и ПФО, председатель НПО «Ассоциация
фтизиатров» Самарской области, заместитель главного
врача по медицинской части, доцент кафедры педиатрии
ИПО СамГМУ
E-mail: barishnikoval@yandex.ru

Кабеева Мария Николаевна

Главный врач
E-mail: soptd@yandex.ru

Воекова Наталья Артуровна

Заместитель главного врача
по организационно-методической работе
E-mail: nvoeкова@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary
154 Novo-Sadovaya St., Samara, 443068
Phone: +7 (846) 975-29-19

Nataliya S. Krasnenkova

Candidate of Psychological Sciences,
Head of Medical and Psychological Counseling Office –
Medical Psychologist, Member of SRO RPO Board
Email: Krasnenkovans@mail.ru

Lada A. Baryshnikova

Doctor of Medical Sciences, Chief Visiting Expert,
Pediatric Phthisiologist of the Ministry of Health
of Samara Region and Volga Federal District, Chairman
of NGO Phthisiologists' Association of Samara Region,
Deputy Head Physician for Medical Activities,
Associate Professor of Pediatrics Department,
Professional Development Institute,
Samara State Medical University
Email: barishnikoval@yandex.ru

Mariya N. Kabeeva

Head Physician
Email: soptd@yandex.ru

Natalia A. Voekova

Deputy Head Physician for Reporting and Statistics
Email: nvoeкова@mail.ru

Поступила 17.10.2024

Submitted as of 17.10.2024



Социально-демографические и поведенческие факторы риска рецидива туберкулеза среди больных туберкулезом во время пандемии COVID-19 в Ферганской области, Узбекистан

С.Ш. САДИКХОДЖАЕВ^{1,3}, Р.А. ХАКИМОВА², Н.С. МАМАСОЛИЕВ², У.Т. САДИКОВ³

¹ Ферганский областной центр фтизиатрии и пульмонологии, г. Фергана, Узбекистан

² Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Узбекистан

³ Центральноазиатский медицинский университет, г. Фергана, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить социально-демографические и поведенческие факторы риска возникновения рецидива туберкулеза среди больных туберкулезом во время пандемии COVID-19 в Ферганской области, Узбекистан.

Материалы и методы. Проведено кросс-секционное исследование среди больных туберкулезом, госпитализированных в период с 2020 по 2022 гг. Выборка составила 1499 человек. Проведен одномерный и двумерный анализ социально-демографических и поведенческих характеристик.

Результаты. При анализе влияния демографических факторов на вероятность рецидива туберкулеза по отношению к новым случаям туберкулеза установлено повышение вероятности (ОШ):

- в 3,1 раза у лиц в возрасте 18-29, в 2,2 раза у лиц 30-49 лет, чем у лиц старше 70 лет;
- в 4 раза у лиц, не состоящих в браке, по сравнению с разведенными;
- в 2,6 раза у лиц, часто употребляющих жирную пищу.

Ключевые слова: социально-демографические факторы риска, поведенческие факторы риска, рецидив туберкулеза.

Для цитирования: Садикходжаев С.Ш., Хакимова Р.А., Мамасолиев Н.С., Садиков У.Т. Социально-демографические и поведенческие факторы риска рецидива туберкулеза среди больных туберкулезом во время пандемии COVID-19 в Ферганской области, Узбекистан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 64–69. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-64-69>

Socio-Demographic and Behavioral Risk Factors of Tuberculosis Relapse among Tuberculosis Patients during the COVID-19 Pandemic in Fergana Region, Uzbekistan

SADIKHODZHAEV S.SH.^{1,3}, KHAKIMOVA R.A.², MAMASOLIEV N.S.², SADIKOV U.T.³

¹ Fergana Regional Center for Phthisiology and Pulmonology, Fergana, Uzbekistan

² Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

³ Central Asian Medical University, Fergana, Uzbekistan

ABSTRACT

The objective: to identify socio-demographic and behavioral risk factors associated with occurrence of tuberculosis relapse among tuberculosis patients during the COVID-19 pandemic in Fergana Region, Uzbekistan.

Subjects and Methods. The article describes a cross-sectional study among tuberculosis patients admitted to hospital in 2020-2022. 1499 patients were enrolled in the study. Univariate and bivariate analysis of socio-demographic and behavioral parameters was conducted.

Results. Bivariate odds ratio analysis of demographic factors revealed that individuals aged 18-29 years were 3.1 times more likely to develop tuberculosis relapse, while those aged 30-49 years were 2.2 times more likely to develop tuberculosis relapse versus those aged 70 years and older. Also, unmarried people were 4 times more likely to develop tuberculosis relapse than divorced people. While individuals who frequently consumed fatty foods were 2.6 times more likely to develop tuberculosis relapse.

Key words: socio-demographic risk factors, behavioral risk factors, tuberculosis relapse.

For citation: Sadikhodzhaev S.Sh., Khakimova R.A., Mamasoliev N.S., Sadikov U.T. Socio-demographic and behavioral risk factors of tuberculosis relapse among tuberculosis patients during the COVID-19 pandemic in Fergana Region, Uzbekistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 64–69. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-64-69>

Для корреспонденции:

Садикходжаев Сардор Шухратжон угли
E-mail: sardorsadikhodzhaev@gmail.com

Correspondence:

Sardor Sh. Sadikhodzhaev
Email: sardorsadikhodzhaev@gmail.com

Введение

Медленное снижение заболеваемости туберкулезом (ТБ) наблюдается в большинстве стран с высоким бременем туберкулеза [3, 5]. Рецидивы туберкулеза остаются одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения в Узбекистане, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении новых случаев заболевания. Считается, что рецидивы туберкулеза связаны с ослабленным иммунным ответом. У пациентов, перенесших COVID-19, может наблюдаться такое состояние, и нам было интересно сравнить социально-демографические и поведенческие факторы среди новых случаев и рецидива туберкулеза [1, 2, 4, 6].

Цель исследования

Сравнить социально-демографические и поведенческие факторы в новых случаях туберкулеза и при рецидиве туберкулеза у лиц, переболевших COVID-19 в Ферганской области, Узбекистан.

Материалы и методы

Проведено исследование среди больных туберкулезом, госпитализированных в Ферганский областной центр фтизиатрии и пульмонологии в период с 2020 по 2022 гг. Исследователи собирали данные из медицинской документации и методом опроса «лицом к лицу» или по телефону. Выборка проводилась среди пациентов, госпитализированных в легочное отделение противотуберкулезного диспансера. В исследование включены 1499 пациентов. Критерии включения в исследование:

- пациенты 18 лет и старше;
- переболели COVID-19;
- легочная форма туберкулеза;
- ВИЧ-негативные;
- постоянные жители Ферганской области, которые являются гражданами Узбекистана;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение случая. Новый случай туберкулеза – впервые выявленный больной с туберкулезом, зарегистрированный в электронной базе «bemoruz» или нет информации о туберкулезе в анамнезе жизни. То есть, это новые пациенты, которые никогда не лечились от туберкулеза или принимали противотуберкулезные препараты менее месяца. Рецидив туберкулеза – пациент с повторно выявленным туберкулезом, зарегистрированный в электронной базе «bemoruz» или есть данные о туберкулезе в анамнезе жизни (предыдущие результаты лабораторных данных, записи в истории

болезни и т.д.). То есть, больные, ранее лечившиеся по поводу туберкулеза и излеченные после окончания последнего курса или признанные завершившими лечение, но впоследствии у них повторно диагностирован бактериологически подтвержденный туберкулез.

В возможных вероятных факторах риска развития рецидива туберкулеза учтены следующие характеристики пациентов: возраст; пол; семейное положение; образование; место проживания (город/село); сотрудник туберкулезного диспансера (все сотрудники туберкулезного диспансера); тип работы (умственная, физическая, тяжелая физическая работа); стаж работы; курение (лица, курящие более 1 сигареты в день); употребление алкогольных напитков (лица, употребляющие алкогольные напитки более 1 раза в неделю); опыт тюремного заключения (лица, находившиеся в тюремном заключении 15 суток и более); регулярность питания (лица, употребляющие еду по режиму, 3 раза в день, не пропуская приемы пищи по времени); частота употребления жирной пищи (более 3 раз в неделю); конституция тела. Проведен одномерный и двумерный анализ социально-демографических и поведенческих характеристик. Для качественных и количественных данных использован тест Хи-квадрат и т-тест соответственно. Вычислены отношения шансов для каждого фактора риска с 95% доверительным интервалом, уровень значимости определен как $p < 0,05$. Анализ данных проведен в программе R-studio. Данная программа является языком программирования для статистической обработки данных и работы с графикой, а также свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом [6].

Результаты исследования

В наше исследование вошли 1152 пациента с рецидивом туберкулеза и 347 пациентов с новыми случаями туберкулеза. Всего – 1499 пациентов. Большинство из них (38%) находились в возрасте от 50 до 69 лет, 34% – в возрасте 30-49 лет, 13% – в возрасте 18-29 лет, пациенты 70 лет и старше составили – 15%. В выборке преобладали мужчины – 60%. Большинство пациентов (85%) находятся в браке, в то время как доля разведенных и вдовцов составила по 3%, холостыми или незамужними были 9% пациентов. Наиболее распространенным уровнем образования среди пациентов было средне-специальное (77%), неполное средне-специальное – у 14%, высшее – у 7%, неполное высшее – у 1%, среднее образование – 2%. Большинство пациентов (65%) проживали в сельской местности, 35% проживали

Таблица 1. Сравнение социально-демографических характеристик пациентов с рецидивом туберкулеза и новыми случаями

Table 1. Comparison of socio-demographic parameters of tuberculosis relapses and new cases

Характеристики	Рецидив ТБ, n=1152	Новый случай ТБ, n=347	ОШ (95% ДИ)
Возраст (лет)			
18-29	125 (10,8%)	69 (19,9%)	3,1 (2,0-5,0); p<0,001
30-49	363 (31,5%)	143 (41,2%)	2,2 (1,5-3,4); p<0,001)
50-69	465 (40,4%)	100 (28,8%)	1,2 (0,8-1,9); p=0,347
70 и более	199 (17,3%)	35 (10,1%)	референтная группа
Пол			
Женский	459 (39,8%)	147 (42,4%)	референтная группа
Мужской	693 (60,2%)	200 (57,6%)	0,9 (0,7-1,2); p=0,402
Семейное положение			
разведен/а	38 (3,3%)	5 (1,5%)	референтная группа
вдовец/вдова	42 (3,7%)	8 (2,3%)	1,5 (0,4-5,2); p=0,546
женат/замужем	981 (85,1%)	286 (82,4%)	2,2 (0,9-6,5); p=0,098
холостой/не замужем	91 (7,9%)	48 (13,8%)	4,0 (1,6-12,2); p=0,006
Образование			
необразованный	4 (0,4%)	21 (6,0%)	референтная группа
средне-специальное	959 (83,2%)	197 (56,8%)	<0,1 (<0,1-0,1); p<0,001
неполное средне-специальное	108 (9,4%)	103 (29,7%)	0,2 (0,1-0,5); p=0,002
высшее	69 (6,0%)	16 (4,6%)	<0,1 (<0,1-0,1); p<0,001
неполное высшее	12 (1,0%)	10 (2,9%)	0,2 (0,1-0,6) p=0,008)
Место проживания			
село	763 (66,2%)	213 (61,4%)	референтная группа
город	389 (33,8%)	134 (38,6%)	1,2 (0,9-1,6; p=0,097)
Сотрудник ТБ диспансера	76 (6,6%)	32 (9,2%)	1,4 (0,9-2,2, p=0,099)

в городе на момент исследования (табл. 1, рис. 1). Доля пациентов, которые были сотрудниками туберкулезного диспансера, составила 7% от общего числа.

Следует учитывать возрастные группы при разработке стратегий по контролю туберкулеза в указанном регионе. Не состоящие в браке лица имели в 4 раза выше шанс рецидива туберкулеза, чем разведенные. Это может свидетельствовать о важности социальной поддержки и семейной структуры в защите от развития туберкулеза. Образовательный уровень также оказывает влияние на риск развития рецидива туберкулеза. Лица со средне-специальным и высшим образованием имели несколько ниже шанс рецидива туберкулеза (табл. 1, рис.1)

Другие факторы (лица в возрасте 50-69 лет, пол пациентов, места их проживания, овдовевшие лица и сотрудники) не показали статистически значимого влияния на риск развития рецидива туберкулеза в данном исследовании (табл. 1).

Ниже представлены рис. 1, 2, 3, демонстрирующие влияние разных факторов (характеристик) на

развитие рецидива туберкулеза по отношению к новым случаям туберкулеза (ОШ и 95% ДИ).

Лица, часто употребляющие жирную пищу, в 2,6 раза выше имели шанс заболеть рецидивом туберкулеза. У тех, кто регулярно питался, шанс развития рецидива туберкулеза был в 2,5 раза ниже. Пациенты с нормостеническим телосложением имели шанс развития рецидива туберкулеза в 2 раза ниже, в то время как у лиц с гиперстеническим телосложением шанс его развития был в 1,8 раза выше (рис. 2). Эти выводы могут быть полезны для разработки общественных здравоохранительных стратегий и рекомендаций по питанию и образу жизни, направленных на снижение рецидивов туберкулеза.

Результаты на рис. 3 показывают, что стаж работы оказывает заметное влияние на вероятность рецидива туберкулеза. Это может быть связано с различными факторами, включая уровень физической активности, социально-экономический статус, условия труда и воздействие окружающей среды на рабочем месте. Так, пациенты со стажем работы 11-15 лет и 21-25 лет, выполняющие физи-

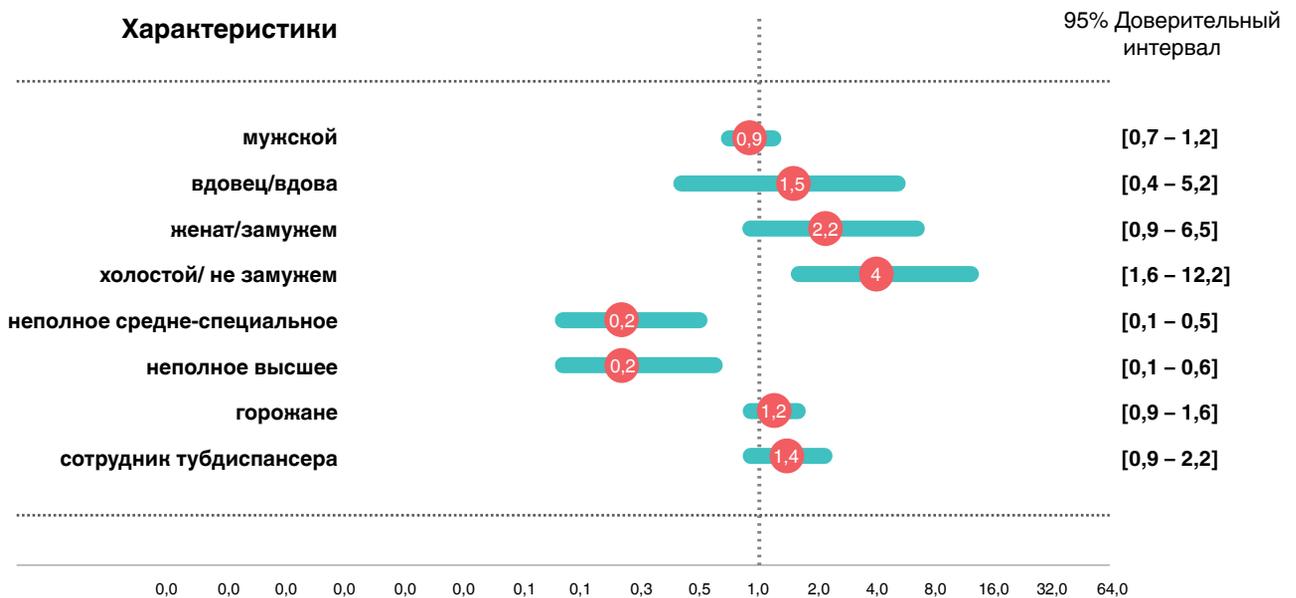


Рис. 1. Влияние социо-демографических характеристик у пациентов на развитие рецидива туберкулеза в сравнении с новыми случаями туберкулеза (ОШ, 95%ДИ)

Fig. 1. The impact of socio-demographic parameters on the development of tuberculosis relapse compared to new cases of tuberculosis (OR, 95% CI)

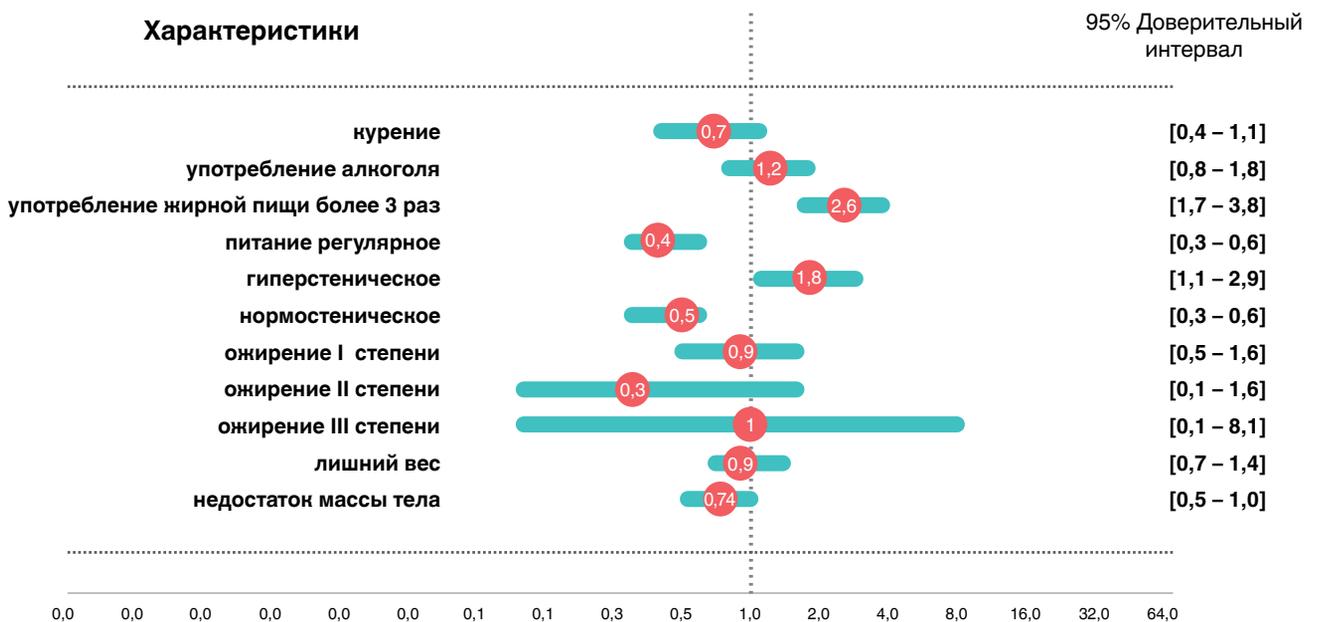


Рис. 2. Влияние поведенческих характеристик у пациентов на развитие рецидива туберкулеза в сравнении с новыми случаями туберкулеза (ОШ, 95%ДИ)

Fig. 2. The impact of behavioral parameters on the development of tuberculosis relapse compared to new cases of tuberculosis (OR, 95% CI)

ческую работу, имели более низкий шанс рецидива туберкулеза по сравнению с теми, кто работал менее 5 лет или занимался умственным трудом. Это может отражать положительное воздействие умеренной и регулярной физической активности на общее состояние здоровья. Также возможно, что более длительный стаж работы связан с лучшими

условиями труда и большей осведомленностью о мерах профилактики заболеваний, в том числе рецидива туберкулеза. Пациенты с более длительным стажем работы могут иметь лучшее социально-экономическое положение, что также влияет на доступ к здравоохранению, качество питания и общие условия жизни, которые могут снижать риск

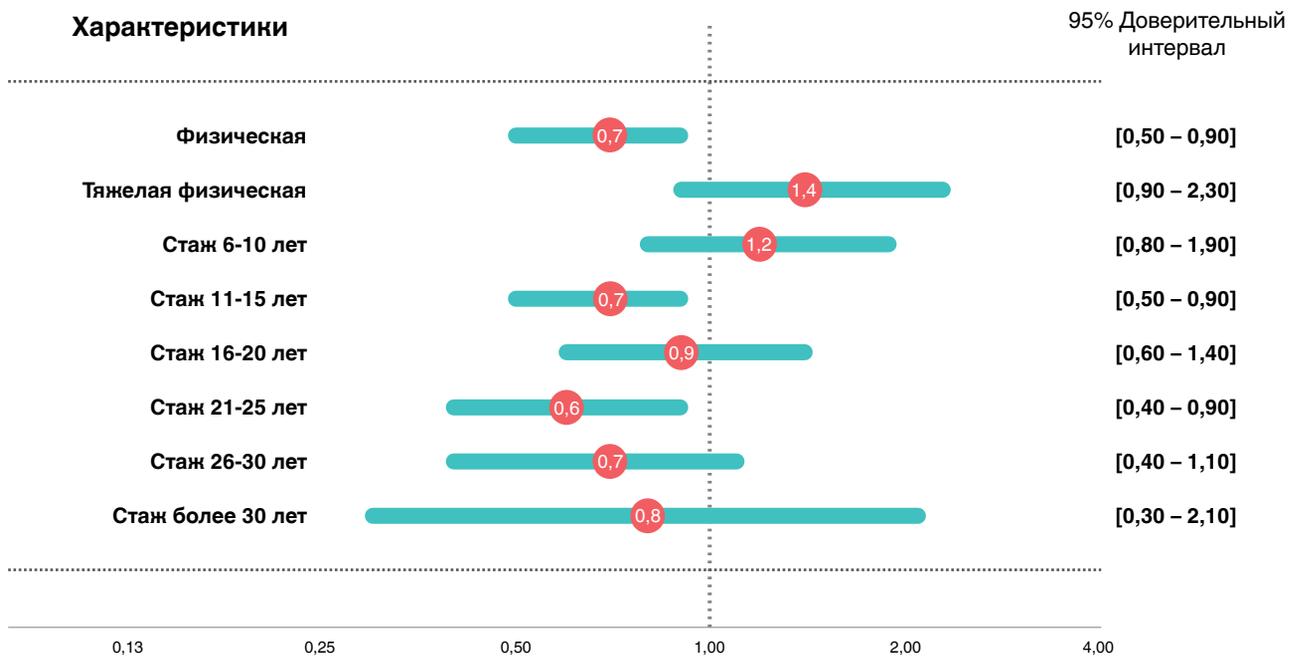


Рис. 3. Влияние трудовых характеристик у пациентов на развитие рецидива туберкулеза в сравнении с новыми случаями туберкулеза (ОШ, 95% ДИ)

Fig. 3. The impact of employment parameters on the development of tuberculosis relapse compared to new cases of tuberculosis (OR, 95% CI)

развития рецидива туберкулеза. Такие факторы как курение, употребление алкоголя были статистически незначимы по влиянию на рецидив туберкулеза по отношению к новым случаям.

Выводы

Демографические факторы. Результаты двумерного анализа демографических факторов показывают, что возраст и семейное положение имеют существенное влияние на риск рецидива туберкулеза в Узбекистане. Не состоящие в браке лица подвержены более высокому риску развития рецидива туберкулеза по сравнению с разведенными. Образование также имеет значение, причем лица с более низким уровнем образования более уязвимы для рецидива туберкулеза.

Поведенческие факторы. Анализ поведенческих факторов выявил, что частое употребление жирной пищи и гиперстеническое телосложение ассоциированы с риском рецидива туберкулеза, в то время как регулярное и сбалансированное питание уменьшает риск. Также обнаружено, что нормостеническое телосложение связано с более низким риском по сравнению с гиперстеническим.

Факторы, связанные с трудовой деятельностью. Комплексный подход, включающий улучшение условий труда, повышение уровня физической активности, может способствовать снижению риска рецидива туберкулеза. Ограничением полученных данных в контексте нашего исследования является незначительное число пациентов (менее 10%), находившихся без работы длительный период времени, поэтому их вклад статистически нерепрезентативный для общей выборки.

Положительный момент исследования. Нивелирование влияния COVID-19 на вероятность рецидива туберкулеза по сравнению с новыми случаями туберкулеза путем включения в выборку только переболевших COVID-19.

В целом, эти результаты указывают на важность учета демографических и поведенческих факторов при разработке стратегий по предотвращению рецидивов туберкулеза в Узбекистане. Профилактические меры должны быть направлены на молодое взрослое население, особенно на тех, кто не состоит в браке и на лиц с низким уровнем образования. Население также следует просвещать о важности здорового питания и поддержания хорошего физического состояния организма.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Diriba K., Awulachew E. Associated risk factor of tuberculosis infection among adult patients in Gedeo Zone, Southern Ethiopia // *SAGE Open Med.* – 2022. – № 10. – P. 205031212210867. <https://doi.org/10.1177/20503121221086725>
2. Narasimhan P., Wood J., MacIntyre C.R., Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis // *Pulm Med.* – 2013. – № 2013. – P. 1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/828939>
3. Natarajan A., Beena P.M., Devnikar A.V., Mali S. A systemic review on tuberculosis // *Indian Journal of Tuberculosis.* – 2020. – Vol. 67, № 3. – P. 295-311. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005>
4. Silva D. R., Muoz-Torrico M., Duarte R., et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs // *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 145-152. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
5. Taking forward the Stop TB Partnership and World Health Organization Joint Theme for World TB Day March 24th 2018 – Wanted: Leaders for a TB-Free World. You can make history. End TB // *International Journal of Infectious Diseases.* 2018. – №. 68. – P. 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.002>
6. The R Journal: Overview. [Online]. Available: <https://journal.r-project.org/> [Accessed Dec. 03, 2023].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ферганский областной центр фтизиатрии и пульмонологии
150112, Узбекистан, г. Фергана, ул. Келажак, д. 7
Тел. (+998) 73 245 37 39

Садикходжаев Сардор Шухратжон угли
Заместитель директора по лечебной части, ассистент
кафедры внутренних болезней Центральноазиатского
медицинского университета
E-mail: Sardor_06_91@mail.ru

Андижанский государственный медицинский институт
170108, Узбекистан, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, д. 1
Тел. (+998) 74 223 94 57

Хакимова Руза Абдурахимовна
Доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии,
микробиологии, вирусологии и иммунологии
E-mail: r.xakimova1954@mail.ru

Мамасолиев Незматжон Солижонович
Председатель Хайят Мажлиса, доктор медицинских
наук, профессор, академик Академии народной медицины
Узбекистана
E-mail: agmi-361@umail.uz

Центральноазиатский медицинский университет
150103, Узбекистан, г. Фергана, ул. Бурхониддина
Маргинани, д. 64
Тел. (+998) 95 485 00 70

Садиков Умаралли Турсунбаевич
Заведующий кафедрой внутренних болезней
E-mail: info@camuf.uz

REFERENCES

1. Diriba K., Awulachew E. Associated risk factor of tuberculosis infection among adult patients in Gedeo Zone, Southern Ethiopia. *SAGE Open Med.*, 2022, no. 10, pp. 205031212210867. <https://doi.org/10.1177/20503121221086725>
2. Narasimhan P., Wood J., MacIntyre C.R., Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm. Med.*, 2013, no. 2013, pp. 1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/828939>
3. Natarajan A., Beena P.M., Devnikar A.V., Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 2020, vol. 67, no. 3, pp. 295-311. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005>
4. Silva D.R., Muoz-Torrico M., Duarte R. et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 145-152. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
5. Taking forward the Stop TB Partnership and World Health Organization joint theme for World TB Day March 24th 2018 – wanted: leaders for a TB-Free World. You can make history. End TB. *International Journal of Infectious Diseases*, 2018, no. 68, pp. 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.002>
6. The R Journal: Overview. Epub. Available: <https://journal.r-project.org/> Accessed December 03, 2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Fergana Regional Center for Phthysiology and Pulmonology,
7 Kelazhak St., Fergana, Uzbekistan, 150112
Phone: (+998) 73 245 37 39

Sardor Sh. Sadikhodzhaev
Deputy Director for Treatment Activities,
Assistant of Internal Diseases Department,
Central Asian Medical University
Email: Sardor_06_91@mail.ru

Andijan State Medical Institute
1 Atabekova St., Andijan, Uzbekistan, 170108
Phone: (+998) 74 223 94 57

Ruza A. Khakimova
Associate Professor of Department of Phthysiology,
Pulmonology, Microbiology, Virology and Immunology
Email: r.xakimova1954@mail.ru

Nematzhon S. Mamasoliev
Chairman of the Hayat Majlis, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Academician of the Academy of Traditional
Medicine of Uzbekistan
Email: agmi-361@umail.uz

Central Asian Medical University
64 Burkhoniddina Marginani St., Fergana,
Uzbekistan, 150103
Phone: (+998) 95 485 00 70

Umaralli T. Sadikov
Head of Internal Diseases Department
Email: info@camuf.uz



Анализ осложнений трансбронхиальной криобиопсии легочной ткани у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких

С.В. СКЛЮЕВ, Н.Б. МУЗАЕВ, Е.М. ЖУКОВА, Н.В. СТАВИЦКАЯ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту и спектр осложнений после проведения трансбронхиальной криобиопсии легкого.

Материалы и методы. Проведено сплошное ретроспективное исследование, в которое включены 138 пациентов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России с синдромом диссеминации легочной ткани, находившихся на лечении с января 2023 г. по декабрь 2024 г. Для верификации диагноза всем пациентам выполнена трансбронхиальная криобиопсия легочной ткани. Оценены диагностическая эффективность биопсии и возникшие осложнения.

Результаты. С помощью трансбронхиальной криобиопсии ткани легкого удалось верифицировать диагноз у 109 (78,9%) из 138 пациентов. Осложнения зарегистрированы у 125 (90,6%) пациентов: кровотечения – у 89,1%, кровотечение 3 степени – у 3,6%, пневмоторакс – у 2,2%. Летальных случаев не было.

Ключевые слова: криобиопсия, диссеминированные заболевания легких, осложнения, туберкулез, саркоидоз.

Для цитирования: Склюев С.В., Музаев Н.Б., Жукова Е.М., Ставицкая Н.В. Анализ осложнений трансбронхиальной криобиопсии легочной ткани у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 70–74. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-70-74>

Analysis of Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Patients with Disseminated Lung Diseases

S.V. SKLYUEV, N.B. MUZAEV, E.M. ZHUKOVA, N.V. STAVITSKAYA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the frequency and spectrum of complications after transbronchial lung cryobiopsy.

Subjects and Methods. A continuous retrospective study was conducted, which included 138 patients with pulmonary tissue dissemination syndrome. All those patients were treated in Novosibirsk Tuberculosis Research Institute from January 2023 to December 2024. To verify the diagnosis, all patients underwent transbronchial lung cryobiopsy. The authors assessed the diagnostic effectiveness of biopsy and complications that developed.

Results. Transbronchial lung cryobiopsy allowed to verify the diagnosis in 109 (78.9%) of 138 patients. Complications were registered in 125 (90.6%) patients: bleeding – in 89.1%, grade 3 bleeding – in 3.6%, and pneumothorax – in 2.2%. There were no lethal outcomes.

Key words: cryobiopsy, disseminated lung diseases, complications, tuberculosis, sarcoidosis.

For citation: Sklyuev S.V., Muzaev N.B., Zhukova E.M., Stavitskaya N.V. Analysis of complications of transbronchial lung cryobiopsy in patients with disseminated lung diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 70–74. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-70-74>

Для корреспонденции:
Склюев Сергей Валерьевич
E-mail: elphyn@yandex.ru

Correspondence:
Sergey V. Sklyuev
Email: elphyn@yandex.ru

Введение

Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различной клинической, рентгенологической и патоморфологической картиной. Для оценки прогноза и успешности лечения необходим верифицированный диагноз. Этот диагноз ставится

в ходе междисциплинарного обсуждения клинических, рентгенологических, бактериологических и патоморфологических данных [8]. Трансбронхиальная криобиопсия легких (ТБКЛ) все чаще используется в качестве альтернативного метода диагностики при ДЗЛ [1, 9], а информативность биопсионного материала (возможность получения патоморфологических и бактериологических ре-

зультатов исследований) аналогична таковой при торакоскопической биопсии легочной ткани [4, 7]. Эффективность ТБКЛ по данным разных авторов варьируется от 71% и до 85% [2, 3, 9]. При этом, сведения о безопасности данного вида биопсии недостаточны [2, 4, 5].

Цель исследования

Изучить частоту и спектр осложнений после проведения трансбронхиальной криобиопсии легких.

Материалы и методы

Сплошное ретроспективное исследование, в которое включены 138 пациентов ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России с синдромом диссеминации легочной ткани, находившиеся на стационарном лечении с неверифицированным диагнозом туберкулеза легких (А16) с января 2023 г. по декабрь 2024 г. Для верификации диагноза всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное, рентгенологическое, бактериологическое обследование, выполнена трансбронхиальная криобиопсия легочной ткани (ТБКЛ).

Зона интереса для проведения биопсии определялась по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) как зона наибольших изменений. Бронхоскопия выполнялась под общей анестезией с высокочастотной вентиляцией легких. Через тубус ригидного трахеоскопа (Karl Storz № 14) видеобронхоскоп (Pentax EB-1970TK) вводился в трахеобронхиальное дерево до субсегментарных бронхов зоны интереса. Параллельно с видеобронхоскопом через тубус ригидного трахеоскопа в долевого бронх устанавливался баллонный катетер типа «фогарти» диаметром до 1,5 см, который раздувался при возникновении после ТБКЛ кровотечения 2 и более степени. Интенсивность кровотечения оценивалась по шкале, разработанной в 2019 г. рабочей группой Дельфийского консенсуса [6]. Через инструментальный канал видеобронхоскопа в зону интереса вводился криозонд (диаметр до 1,9 мм), совмещенный с криостанцией (ERBECRYO 2, ERBE, Германия). Глубина введения зонда в сегментарный бронх рассчитывалась по КТ ОГК и варьировала от 4,0 до 8,0 см. Время активации зонда в выбранной позиции составляло 6 сек. Одновременно с извлечением видеобронхоскопа и криозонда с примороженным биоптатом, если возникало кровотечение, раздувался баллон. Количество биоптатов варьировало от 1 до 5, размер их достигал 0,6 см в диаметре. У каждого пациента 1 из биоптатов направлялся на бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование. Через 2 часа после ТБКЛ проводилось рентгенологическое исследование для выявления возможного пневмоторакса или ранее при наличии клинических его проявлений.

Результаты

Среди включенных в исследование женщин было 81 (58,7%), мужчин – 57 (41,3%). Возраст пациентов колебался от 18 до 74 лет, средний возраст составил $41,3 \pm 9,28$ лет. Длительность заболевания колебалась от 1 до 12 месяцев, большинство больных – 110 (79,7%) имели сроки 1-6 месяцев. По поводу туберкулеза получали лечение 105/138 (76,1%) пациентов.

В результате ТБКЛ верификация диагноза была достигнута у 109/138 (78,9%) пациентов (рис. 1).

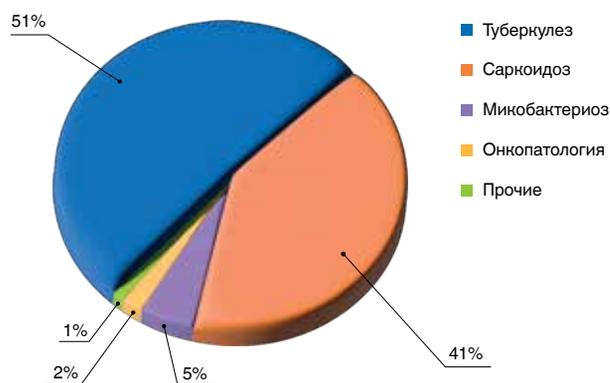


Рис. 1. Верифицированные диагнозы в результате ТБКЛ у 109 пациентов

Fig. 1. Verified diagnoses by TBLC in 109 patients

Из 109 пациентов у 56 (51,4%) был подтвержден диагноз туберкулеза, у 45 (41,3%) – верифицирован саркоидоз, у 5 (4,6%) – микобактериальная инфекция, онкопатология установлена у 2 (1,8%). Осложнения ТБКЛ были зафиксированы у 125/138 (90,6%) пациентов, кровотечение было самым частым осложнением, зарегистрировано у 123/138 (89,1%) пациентов, распределение по степеням представлено на рис. 2.

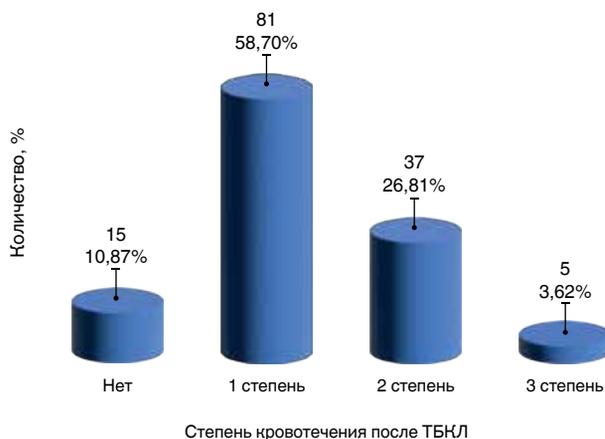


Рис. 2. Степень кровотечения после ТБКЛ у 138 пациентов

Fig. 2. Bleeding severity after TBLC in 138 patients

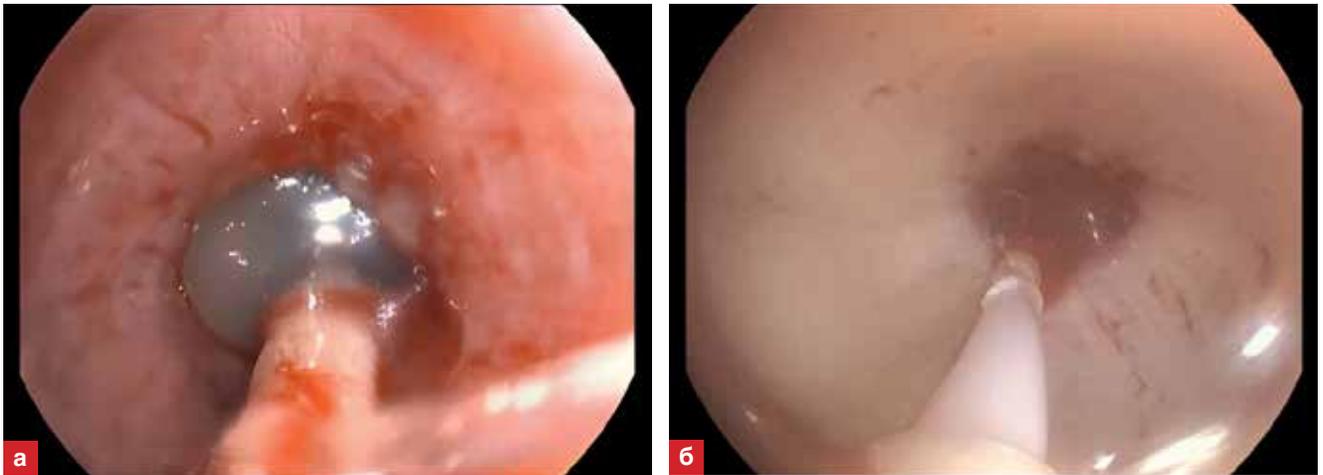


Рис. 3. Использование баллона типа «Фогарти» (а – расположение баллона в просвете бронха, б – контроль кровотечения сквозь раздутый баллон)

Fig. 3. Use of a Fogarty balloon (a – balloon positioning in the lumen of the bronchus, b – control of bleeding through the inflated balloon)

У 81 (58,7%) пациента после ТБКЛ отмечалось кровотечение 1 степени по Нэшвилл, которое не требовало прерывания процедуры. У 37 (26,8%) пациентов развилось кровотечение 2 степени, которое потребовало проведения временной окклюзии устья целевого сегментарного бронха дистальным концом видеобронхоскопа или раздутия баллонного катетера, а также проведения медикаментозной гемостатической терапии, после чего ТБКЛ продолжалась до получения нескольких биоптатов. Кровотечение

3 степени развилось у 5 (3,6%) пациентов, у данных пациентов проведение ТБКЛ было остановлено, проводилась комплексная гемостатическая терапия, включая использование баллонного катетера (рис. 3).

После остановки кровотечения пациенты находились под наблюдением дежурного врача, и на 2 сутки им выполнялась санационная бронхоскопия для удаления сгустков крови из трахеобронхиального дерева. Развитие пневмоторакса после ТБКЛ

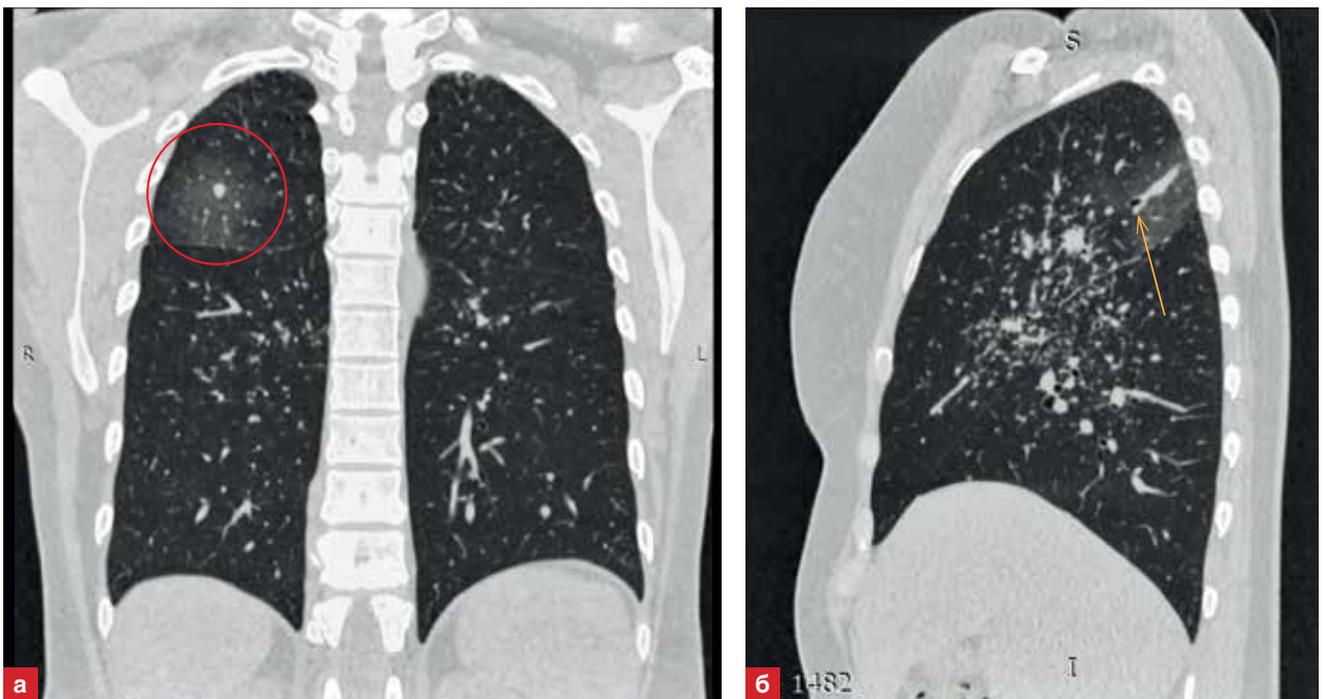


Рис. 4. Изменения на КТ ОГК у пациентов после ТБКЛ (а – появление участка затемнения в зоне биопсии, б – участок деструкции легочной ткани в зоне биопсии)

Fig. 4. Changes in chest CT scan after TBLC (a – appearance of a darkening area in the biopsy area, b – area of lung tissue destruction in the biopsy area)

имело место у 3 (2,2%) пациентов, им было проведено дренирование плевральной полости, дренажи удалены на 4-5 сутки, легкое полностью расправилось.

У 1 (0,7%) пациента во время ТБКЛ наблюдалось скальпирование слизистой бронха, у 5 (3,6%) пациентов после ТБКЛ отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, потребовавшее дополнительных назначений и лечения у врача-пульмонолога.

В дополнение к осложнениям, выявленным сразу, у некоторых пациентов при проведении контрольного КТ ОГК после ТБКЛ могут фиксироваться следующие изменения (рис. 4): участок деструкции легочной ткани до 1,0 см в диаметре в месте проведения биопсии, что, как правило, связано с крупным размером биоптата; инфильтрация легочной ткани в зоне биопсии, что обусловлено пропитыванием кровью легочной ткани. Выявленные изменения

не требуют лечения и купируются самостоятельно в течение 10 дней.

Заключение

Трансбронхиальная криобиопсия легких показывает высокую эффективность (78,9%) при диагностике диссеминированных заболеваний легких. Использование ТБКБ сопряжено с очень высоким (89,1%) риском кровотечения в момент выполнения биопсии, но кровотечение 3 степени было лишь у 5 (3,6%) пациентов, которым потребовалось лечение постгемморагических осложнений. При включении в план обследования ТБКБ необходимо учитывать исходное состояние функции внешнего дыхания, так как возможно ухудшение показателей в результате осложнений в виде инфильтрации легочной ткани в зоне биопсии при кровотечении.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Беков М.Т., Пашков И.В., Латыпов Р.А., Олешкевич Д.О., Шигаев Е.Ф., Смирнов К.С., Якунин Я.С., Готье С.В. Трансбронхиальная криобиопсия у реципиентов легких // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 57.
2. Беляев Г.С., Васильев И.В., Маменко И.С., Табанакова И.А., Новицкая Т.А., Яблонский П.К. Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансбронхиальной щипцовой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 40-49. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-2-40-49>.
3. Чесалина Я.О. Трансбронхиальная криобиопсия в дифференциальной диагностике периферических образований легких // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 51. – С. 109-110. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-5-109-110>
4. Cavazza A., Colby T.V., Dubini A., Tomassetti S., Ravaglia C., Poletti V., Mengoli M.C., Tagliavini E., Rossi G. Transbronchial Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Lung Disease // Surg. Pathol. Clin. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.11.004>
5. Chami H.A., Diaz-Mendoza J., Chua A., Duggal A., Jenkins A.R., Knight S.L., Patolia S., Tamae-Kakazu M., Raghu G., Wilson K.C. Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 148-161. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-421OC>
6. Folch Erik E., et al. Standardized definitions of bleeding after transbronchial lung biopsy // CHEST. – 2000. – № 1. – P. 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.036>
7. Mikolasch T.A., Garthwaite H.S., Porter J.C. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease // Clin. Med. (Lond.). – 2016. – Vol. 16, Suppl 6. – P. s71-s78. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s71>
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline // Am J Respir Crit Care Med. – 2018. – Vol. 198, № 5. – P. e44-68.
9. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A.U., et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature // Respiration. – 2016. – Vol. 91, № 3. – P. 215-227.

REFERENCES

1. Bekov M.T., Pashkov I.V., Latypov R.A., Oleshkevich D.O., Shigaev E.F., Smirnov K.S., Yakunin Ya.S., Gautier S.V. Transbronchial cryobiopsy in lung transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*, 2023, vol. 25, no. 5, pp. 57. (In Russ.)
2. Belyaev G.S., Vasiliev I.V., Mamenko I.S., Tabanakova I.A., Novitskaya T.A., Yablonskiy P.K. Comparison of the efficacy of transbronchial cryobiopsy with transbronchial forceps biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. *Meditinsky Alyans*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 40-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-2-40-49>.
3. Chesalina Ya.O. Transbronchial cryobiopsy in differential diagnostics of peripheral lung lesions. *CTRI Bulletin*, 2023, no. 51, pp. 109-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2023-5-109-110>
4. Cavazza A., Colby T.V., Dubini A., Tomassetti S., Ravaglia C., Poletti V., Mengoli M.C., Tagliavini E., Rossi G. Transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of diffuse lung disease. *Surg. Pathol. Clin.*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.11.004>
5. Chami H.A., Diaz-Mendoza J., Chua A., Duggal A., Jenkins A.R., Knight S.L., Patolia S., Tamae-Kakazu M., Raghu G., Wilson K.C. Transbronchial biopsy and cryobiopsy in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 148-161. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-421OC>
6. Folch Erik E. et al. Standardized definitions of bleeding after transbronchial lung biopsy. *Chest*, 2000, no. 1, pp. 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.036>
7. Mikolasch T.A., Garthwaite H.S., Porter J.C. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin. Med. (Lond.)*, 2016, vol. 16, suppl 6, pp. s71-s78. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s71>
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 198, no. 5, pp. e44-68.
9. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A.U. et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*, 2016, vol. 91, no. 3, pp. 215-227.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А
Тел.: + 7 (383) 203-78-25

Склюев Сергей Валерьевич

К. м. н., заведующий эндоскопическим отделением
E-mail: elphyn@yandex.ru

Музаев Наран Баатрович

врач-эндоскопист
E-mail: n.muzaev@nsk-niit.ru

Жукова Елена Михайловна

Д. м. н., ведущий научный сотрудник
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Ставицкая Наталья Васильевна

Д. м. н., директор
E-mail: director@nsk-niit.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Sergey V. Sklyuev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department
Email: elphyn@yandex.ru

Naran B. Muzaev

Endoscopist
Email: n.muzaev@nsk-niit.ru

Elena M. Zhukova

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

Natalia V. Stavitskaya

Doctor of Medical Sciences, Director
Email: director@nsk-niit.ru

Поступила 03.02.2025

Submitted as of 03.02.2025



Оценка безопасности лекарственного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование

А.Ю. САВЧЕНКО¹, М.С. БУРЕНКОВ², Е.И. БАЛАКИН²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, РФ

² АО «Фарм-Синтез», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка безопасности нового отечественного противотуберкулезного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы. Оценка безопасности препарата тиозонид проведена в период с 24 ноября 2014 г. по 17 мая 2019 г. в рамках многоцентрового 12-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (протокол № ТИО22, разрешение Минздрава России от 24.11.2014 № 661). В исследование включено 160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в 13 клинических центрах с верифицированным диагнозом МЛУ, пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ ТБ легких. На фоне стандартной противотуберкулезной терапии пациенты принимали тиозонид в дозе 200, 400 или 600 мг либо плацебо 1 раз/сут. Продолжительность лечения – 84 суток. Безопасность препарата оценивали по частоте и степени выраженности случаев развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), по изменению жизненно важных показателей в ходе физикального осмотра, по изменению показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность препарата тиозонид. В ходе исследования зарегистрировано 100 НЯ, но только одно из них (1%) – повышение уровня креатинфосфокиназы, было определено связано с исследуемым препаратом. По результатам статистического анализа не выявлено значимой зависимости между частотой НЯ и дозировкой препарата.

Заключение. Исследование безопасности оригинального противотуберкулезного препарата тиозонид у пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ легких при многократном приеме в дозах 200 мг, 400 мг и 600 мг показало его хорошую переносимость, сопровождалось единичными НЯ, среди которых не более 1% имели определенную связь с приемом данного препарата. Это позволяет рассматривать тиозонид как перспективный лекарственный препарат для терапии пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез с множественной, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью, тиозонид, противотуберкулезные препараты, нежелательные явления, клиническое исследование.

Для цитирования: Савченко А.Ю., Буренков М.С., Балакин Е.И. Оценка безопасности лекарственного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 75–81. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-75-81>

Evaluation of Safety of Thioisonide in Multiple Doses in Patients with Multidrug, Pre-extensively or Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: a Multicenter Randomized Controlled Study

A.YU. SAVCHENKO¹, M.S. BURENKOV², E.I. BALAKIN²

¹ Research Center for Biomedical Technologies by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² AO Pharm-Sintez, Moscow, Russia

The objective: to evaluate safety of Thioisonide in multiple doses, a new domestic anti-tuberculosis drug, in patients with multidrug, pre-extensively or extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. The safety of Thioisonide was assessed from November 24, 2014 to May 17, 2019 within a multicenter, 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study (Protocol no. TIO22, Permit no. 661 dated November 24, 2014 by the Russian Ministry of Health). The study included 160 patients aged 18 to 60 years, who were undergoing inpatient or outpatient treatment in 13 clinical centers with the verified diagnosis of MDR TB, pre-XDR TB and XDR TB. Against the background of standard anti-tuberculosis therapy, patients received 200, 400 or 600 mg of Thioisonide or placebo once a day. Treatment duration made 84 days. The following parameters were used to assess safety of the drug: frequency and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), number of cases of early discontinuation of the drug due AEs and SAEs, changes in vital signs during a physical examination, abnormal parameters of laboratory and instrumental tests and examinations.

Results. It has been demonstrated that Thioisonide is well-tolerated and safe. During the study, 100 AEs were reported, but only one of them (1%), which was an elevated creatine phosphokinase level, was definitely related to the investigated drug. Statistical analysis reveal no significant relationship between the frequency of AEs and dosage of the drug.

Conclusion. A safety study of Thioisonide, an original anti-tuberculosis drug, in patients with MDR, pre-XDR and XDR pulmonary TB with multiple administration in doses of 200 mg, 400 mg and 600 mg showed its good tolerability, accompanied by single AEs, of which no more than 1% were definitely related to the investigated drug. Due to the above, Thioisonide can be considered as a promising drug for the treatment of MDR/XDR TB patients.

Key words: multidrug-resistant, pre-extensively drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Thioisonide, anti-tuberculosis drugs, adverse events, clinical study.

For citation: Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Balakin E.I. Evaluation of safety of Thioisonide in multiple doses in patients with multidrug, pre-extensively or extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicenter randomized controlled study. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 75–81. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-75-81>

Для корреспонденции:
Савченко Алла Юрьевна
E-mail: alursav@mail.ru

Correspondence:
A.Yu. Savchenko
Email: alursav@mail.ru

Введение

Стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагает снижение заболеваемости туберкулезом в мире на 80%, смертности от туберкулеза – на 90% к 2030 г. Однако достижению этой цели препятствует наличие широкой, пре-широкой и множественной лекарственной устойчивости (ШЛУ, пре-ШЛУ, МЛУ) *Mycobacterium tuberculosis*, а также распространение осложненных форм туберкулеза, лечение которых требует одновременного использования большого числа препаратов [8, 11]. Применение противотуберкулезных средств часто сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) и нарушением функционирования различных органов и систем. В настоящее время подтверждены нефротоксичность аминогликозидов, кардиотоксичность фторхинолонов, токсичность в отношении ЖКТ этионамида и пара-аминосалициловой кислоты, токсичность циклосерина в отношении функций центральной нервной системы [1, 14].

При лечении пациентов с МЛУ, Пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ в 87,4% случаев могут развиваться нежелательные явления [7]. Вместе с тем, рекомендованный срок терапии составляет не менее 9 месяцев [3]. В случае длительного курса приема противотуберкулезных препаратов безопас-

ность и переносимость могут иметь определяющее значение, особенно если речь идет о новой разработке, такой как отечественный препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид (АО «Фарм-Синтез», Россия). По химической структуре он представляет собой {1R,2S + 1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол. Тиозонид при исследовании *in vitro* показал выраженную антимикобактериальную активность: он ингибировал рост культуры лекарственно-чувствительного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, культуры штамма *M. tuberculosis* CN-40 с моноустойчивостью к изониазиду и культуры штамма *M. tuberculosis* MS-115 с МЛУ в жидкой и агаризованной среде Дюбо. Учитывая, что эффект наблюдался при относительно низких концентрациях, тиозонид может рассматриваться как перспективный препарат для терапии МЛУ-ТБ [4].

Цель исследования

Оценка безопасности нового отечественного противотуберкулезного препарата тиозонид при многократном приеме у больных туберкулезом легких с множественной, пре-широкой или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы

Изучение безопасности и переносимости тиозонида выполнено в период с 24 ноября 2014 г. по 17 мая 2019 г. в рамках клинического исследования по протоколу № ТИО22 (разрешение Минздрава России № 661 от 24.11.2014; исследование одобрено на заседании Совета по этике № 89 от 23 сентября 2014 г.).

В исследование включено 160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в 13 клинических центрах, с верифицированным диагнозом МЛУ, Пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ. Пройдя скрининговый визит, каждый пациент проходил процедуру рандомизации в одну из четырех групп (в соотношении 1:1:1:1), сопоставимых по полу, возрасту и тяжести заболевания, которое было у всех без исключения пациентов впервые выявленным. Рандомизацию в группы проводили при помощи использования рандомизационных листов, что позволило закрепить за каждым пациентом его рандомизационный номер и вести учет пациентов в режиме реально-го времени. Группа I получала препарат тиозонид в дозе 200 мг (2 капсулы + 4 капсулы с плацебо + стандартная противотуберкулезная химиотерапия (СПХТ)). Группа II получала тиозонид в дозе 400 мг (4 капсулы + 2 капсулы с плацебо + СПХТ). Группа III получала тиозонид в дозе 600 мг (6 капсул + СПХТ). Группа IV получала (6 капсул плацебо + СПХТ). В качестве СПХТ у больных МЛУ ТБ использовались препараты IV режима химиотерапии: комбинация как минимум из 5 противотуберкулезных препаратов, к которым чувствительность МБТ была сохранена, например: пиразинамид, левофлоксацин или моксифлоксацин, канамицин/амикацин или капреомицин, протионамид/этионамид или ПАСК, этамбутол, циклосерин или теризидон. Для пациентов с Пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ использовались препараты V режима, состоящего как минимум из 6 противотуберкулезных препаратов, чувствительность МБТ к которым была сохранена, например: капреомицин или канамицин/амикацин, левофлоксацин или моксифлоксацин, пиразинамид, этамбутол, циклосерин/теризидон, протионамид/этионамид, ПАСК, линезолид. Назначение препаратов резервного ряда зависело от лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от больного, причем учитывались данные о лекарственной устойчивости МБТ по региону. Продолжительность лечения составила 84 суток.

Безопасность препарата тиозонид оценивали по частоте и степени выраженности случаев развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных (СНЯ), связанных, по мнению исследователей, с введением тиозонида, сгруппированных по классификации СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03: по числу случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ; по изменению результатов жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела в положении сидя); по изменению лабораторных показателей (общего клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) и электрокардиографии.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета Statistica 6.0 for Windows. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали частоту в процентах. Проверку значимости различий качественных переменных осуществляли при помощи критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса для произвольных таблиц сопряженности. Различия признавали статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$ [9].

Результаты

Исследование II фазы показало хорошую переносимость и безопасность препарата тиозонид (табл. 1, 2). За время исследования было зарегистрировано 100 нежелательных явлений (НЯ). В группе пациентов, принимавших тиозонид в дозе 200 мг, из 25 нежелательных явлений 1 НЯ (4%) представляло собой желудочно-кишечные нарушения, 2 (8%) – инфекции и инвазии, 15 (60%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 2 (8%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 4 (16%) – нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез, 1 (4%) – нарушения со стороны сердца. У пациентов, принимавших тиозонид в дозе 400 мг, из 21 нежелательного явления 1 НЯ (4,76%) представляло собой желудочно-кишечные нарушения, 9 (42,86%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 2 (9,52%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 1 (4,76%) – нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, 3 (14,29%) – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 2 (9,52%) – нарушения со стороны сердца, 1 (4,76%) – нарушения со стороны сосудов, 1 (4,76%) – травмы, интоксикации и осложнения процедур и 1 (4,76%) – эндокринные нарушения. Пациенты, принимавшие тиозонид в дозе 600 мг, из 28 НЯ имели 5 НЯ (17,86%) в виде нарушений работы ЖКТ, 1 (3,57%) – инфекции и инвазии, 12 (42,86%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 1 (3,57%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 1 (3,57%) – нарушения со стороны иммунной системы, 1 (3,57%) – нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, 1 (3,57%) – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 1 (3,57%) – нарушения со стороны нервной системы, 2 (7,14%) – нарушения со стороны органа зрения, 2 (7,14%) – нарушения

Таблица 1. Число пациентов с НЯ (абс.), получавших тиозонид, в группах исследования

Table 1. Number of patients with AEs (abs.) receiving Thioisonide in study groups

НЯ	1 группа, 200 мг, n=40	2 группа, 400 мг, n=39	3 группа, 600 мг, n=40	4 группа, Плацебо, n=39	P _{гг}
	Число пациентов				
Удлинение QTC	3	1	1	1	0,57
Удлинение QT	0	0	0	2	0,10
Дыхательная недостаточность	1	0	0	0	0,40
Гипотензия	0	0	1	0	0,40
Желудочковые экстрасистолы единичные	0	0	1	0	0,40
Тахисистолия, синусовая тахисистолия	0	1	0	0	0,38
Аритмия	1	0	0	2	0,29
Одышка	0	0	0	1	0,40
Синусовая брадикардия	1	1	0	1	0,79
Синусовая тахикардия	1	1	0	0	0,57
Сердцебиение	0	0	1	0	0,40
Боль за грудиной около 1,5 минут	0	1	0	0	0,38
Спонтанный пневмоторакс	0	0	1	0	0,40
Кардиалгия	0	0	1	0	0,40
Тромбоз венозной дуги обеих кистей	0	0	0	1	0,38
Полипы носовых перегородок	0	0	0	1	0,38
Артралгия	0	0	1	0	0,40
Хр. лев. сальпингофорит	1	0	0	0	0,40
Нарушение менструального цикла	1	0	0	0	0,40
Эндоцервицит	1	0	0	0	0,40
Боли в суставах (коленные, голеностопные)	0	0	0	1	0,38
Аспирация инородного тела	1	0	0	0	0,40
Внутрибольничная пневмония	1	0	0	0	0,40
ОРЗ	1	0	0	0	0,40
Диарея	0		2	0	0,11
Тошнота, рвота	0	1	1	0	0,57
Аллергический дерматит	0	0	1	0	0,40
Болевой синдром в нижнем отделе живота	1	0	1	0	0,57
Горечь во рту	0	0	1	0	0,40
Пупочная грыжа	0	1	0	0	0,38
Зуд кожных покровов	0	1	0	0	0,38
Папулезная сыпь на спине	0	0	1	0	0,40
Инфицированная рана нижней трети правой голени	0	0	0	1	0,38
Периодические боли в плечевых суставах	0	1	0	0	0,38
Туберкулезный хориоретинит	0	0	1	0	0,40
Катаракта	0	0	1	0	0,40
Кровохарканье	0	2	0	0	0,10
ЭКГ. Ухудшение процесса реполяризации по переднебоковой стенке и в обл. верхушки сердца	0	1	0	0	0,38
Обморок	0	1	0	0	0,38
Диффузное нарушение процессов реполяризации	0	0	1	0	0,40
Гипотиреоз	0	1	0	0	0,38
Верхняя респираторная инфекция	0	0	0	2	0,10
Ломота в мышцах и суставах	0	1	0	0	0,38
Ощущение онемения стоп	0	0	1	0	0,40
Подъем температуры	0	0	0	1	0,38
Дисфункциональное маточное кровотечение	1	0	0	0	0,40
ИТОГО	15	15	18	12	

Примечание: n – количество пациентов в группе; НЯ – нежелательное явление; ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Note: n – number of patients in the group; AE – adverse event; ARD – acute respiratory disease.

Таблица 2. Частота отклонений лабораторных показателей от нормы, зарегистрированных как НЯ, не связанных с приемом тиозонида, в группах исследования

Table 2. Frequency of laboratory abnormalities reported as AEs not related to Thioisonide in study groups

НЯ	1 группа, 200 мг, n=40	2 группа, 400 мг, n=39	3 группа, 600 мг, n=40	4 группа, Плацебо, n=39	P _{χ²} *
	Число пациентов с НЯ (абс.)				
Повышение уровня КФК	1	1	2	1	0,90
Повышение креатинина	0	0	1	0	0,40
Лейкоцитоз	1	0	0	0	0,40
Эозинофилия	1	1	4	6	0,09
Тромбоцитоз	0	0	1	0	0,40
Моноцитоз	0	0	1	0	0,40
Повышение СОЭ	1	1	0	0	0,57
Гиперурикемия	2	1	1	1	0,90
Повышение уровня ЩФ	1	0	0	1	0,57
Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ	3	0	0	0	0,03
Итого	10	4	10	9	

*различия статистически значимы, критерий χ^2 с поправкой

*differences are statistically significant, χ^2 test with correction

ния со стороны сердца и 1 (3,57%) – нарушения со стороны сосудов.

В группе пациентов, принимавших плацебо на фоне стандартной терапии МЛУ-ТБ, из 26 нежелательных явлений 1 НЯ (3,85%) входило в группу «Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)», 3 (11,54%) представляли собой инфекции и инвазии, 13 (50%) – изменения лабораторных и инструментальных данных, 1 (3,85%) – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, 1 (3,85%) – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, 1 (3,85%) – нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, 2 (7,69%) – нарушения со стороны сердца, 1 (3,85%) – нарушения со стороны сосудов, 1 (3,85%) – общие нарушения и реакции в месте введения и 2 (7,69%) – травмы, интоксикации и осложнения процедур. Статистический анализ не выявил значимых различий в частоте регистрации НЯ в зависимости от дозировки принимаемого препарата, за исключением значимо более высокой доли пациентов в группе, принимавшей тиозонид в дозе 200 мг, с повышенным уровнем печеночных ферментов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что количество НЯ и их потенциальная связь с исследуемой терапией в группах, получавших исследуемый препарат, сопоставимы с таковыми в группе плацебо.

Обсуждение

Сложность лечения МЛУ, Пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ возникает за счет прямых и опосредованных фак-

торов. К первым относятся длительная продолжительность терапии (до 20-24 мес.), токсичность ПТП и широкий спектр нежелательных реакций при их применении [6], ко вторым – высокая стоимость курса терапии [13]. Лекарственно-устойчивый ТБ лечат с помощью перепрофилированных препаратов (включая моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и бета-лактамы) и новых лекарств (включая бедаквилин, претоманид и деламанид) [12]. Однако возбудитель туберкулеза способен вырабатывать устойчивость и к новым схемам терапии: уже описаны случаи клинической невосприимчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину [10]. В этой связи полученные нами данные о хорошей переносимости препарата тиозонид и наличии единичных НЯ, имеющих определенную связь с его приемом (повышение креатинфосфокиназы), позволяют предполагать, что данный препарат возможно дополнит режимы терапии лекарственно-устойчивого ТБ. Отсутствие статистически значимой разницы в частоте выявленных НЯ в группах пациентов, получавших тиозонид в различных дозировках, подтверждает широкий терапевтический диапазон препарата. Аналогичное наблюдение сделано при исследовании переносимости и безопасности тиозонида у здоровых добровольцев, где увеличение дозировки препарата не изменяло спектр и выраженность нежелательных реакций по сравнению с группой плацебо [5]. Вместе с тем, нами выявлено, что у пациентов, принимавших 600 мг тиозонида, чаще выявлялись НЯ по некоторым показателям (ЖКТ и наличие инфекций и инвазий) по сравнению с группами с меньшей дозировкой или плацебо. НЯ со стороны ЖКТ проявлялись горечью во рту, тошнотой, боля-

ми в животе, что может указывать на токсическое поражение печени, и при разработке протокола III фазы клинического исследования потребуется более глубокий, нежели базовый, анализ биохимических параметров гомеостаза.

Заключение

Исследование безопасности оригинального ПТП тиозонид у пациентов с МЛУ, Пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ

при многократном приеме в дозах 200 мг, 400 мг и 600 мг показало его хорошую переносимость, сопровождалось развитием единичных НЯ, среди которых не более 1% имели определенную связь с принимаемым препаратом. Полученные результаты исследования позволяют говорить о возможности дальнейшего изучения тиозонида в ходе III фазы клинического исследования в рамках разработки отечественного ПТП для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке АО «Фарм-Синтез».

Funding. The study was funded by АО Pharm-Sintez,

Конфликт интересов. М.С. Буренков и Е.И. Балакин являются сотрудниками АО «Фарм-Синтез». Однако при подготовке рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных. А.Ю. Савченко заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of Interest. M.S. Burenkov and E.I. Balakin are employees of АО Pharm-Sintez. However, when preparing the manuscript, the authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained and declare impartial assessment of the data obtained. A.Yu. Savchenko declares that there is no conflict of interest that requires disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенеманский В.В., Юшков Г.Г., Бун М.М., Гущин А.С., Замашиков С.И. Экспериментально-клиническая характеристика токсичности применяемых противотуберкулезных препаратов (обзор) // Бюллетень Восточно-Сибирского НЦ СО РАМН. – 2011. – № 3-2. – С. 133-139.
2. Бочарова И.В., Буренков М.С., Лепеха Л.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н., Демикова О.В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 46-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50>
3. Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., Тоичкина Т.В., Бурыхин В.С., Борисов С.Е., Филиппов А.В., Кузнецова Т.А., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Лехляйдер М.В., Пантелеев А.М., Тоинова С.В., Масленикова Т.И., Галахова Д.О., Популяшина Л.Н., Саенко Г.И., Анисимова Е.С., Свичарская А.К., Сосова Н.А., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 44-53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>
4. Савченко А.Ю., Буренков М.С., Байдин П.С., Раменская Г.В., Перова Н.В., Кукес В.Г. Противотуберкулезная активность на фоне лекарственной устойчивости возбудителя в эксперименте как основа перспективы использования препарата тиозонид // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 1. – С.125-132.
5. Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г., Буренков М.С., Шилов Б.В. Комплексная оценка безопасности нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов // Биомедицина. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 105-110. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-105-110>
6. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В., Буйнова Л.Н., Колоколова О.В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>
7. Щегерцов Д.Ю., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н., Земляная Н.А., Кабанец Н.Н., Аллилуев А.С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>

REFERENCES

1. Benemanskiy V.V., Yushkov G.G., Bun M.M., Guschin A.S., Zamaschikov S.I. The experimental and clinical characteristic of toxicity of applied anti-tuberculosis drugs (review). *Byulleten Vostochno-Sibirskogo NTS SO RAMN*, 2011, no. 3-2, pp. 133-139. (In Russ.)
2. Bocharova I.V., Burenkov M.S., Lepekha L.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Demikhova O.V. Preclinical studies of the specific activity of the new anti-tuberculosis drug of Thiosonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 46-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50>
3. Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Toichkina T.V., Burykhin V.S., Borisov S.E., Filippov A.V., Kuznetsova T.A., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Lekhlyayder M.V., Panteleev A.M., Toinova S.V., Maslennikova T.I., Galakhova D.O., Populyashina L.N., Saenko G.I., Anisimova E.S., Svicharskaya A.K., Sosova N.A., Lovacheva O.V., Maryandyshv A.O., Samoylova A.G. Justification of chemotherapy duration in patients with multiple and pre-extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 12, pp. 44-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>
4. Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baydin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G. Anti-tuberculosis activity in the presence of drug resistance as a rationale for prospect use of Thiosonide. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, vol. 35, no. 1, pp. 125-132. (In Russ.)
5. Savchenko A.Yu., Ramenskaya G.V., Kukes V.G., Burenkov M.S., Shilov B.V. Comprehensive assessment of the safety of a new antituberculosis drug from the diarylquinolines group. *Journal Biomed*, 2021, vol. 17, no. 3, pp. 105-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-105-110>
6. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V., Buynova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>
7. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluyev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>

8. Conradie F, Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 893-902. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814>
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis, 2006.
10. Karmakar M., Rodrigues C.H.M., Holt K.E., Dunstan S.J., Denholm J., Ascher D.B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in AtpE // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0217169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217169>
11. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – № 380. – P. 1201-1213. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811867>
12. Peloquin C.A., Davies G.R. The treatment of tuberculosis // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 110, № 6. – P. 1455-1466. <https://doi.org/10.1002/cpt.2261>
13. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives // *Eur. Respir. Rev.* – 2019. – Vol. 28, № 152. – P. 190035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019>
14. Ramachandran G., Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications // *Drug Saf.* – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 253-269. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0267-y>
8. Conradie F, Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814>
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis, 2006.
10. Karmakar M., Rodrigues C.H.M., Holt K.E., Dunstan S.J., Denholm J., Ascher D.B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in AtpE. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 5, pp. e0217169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217169>
11. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, no. 380, pp. 1201-1213. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811867>
12. Peloquin C.A., Davies G.R. The treatment of tuberculosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 110, no. 6, pp. 1455-1466. <https://doi.org/10.1002/cpt.2261>
13. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.*, 2019, vol. 28, no. 152, pp. 190035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019>
14. Ramachandran G., Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf.*, 2015, vol. 38, no. 3, pp. 253-269. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0267-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России
143442, Россия, МО, Красногорский район,
п. Светлые горы, вл. 1
Тел.: +7 (495) 561-52-64*

Савченко Алла Юрьевна

*К. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакомоделирования
E-mail: alursav@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>*

АО «Фарм-Синтез»

111024, г. Москва, Кабельная 2-я ул., д. 2, стр. 46

Буренков Михаил Сергеевич

*К. б. н, менеджер по доклиническим исследованиям
E-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>*

Балакин Евгений Игоревич

*К. м. н., директор по разработке препаратов
E-mail: ebalakin@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Research Center for Biomedical Technologies
by the Federal Medical Biological Agency
1 Svetlye Gory Village, Krasnogorskiy District,
Moscow Region, Russia, 143442*

Alla Yu. Savchenko

*Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher
of Pharmacosimulation Laboratory
Email: alursav@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>*

AO Pharm-Sintez

2 Build. 46, 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024

Mikhail S. Burenkov

*Candidate of Biological Sciences, Manager on Pre-Clinical Studies
Email: mburenkov@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1158-9004>*

Evgeniy I. Balakin

*Candidate of Medical Sciences, Director for Drug Development
Email: ebalakin@pharm-sintez.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>*

Поступила 19.01.2025

Submitted as of 19.01.2025



Клинический случай успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом

В.В. ТИНЬКОВА^{1,2}, Л.Д. НАЗАРОВА¹, П.В. СЕНЧИХИН¹, Н.В. КУЗЬМИНА^{1,2}, М.А. БУЛГАКОВ²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический пример, демонстрирующий сложности диагностики туберкулеза у пациентки с острым промиелоцитарным лейкозом на фоне терапии дериватами ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка. Своевременность и индивидуальность лечебно-диагностической тактики позволили эффективно закончить курс лечения острого промиелоцитарного лейкоза и генерализованного туберкулеза, получив по этим заболеваниям излечение.

Ключевые слова: туберкулез, гемобластозы, промиелоцитарный лейкоз, вторичный иммунодефицит.

Для цитирования: Тинькова В.В., Назарова Л.Д., Сенчихин П.В., Кузьмина Н.В., Булгаков М.А. Клинический случай успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 82–91. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-82-91>

A Clinical Case of Successful Treatment of Generalized Tuberculosis in a Patient with Promyelocytic Leukemia

V.V. TINKOVA^{1,2}, L.D. NAZAROVA¹, P.V. SENCHIKHIN¹, N.V. KUZMINA^{1,2}, M.A. BULGAKOV²

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical case describing difficulties of diagnosing tuberculosis in a patient with acute promyelocytic leukemia during therapy with retinoic acid derivatives and arsenic trioxide. Immediacy and individual approach to treatment and diagnosing tactics made it possible to effectively complete the course of treatment for acute promyelocytic leukemia and generalized tuberculosis achieving a cure of these diseases.

Key words: tuberculosis, hemoblastoses, promyelocytic leukemia, secondary immunodeficiency.

For citation: Tinkova V.V., Nazarova L.D., Senchikhin P.V., Kuzmina N.V., Bulgakov M.A. A clinical case of successful treatment of generalized tuberculosis in a patient with promyelocytic leukemia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 82–91. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-82-91>

Для корреспонденции:

Тинькова Валентина Вячеславовна
E-mail: TinkovaVV@nmrc.ru

Correspondence:

Valentina V. Tinkova
Email: TinkovaVV@nmrc.ru

Введение

В Российской Федерации за последние 10 лет отмечается стабильное снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза [1]. В период улучшения эпидемической ситуации наиболее восприимчивой группой для данной инфекции являются лица из групп риска. В важную и большую группу медицинского риска входят лица с иммунодефицитными состояниями [2]. Это обусловлено тем, что лечение многих заболеваний связано с формированием вторичного иммунодефицита, но это способствует развитию у них ту-

беркулеза [10, 14]. Одним из таких заболеваний являются гемобластозы [9, 12, 15, 16].

При полихимиотерапии гемобластоза (ГБ), основанной на иммуносупрессии, после завершения курса или на фоне его может развиваться туберкулез (ТБ). Несвоевременная диагностика ТБ при быстром прогрессировании, характерном для пациентов с иммунодефицитом, увеличивает вероятность летального исхода, нивелируя все успехи лечения гемобластоза [12].

Ряд исследователей отмечают объективные причины поздней диагностики ТБ у пациентов с ГБ: сходство клинической картины с другими инфек-

циями и проявлением основного заболевания (лихорадка, потливость, потеря массы тела, лимфаденопатия), неспецифичность рентгенологических проявлений, низкая информативность иммунологических тестов на ТБ, высокая частота внелегочных локализаций ТБ [9, 16, 21]. Зачастую диагноз ТБ требует проведения эндоскопических и даже хирургических биопсий с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов для обнаружения МБТ или ДНК МБТ. В литературе отмечены и сложности лечения туберкулеза у больных с гемобластозами [11, 19]. Неблагоприятные эффекты полихимиотерапии гемобластозов требуют формирования индивидуального режима химиотерапии туберкулеза и использования симптоматических средств.

Мы имеем опыт лечения таких больных и представляем клинический случай диагностики и успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) относят к острым миелоидным лейкозам, которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате блокируется дифференцировка и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кровяных клеток, вытесняющих нормальные. При ОПЛ обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток под воздействием дериватов ретиноевой кислоты, что является вариантом таргетной терапии. В последние годы арсенал лечения данного вида лейкоза был расширен за счет триоксида мышьяка, являющегося одним из наиболее активных биологических средств. Если ранее ОПЛ относился к лейкозам с очень неблагоприятным течением, то использование программного лечения сочетанием препаратов полностью трансретиноевой кислоты и/или триоксида мышьяка позволяют достичь излечения и высоких показателей выживаемости пациентов [5, 6]. Основными токсическими эффектами, связанными с данным протоколом лечения ОПЛ, являются нейтропения, тромбоцитопения, лекарственное поражение печени и удлинение интервала QT [3, 13]. Мы нашли единичные публикации по диагностике и лечению туберкулеза у пациентов с ОПЛ, получавшим терапию дериватами полностью трансретиноевой кислоты и триоксида мышьяка [7, 10, 16, 22].

Клинический случай

Пациентка К., 56 лет, заболела остро с появления тонзиллита и лихорадки, лечилась самостоятельно амоксициллином+клавуланатом (4 дня) и цефтриаксоном (7 дней) с положительным эффектом. Через месяц (01.12.21 г.) состояние ухудшилось, появилась фебрильная лихорадка. При обследовании в

общем анализе крови: гемоглобин – 79-90 г/л, лейкоциты – 0,4-0,6x10⁹/л, тромбоциты – 120-180 x10⁹/л. Получала терапию дексаметазоном. Госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» 17.12.21 г. При поступлении отмечалось тяжелое состояние, обусловленное инфекционными заболеваниями (двусторонняя пневмония, мукозит, энтеропатия) с длительной фебрильной лихорадкой (в течение 2 недель), отечным синдромом, электролитными нарушениями (калий – 2,5 ммоль/л, натрий – 124 ммоль/л), гипоальбуминемией (24,5 г/л).

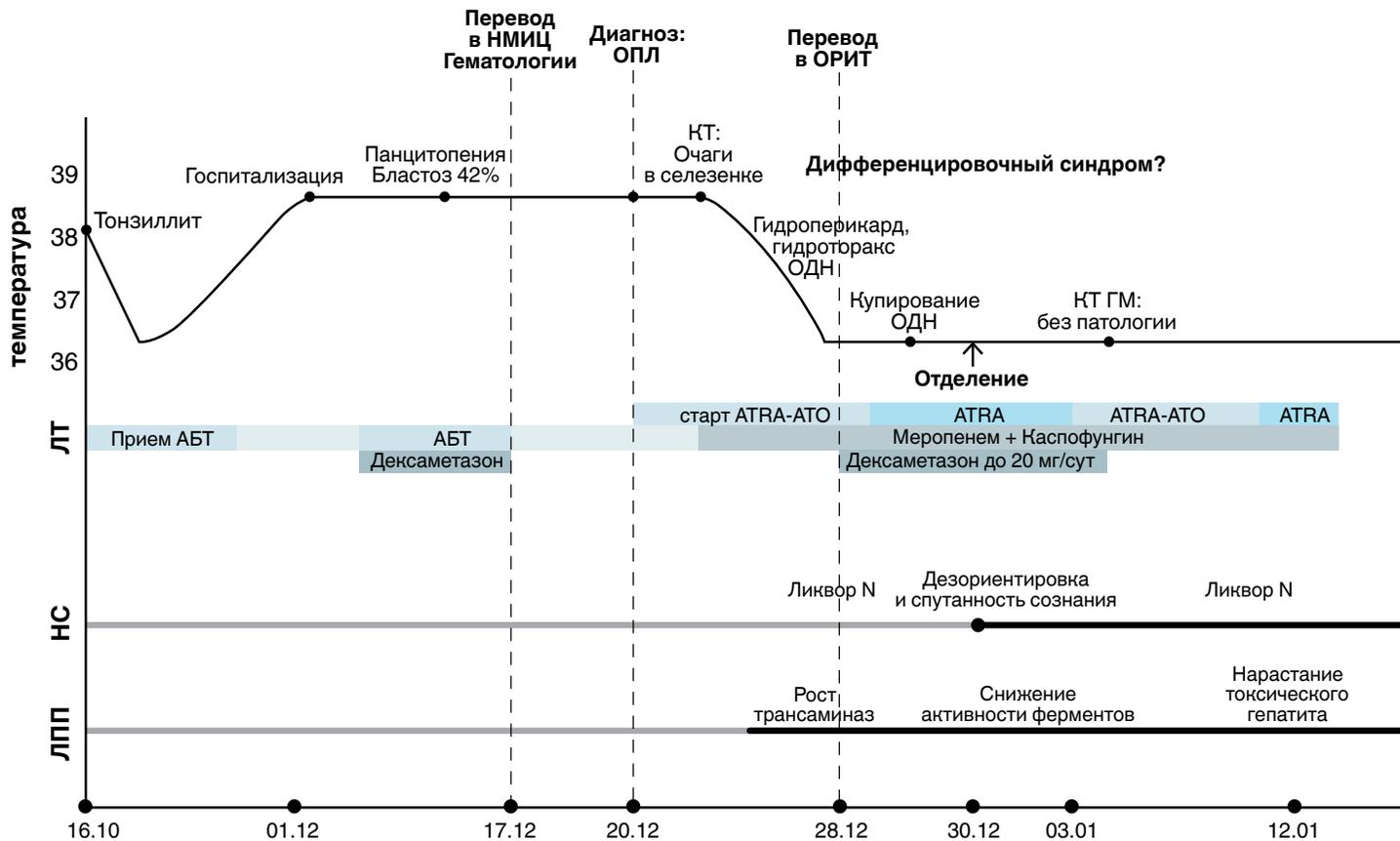
При проведении исследования костного мозга выявлена инфильтрация его бластными клетками до 85%, морфологическая картина соответствует промиелоцитарному лейкозу, гипергранулярному варианту. Данные иммунофенотипирования костного мозга: CD45+, CD117+, HLA-DR+, CD38+, CD11+, CD13+, CD15low+, CD33+, CD64+, CD65+, CD71+, MPO+Lysozyme. Методом FISH в 92% ядер выявлена транслокации t (15, 17) q (24, 21). На основании полученных данных установлен диагноз: Острый промиелоцитарный лейкоз, гипергранулярный вариант, группа низкого риска.

Клиническая динамика и последовательность появления симптомов с учетом тяжести состояния, побочных реакций на терапию промиелоцитарного лейкоза, развитие инфекционных осложнений схематично представлены на рис. 1.

В соответствии с протоколами лечения 20.12.21 г. начата терапия полностью трансретиноевой кислотой и триоксидом мышьяка в полных дозах согласно схеме АТРА-АТО. Проводилась противомикробная терапия меропенемом и каспифунгином, коррекция электролитных нарушений, диуретическая терапия, заместительная терапия компонентами крови, альбумином. На фоне комплексного лечения достигнута нормализация температуры, коррекция электролитных нарушений.

На фоне проводимой терапии по схеме АТРА-АТО в динамике через 7 дней (27.12.21 г.) отмечено увеличение ЧСС до 105 уд/мин, удлинение стандартизованного интервала QT до 490 мс, замедление внутрипредсердной и атриовентрикулярной проводимости, появление гидроперикарда, гидроторакса с прогрессированием острой дыхательной недостаточности. По данным ЭХО-КГ выявлены признаки перегрузки обоих предсердий и правого желудочка, значительная митральная и трикуспидальная недостаточность, умеренная недостаточность клапана легочной артерии и увеличение ее диаметра, незначительная легочная гипертензия, признаки перикардита, двухсторонний гидроторакс, ателектаз в нижних отделах правого легкого, признаки отека легочной ткани.

Пациентка переведена в отделение реанимации, где выполнена пункция правой плевральной полости, эвакуировано 1100 мл серозной жидкости (роста микроорганизмов не получено). В связи с отрицательной динамикой для исключения оппортунистических инфекций выполнена бронхоскопия



Принятые сокращения: ЛТ – лекарственная терапия ЛПП – лекарственное поражение печени
НС – неврологический статус ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

Рис.1 Клиническая динамика и последовательность появления симптомов с учетом тяжести состояния
Fig. 1. Changes in clinical signs and sequence of symptoms, taking into account the severity of the condition

с получением жидкости бронхоальвеолярного лаважа (роста микроорганизмов не получено).

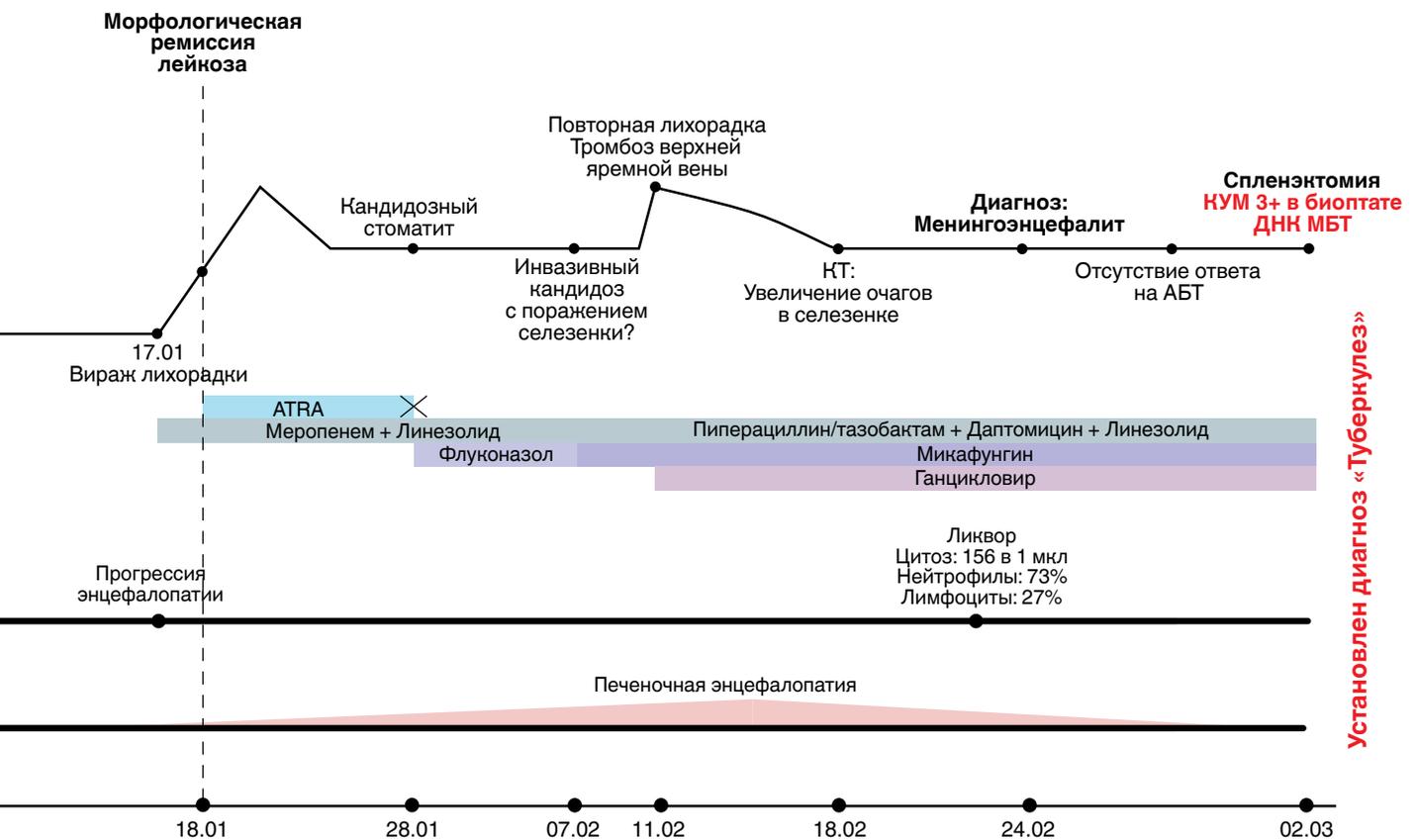
С учетом клинических проявлений заподозрен дифференцировочный синдром. Дифференцировочный синдром – специфическое осложнение терапии АТО и/или АТРА, в основе которого лежит чрезмерно быстрое созревание опухолевых клеток, приводящее к системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности. Основными клиническими проявлениями дифференцировочного синдрома являются нарастающая одышка, отечный синдром, лихорадка, отеки, плевральный или перикардиальный выпот, нарушение свертываемости крови, острое почечное повреждение, развитие инфильтратов в легких [4].

В отделении реанимации проводилась терапия дексаметазоном до 20 мг/сут., антимикробная, противоотечная, гастропротекторная, антиаритмическая, трансфузионная терапия, коррекция электролитных нарушений; 28.12.21г. продолжен курс АТРА-АТО, доза триоксида мышьяка снижена до 0,1 мг/кг, но он был отменен 29.12.21 г. в связи с дальнейшим удлинением интервала QT, высоким риском развития

жизнеугрожающих нарушений ритма, продолжающимся ростом печеночных трансаминаз.

В результате проводимой терапии в отделении реанимации состояние пациентки стабилизировалось, получен отрицательный водный баланс, разрешился генерализованный отечный синдром. Через 3 дня (30.12.21 г.) пациентка в стабильном состоянии переведена в отделение, где продолжен прием третиноина, меропенема, каспофунгина, диуретическая терапия и коррекция хронической сердечной недостаточности.

В связи с эпизодами дезориентированности и спутанности сознания 01.01.22 г. пациентке проведена КТ головного мозга, очаговой патологии не выявлено. Продолжалась плановая терапия, постепенно был отменен дексаметазон (полная отмена с 03.01.22 г.); 02.01.22 г., в связи со снижением активности печеночных ферментов и стабилизацией интервала QTс, была возобновлена терапия триоксидом мышьяка. Однако появились и нарастали признаки токсического гепатита, усилились заторможенность и дезориентированность, и с 09.01.22 г. триоксид мышьяка был отменен. На фоне приема



ATRA – трансретиноевая кислота
ATO – триоксид мышьяка

третинина, меропенема, каспофунгина и симптоматических средств тяжелое состояние сохранялось, нарастали признаки печеночной недостаточности, цитолитического синдрома, электролитные нарушения. В связи с энцефалопатией 10.01.22 г. была повторно выполнена КТ головного мозга и люмбальная пункция. Очаговой патологии не выявлено; в ликворе – показатели в пределах нормы, вирусологические и микробиологические исследования отрицательны. Изменения на ЭЭГ соответствовали энцефалопатии, вероятно, печеночного генеза.

С 12.01.22 г. прекращены прием третинина и антимикробная терапия; 18.01.22 г., по результатам исследования костного мозга установлена морфологическая ремиссия, отмечалась полная нормализация показателей гемограммы. С 18.01.22 г. по 28.01.22 г. возобновлена терапия третинином совместно с антибактериальной терапией меропенемом, амикацином, флуконазолом из-за возобновления лихорадки и развития кандидозного стоматита. На фоне проводимого лечения отмечалось увеличение трансаминаз, усугубление энцефалопатии, снижение белково-синтетической функции печени. Сохранялась субфебрильная температура без явных новых очагов инфекции. С 07.02.22 г. в связи с возможным инвазивным кандидозом с поражением селезенки была начата терапия микафунгином. К 10.02.22 г.

появилась лихорадка до 38,2°С, выявлен тромбоз верхней яремной вены. Из-за высокого риска развития сепсиса к терапии были добавлены антибиотики резерва: даптомицин и пиперациллина/тазобактам. Сохранение лихорадки на фоне массивной антимикробной и антимикотической терапии требовало продолжение поиска новых очагов инфекции.

На компьютерной томографии органов брюшной полости от 18.02.22 г. определялось увеличение количества и размеров ранее выявленных очагов в селезенке. В ликворе 24.02.22 г. выявлены воспалительные изменения без детекции возбудителя: цитоз до 156 в 1 мкл (нейтрофилы – 73%, лимфоциты – 27%), ДНК ЦМВ в ликворе 500 копий, бактериальный агент не выявлен. Диагностирован менингоэнцефалит неуточненной этиологии.

При повторном исследовании костного мозга 02.03.22 г. подтверждена ремиссия ОПЛ. Однако прогрессировала панцитопения, сохранялась потребность в массивной заместительной терапии компонентами крови. На фоне проводимой антибактериальной терапии меропенемом (6 г/сут), линезолидом, ганцикловиром и микафунгином сохранялась фебрильная лихорадка; 02.03.22 г., учитывая отсутствие ответа на противомикробную терапию, увеличение очагов поражения в селезенке, диссеминацию инфекционного процесса с вовлечением

ЦНС, прогрессирующую панцитопению, по жизненным показаниям была выполнена спленэктомия. При микробиологическом исследовании операционного материала обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы. Операционный материал был отправлен на исследование в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. В операционном материале 10.03.22 г. выявлена ДНК МБТ в средней бактериальной нагрузке. С диагнозом генерализованный туберкулез пациентка 11.03.22 г. переведена в ФГБУ «НМИЦ ФПИ».

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» общее состояние тяжелое, обусловлено хронической интоксикацией, сердечной недостаточностью II ст. (по NYHA), выраженной иммуносупрессией, развившихся вследствие основного заболевания, длительного приема гормональных препаратов и курса терапии АТО – АТРА.

В объективном статусе отмечено, что телосложение пациентки было нормостеническое (рост 152 см, масса тела 55 кг, ИМТ 23,81). Оценка по шкале Глазго 13-14 баллов, была доступна продуктивному контакту, на вопросы отвечала односложно, быстро истощалась, была пассивна, адинамична, ориентирована во времени и пространстве. Кожные покровы были бледные, влажные, с иктеричным («бронзовым») оттенком. Периферические лимфатические узлы не были увеличены. Отмечалась пастозность лица, отеков на конечностях не определялось. При аускультации над поверхностью легких выслушивалось ослабленное дыхание, над нижними отделами справа дыхание не проводилось, слева было резко ослабленно. В левой подмышечной области выслушивались единичные влажные хрипы. Частота дыхательных движений была 18-20 в минуту, отмечалась одышка при разговоре, минимальной физической нагрузке. Сатурация кислорода – 88%. Тоны сердца были приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 83 в мин, артериальное давление (АД) 120/81 мм рт. ст. Живот был увеличен в объеме, мягкий, безболезненный, отмечалась вялая перистальтика, перитонеальные симптомы не определялись. Печень была увеличена, выступала на 3 см из-под края реберной дуги.

В неврологическом статусе поражения черепно-мозговых нервов, очаговой симптоматики не было, отмечалась периодическая головная боль, рвота, ригидность затылочных мышц на 0,5-1,0 см, положительный симптом Кернига, небольшой парез п. facialis справа, параличей, парезов не выявлялось.

При поступлении в общем анализе крови отмечалась панцитопения: гемоглобин – 83 г/л, эритроциты – $2,94 \times 10^{12}$, лейкоциты – $2,94 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 89×10^9 /л, СОЭ – 25 мм/ч, лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 66,7%, лимфоциты – 28,6%, моноциты – 4,1%, эозинофилы – 0,3%, базофилы – 0,3%. По данным биохимического анализа крови выявлена гипопропротеинемия – 60 г/л, гипоальбуминемия – 27,7 г/л, гипербилирубинемия за счет пря-

мой фракции: билирубин общий – 28,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 15,7 мкмоль/л.

С учетом клинической картины проведена люмбальная пункция. Ликвор вытекал под повышенным давлением 80 капель в минуту, прозрачный. При исследовании выявлен цитоз 96 клеток в 1 мкл (нейтрофилы – 66%, лимфоциты – 34%), белок – 1,25 г/л, глюкоза – 1,25 ммоль/л (глюкоза крови – 4,2 ммоль/л), хлориды – 103 ммоль/л. В крови выявлены антитела к грибам рода *Aspergillus spp.* и *Candida*.

При исследовании биологического материала на МБТ в биоптате селезенки выявлены ДНК МБТ без детерминант лекарственной устойчивости (впоследствии получен рост МБТ на жидких питательных средах, лекарственная чувствительность сохранена). При исследовании ликвора 08.04.22 г. также обнаружена ДНК МБТ, рост МБТ не получен. При исследовании мокроты и мочи – МБТ и ДНК МБТ отрицательны всеми методами.

В мазке из зева 07.04.22 г. получен рост *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^6 с лекарственной устойчивостью к левофлоксацину, ципрофлоксацину, тобрамицину, меропенему, ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, эртапенему.

По данным КТ органов грудной клетки от 09.03.22 г., во всех отделах обоих легких имеются множественные центрилобулярные микроузелки, компрессионные ателектазы в S8 левого легкого и линейные ателектазы в нижних долях обоих легких. В правой плевральной полости определяется выпот с толщиной слоя до 14 мм. В верхнем этаже переднего средостения определяется увеличение внутригрудных лимфатических узлов в виде конгломератов, в группе 2R размер 33x26 мм; в группе 7 – до 20 мм. Камеры сердца расширены. В полости перикарда выпот большого объема. Слева поддиафрагмально выявлено отграниченное скопление жидкости. УЗИ плевральных полостей от 14.03.22 г. показало наличие правостороннего гидроторакса объемом до 400-500 мл, левостороннего – 200-300 мл.

Данные Эхо-КГ от 14.03.22 г.: в полости перикарда определяется свободная анэхогенная жидкость, за задней стенкой ЛЖ – 27 мм, за ПЖ – 7 мм. Размеры всех полостей сердца в норме. Толщина миокарда левого желудочка в норме. Локальных нарушений сократимости не определяется. Сократительная функция ЛЖ умеренно снижена. Митральная регургитация 2 степени. Сбросов крови нет.

При проведении УЗИ брюшной полости от 15.03.22 г. выявлены явления асцита (свободная жидкость в малом тазу – 300 мл, над правой долей печени толщина слоя до 1 см, под левым куполом диафрагмы – до 1 см,) признаки калькулезного холецистита, состояние после спленэктомии.

На основании проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз: Комбинированное заболевание. Генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких в фазе ин-

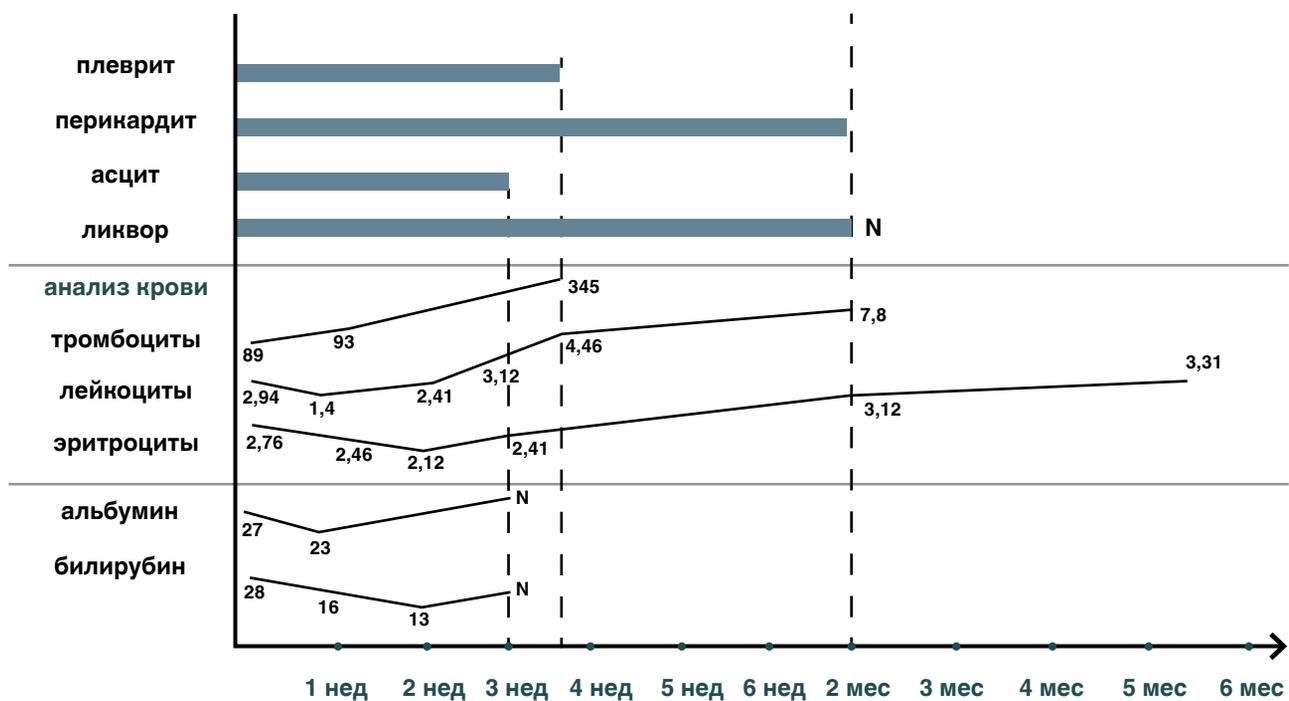


Рис. 2. Пациентка К. Сроки нормализации клинических симптомов и лабораторных данных на фоне лечения туберкулеза (N – нормализация показателя)

Fig. 2. Patient K. Timeframes for resolution of clinical symptoms and improvement of laboratory parameters during tuberculosis treatment (N – the parameter returns to normal)

фильтрации, туберкулезный менингоэнцефалит, тяжелое течение, туберкулез внутренних органов: туберкулез селезенки, туберкулезный полисерозит: асцит, плеврит, перикардит; Состояние после спленэктомии от 02.03.22 г. Острый промиелоцитарный лейкоз, ремиссия от 18.01.22 г. ЦМВ-инфекция (лабораторная ремиссия на фоне полученной противовирусной терапии). Осложнения: анемия средней степени тяжести, лейкопения, гипокалийемия, гипоальбуминемия. Дилатационная кардиомиопатия смешанной этиологии, кардиомегалия, недостаточность митрального клапана 3 степени, трикуспидального клапана 3 степени, клапана легочной артерии 2 степени. ХСН 2 ФК. Отечный синдром. Кальциноз митрального клапана. Желчекаменная болезнь. Токсический гепатит с преобладанием холестаза, острая печеночная недостаточность (желтуха, энцефалопатия, гипокоагуляция) в анамнезе. Снижение белково-синтетической функции печени. Вторичная надпочечниковая минералокортикоидная недостаточность.

В течение первых трех недель терапии ТБ проводился практически ежедневный мониторинг общего анализа крови: сохранялись выраженная лейкопения, анемия, тромбоцитопения. С 28.03.22 г. отмечалась постепенная нормализация количества тромбоцитов в общем анализе крови. С 07.04.22 г. прослеживалась тенденция к нормализации уровня лейкоцитов, с 12.04.22 г. лейкопения не отмечалась, сохранялась анемия умеренной степени. С 11.05.22 г. отмечена нормализация уровня гемоглобина, ко-

личество эритроцитов по нижней границе нормы. Весь период наблюдения пациентки сохранялась умеренно ускоренная СОЭ.

С учетом состояния пациентки, анамнеза лекарственной терапии, изменений, выявленных при обследовании, была сформирована индивидуальная схема химиотерапии ТБ: изониазид 10% раствор внутривенно, левофлоксацин 0,5 г внутривенно (постепенно доза была увеличена до 0,75 г), теризидон 0,5 г в два приема, этамбутол 1,2 г, амикацин 0,75 г (в/в, затем перевод на в/м путь введения). Впоследствии при купировании явлений панцитопении, менингеального синдрома амикацин заменен на линезолид в дозе 0,4 г. Попытка увеличить дозу линезолида до 0,6 г приводила к уменьшению количества эритроцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$, снижению уровня гемоглобина ниже 80 г/л. В качестве противоотечной терапии были назначены парентерально глюкокортикостероиды, инфузии магнесии, мочегонная терапия. Симптоматически с учетом показателей крови проводилась инфузия эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата. Наличие вторичной надпочечниковой минералокортикоидной недостаточности в течение первых трех недель требовало круглосуточного введения калия и назначения флурдокортизона.

На фоне проводимой терапии ТБ состояние пациентки существенно улучшилось. Динамика нормализации основных синдромов и лабораторных показателей представлена на рис. 2.

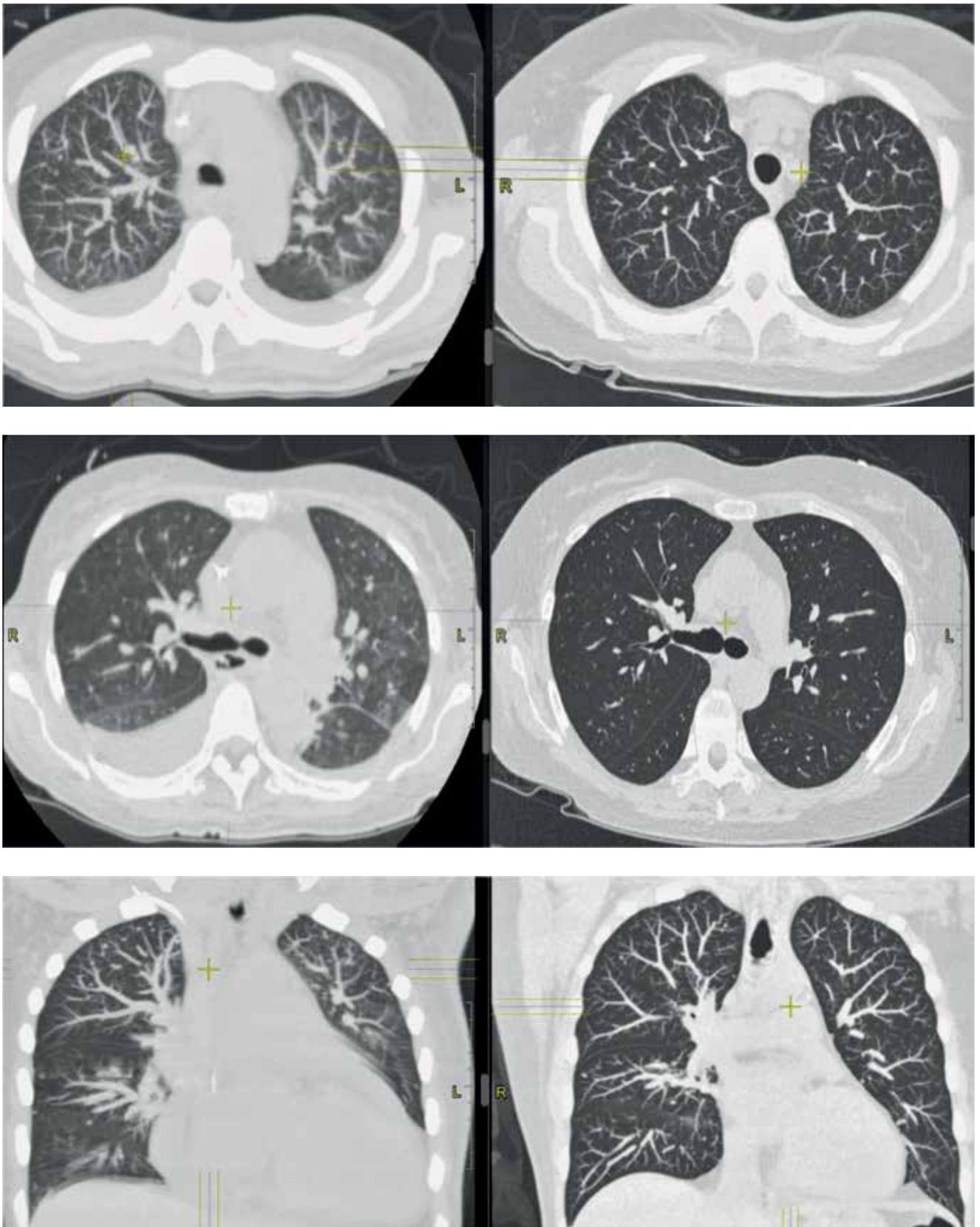


Рис. 3. Пациентка К. Динамика изменений на КТ ОГК и фронтальная реконструкция на фоне курса противотуберкулезной терапии (левая колонка – до начала лечения туберкулеза, правая – на момент выписки из фтизиатрического стационара)

Fig. 3. Patient K. Changes in the chest CT and frontal reconstruction during the course of anti-tuberculosis therapy (left column – before the start of tuberculosis treatment, right – at the time of discharge from TB hospital)

Нормализация температуры и исчезновение менингеального синдрома произошло в течение первого месяца терапии ТБ. Полное разрешение полисерозита (плеврита, перикардита, асцита) зарегистрировано в течение 2-х месяцев в следующей последовательности: асцит – на 2-3 неделе, плеврит – на 5 неделе, перикардит – на 8 неделе. Отмечена также нормализация лабораторных показателей: уже на 3 неделе зарегистрирована нормализация количества тромбоцитов, на 6 неделе – лейкоцитов, к концу 4-го месяца – показателей красной крови. Нормальные значения ликвора достигнуты на 10 неделе терапии ТБ.

Данные КТ ОГК в динамике представлены на рис. 3.

На фоне лечения отмечено уменьшение количества и размеров центрилобулярных микроузлов, полное рассасывание плеврального и перикардального выпота, значительное уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов. На фоне 6-месячного курса лечения туберкулеза для контроля промиелоцитарного лейкоза дважды проведена стерильная пункция с консультацией гематолога, обострения не отмечено. Пациентка выписана для продолжения лечения до 12 месяцев под наблюдением фтизиатра по месту жительства с контрольными визитами через 3 и 6 месяцев. Через 1,5 года после контрольного обследования в ПТД по месту жительства и консультации в ФГБУ НМИЦ ФПИ пациентка переведена в 3 группу диспансерного наблюдения. По заключению гематологов зафиксировано излечение промиелоцитарного лейкоза.

Комментарий

Представленный клинический пример демонстрирует сложности диагностики туберкулеза у пациентки с острым промиелоцитарным лейкозом на фоне терапии дериватами ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка. Наличие неврологической симптоматики, лихорадка на фоне нейтропении и лекарственного поражения печени требовали дифференциальной диагностики между прогрессированием основного заболевания, нежелательными реакциями на проводимое лечение и присоединением инфекционных осложнений, в том числе, туберкулеза. Традиционные методы обследования на туберкулез (исследование мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и плеврального выпота на КУМ и ДНК МБТ) не дали положительных результатов. Диагноз был верифицирован при гистологическом и микробиологическом исследовании препарата удаленной селезенки. Одновременное поражение легких, внутригрудных лимфатических

узлов, плевры, перикарда, головного мозга, селезенки, органов брюшной полости было расценено как генерализованный туберкулез.

В этом клиническом примере показаны подходы к формированию противотуберкулезной терапии после проведенного курса лечения лейкоза с развитием токсических эффектов. При сохранении лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, согласно клиническим рекомендациям, при лекарственно-чувствительном туберкулезе показано назначение 4 препаратов 1 ряда: изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида. Однако данная комбинация обладает выраженным гепатотоксическим эффектом, а у пациентки была гипербилирубинемия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, а в анамнезе – токсическая печеночная энцефалопатия на фоне терапии лейкоза. Поэтому в схему была включена только парентеральная форма изониазида с постепенным повышением дозы с 5 до 10 мг/кг и этамбутол (низкий потенциал гепатотоксичности). Также состояние пациентки не позволило назначить линезолид из-за выраженной миелосупрессии. Попытка назначить бедаквилин была безуспешной, первая доза – 0,1 мг привела к увеличению интервала QT до 485 мс с появлением выраженной одышки, слабости, отеков на нижних конечностях и синкопальному состоянию. В схему лечения был добавлен левофлоксацин как препарат с наименьшим риском кардиотоксичности и возможностью парентерального введения, а также теризидон и амикацин (низкий риск токсического действия на печень и на удлинение интервала QT). Необходимо отметить, что генерализованный туберкулез с поражением головного мозга требовал выхода на терапевтические дозировки в кратчайшие сроки без риска отмены препаратов из-за плохой переносимости. Индивидуально сформированный режим химиотерапии позволил длительно проводить химиотерапию и быстро получить выраженный положительный эффект. До купирования миелосупрессии противотуберкулезная терапия проводилась на фоне трансфузий компонентов крови (эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитов), назначались курсы глюкокортикоидов. В качестве симптоматических средств при лечении использовались гепатопротекторы (адemetионин и урсодезоксихолевая кислота), витамины группы В, мочегонные препараты.

Своевременность и индивидуальность лечебно-диагностической тактики позволили эффективно закончить курс лечения острого промиелоцитарного лейкоза и генерализованного туберкулеза, получив излечение по этим заболеваниям.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Васильева И.А., Самоилова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8-12. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Лапшина И. С., Цыбикова Э. Б., Котловский М. Ю. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 20-28. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>
3. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А., Домрачева Е.В., Двирнык В.Н., Савченко В.Г. Лечение взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA // Терапевтический архив. – 2013. – № 7. – С.10-17.
4. Семенова А.А., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом // Онкогематология – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 50-56. <http://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56>
5. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А., Фидарова З.Т., Соколов А.Н., Галстян Г.М., Спириин М.В., Грибанова Е.О., Сысоева Е.П., Двирнык В.Н., Наумова И.Н., Обухова Т.Н., Глинщикова О.А., Клясова Г.А., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Рискалаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиновой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 168-191. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191>
6. Федеральные клинические рекомендации «Промиеоцитарный лейкоз». Москва, 2022 г.
7. Abdullah A.S., Adel A.M., Hussein R.M., Abdullah M.A., Yousaf A., Mudawi D., Mohamed S.F., Nashwan A.J., Soliman D., Ibrahim F., Yassin M.A. Hypercalcemia and acute pancreatitis in a male patient with acute promyelocytic leukemia and pulmonary tuberculosis // Acta Biomed. – 2018. – Vol. 89, № 3-S. – P. 23-27. <http://doi.org/10.23750/abm.v89i3-S.7216>
8. Boldig K., Kiamos A., Matthews-New T., Omman R., Quan W. Acute Promyelocytic Leukemia Treatment Masking Hepatic Tuberculosis: A Management Dilemma // Journal of Hematology (North America). – 2023. – № 12. Available at: <https://thejh.org/index.php/jh/article/view/1109/731> [Accessed 17.08.2024]
9. Chen C.Y., Sheng W.H., Cheng A., et al. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies // BMC Infect Dis. – 2011. – № 11. – P. 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-324>
10. Dropulic L.K., Dropulic L.K., Lederman H.M. Overview of infections in the immunocompromised host // Microbiol Spectr. – 2016. – № 4. – P. 4. <http://doi.org/10.1128/microbiolspec>
11. Jain A., Jain A., Prakash G., Singh C., Lad D., Khadwal A., Suri V., Malhotra P., Kumari S., Varma N., Varma S. Analysis of Clinical Profile and Outcome of Tuberculosis in Patients with Acute Leukemia // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 430-442. <http://doi.org/10.1007/s12288-017-0875-z>
12. Liu C.J., Hong Y.C., Liu C.J., Hong Y.C., Teng C.J., Hung M.H., Hu Y.W., Ku F.C., Chen Y.T., Chien S.H., Yeh C.M., Chen T.J., Chiou T.J., Gau J.P., Tzeng C.H. Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a nationwide population-based study in Taiwan // Int J Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 8. – P. 1881-1887. <http://doi.org/10.1002/ijc.29201>
13. Lo-Coco F. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 2. – P. 111-121.
14. Machuca I., Vidal E., Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients // Enferm Infec Microbiol Clin (Engl Ed). – 2018. – Vol. 36, № 6. – P. 366-374. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
15. Mishra P., Kumar R., Mishra P., Kumar R., Mahapatra M., Sharma S., Dixit A., Chatterjee T., Choudhry D.R., Saxena R., Choudhry V.P. Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile // Hematology. – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 335-340. <http://doi.org/10.245330600915818>
16. Omri H., Taha El Omri H., Taha R., Ibrahim W., Kassem N., Szabados L., El Sabah H., Abid F.B., Gamiel A., Al Khinji A., Szmegielski W., Hasan S. and Al Hijji I. Diagnostic Delay and Associated Clinical Features of Tuberculosis among Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia in Doha, Qatar // Journal of Tuberculosis Research. – 2018. – № 6. – P. 49-62.
17. Palta A., Dhiman P., Cruz S.D. ZBTB16-RARα variant of acute promyelocytic leukemia with tuberculosis: a case report and review of literature // Korean J Hematol. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 229-232. <http://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.3.229>
1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 20-28. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>
3. Parovchinkova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Kuzmina L.A., Domracheva E.V., Dvirnyk V.N., Savchenko V.G. Treatment of adult patients with acute promyelocytic leukemia according to the AIDA protocol. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2013, no. 7, pp. 10-17. (In Russ.)
4. Semenova A.A., Troitskaya V.V., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Oncohematology*, 2023, vol. 18, no. 3, pp. 50-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56>
5. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A., Fidarova Z.T., Sokolov A.N., Galstyan G.M., Spirin M.V., Gribanova E.O., Sysoeva E.P., Dvirnyk V.N., Naumova I.N., Obukhova T.N., Glinshchikova O.A., Klyasova G.A., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Savchenko V.G. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for de novo acute promyelocytic leukaemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*, 2021, vol. 66, no. 2, pp. 168-191. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191>
6. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii Promiyelotsitarnyy leykoz*. [Federal guidelines for promyelocytic leukaemia]. Moscow, 2022.
7. Abdullah A.S., Adel A.M., Hussein R.M., Abdullah M.A., Yousaf A., Mudawi D., Mohamed S.F., Nashwan A.J., Soliman D., Ibrahim F., Yassin M.A. Hypercalcemia and acute pancreatitis in a male patient with acute promyelocytic leukemia and pulmonary tuberculosis. *Acta Biomed*, 2018, vol. 89, no. 3-S, pp. 23-27. <http://doi.org/10.23750/abm.v89i3-S.7216>
8. Boldig K., Kiamos A., Matthews-New T., Omman R., Quan W. Acute promyelocytic leukemia treatment masking hepatic tuberculosis: a management dilemma. *Journal of Hematology (North America)*, 2023, no. 12. Available: <https://thejh.org/index.php/jh/article/view/1109/731> Accessed August 17, 2024
9. Chen C.Y., Sheng W.H., Cheng A. et al. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect. Dis.*, 2011, no. 11, pp. 324. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-324>
10. Dropulic L.K., Dropulic L.K., Lederman H.M. Overview of infections in the immunocompromised host. *Microbiol. Spectr.*, 2016, no. 4, pp. 4. <http://doi.org/10.1128/microbiolspec>
11. Jain A., Jain A., Prakash G., Singh C., Lad D., Khadwal A., Suri V., Malhotra P., Kumari S., Varma N., Varma S. Analysis of clinical profile and outcome of tuberculosis in patients with acute leukemia. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, 2018, vol. 34, no. 3, pp. 430-442. <http://doi.org/10.1007/s12288-017-0875-z>
12. Liu C.J., Hong Y.C., Liu C.J., Hong Y.C., Teng C.J., Hung M.H., Hu Y.W., Ku F.C., Chen Y.T., Chien S.H., Yeh C.M., Chen T.J., Chiou T.J., Gau J.P., Tzeng C.H. Risk and impact of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a nationwide population-based study in Taiwan. *Int. J. Cancer*, 2015, vol. 136, no. 8, pp. 1881-1887. <http://doi.org/10.1002/ijc.29201>
13. Lo-Coco F. Retinoic acid and arsenic trioxide for APL. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 2, pp. 111-121.
14. Machuca I., Vidal E., Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.)*, 2018, vol. 36, no. 6, pp. 366-374. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>
15. Mishra P., Kumar R., Mishra P., Kumar R., Mahapatra M., Sharma S., Dixit A., Chatterjee T., Choudhry D.R., Saxena R., Choudhry V.P. Tuberculosis in acute leukemia: a clinico-hematological profile. *Hematology*, 2006, vol. 11, no. 5, pp. 335-340. <http://doi.org/10.245330600915818>
16. Omri H., Taha El Omri H., Taha R., Ibrahim W., Kassem N., Szabados L., El Sabah H., Abid F.B., Gamiel A., Al Khinji A., Szmegielski W., Hasan S. and Al Hijji I. Diagnostic delay and associated clinical features of tuberculosis among adult patients with acute myeloid leukemia in Doha, Qatar. *Journal of Tuberculosis Research*, 2018, no. 6, pp. 49-62.
17. Palta A., Dhiman P., Cruz S.D. ZBTB16-RARα variant of acute promyelocytic leukemia with tuberculosis: a case report and review of literature. *Korean J. Hematol.*, 2012, vol. 47, no. 3, pp. 229-232. <http://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.3.229>

18. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., Thiede C., Paoloni F., Vignetti M., Ferrara F., et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 605-612. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982>
19. Qbal P., Soliman A., De Sanctis V., Yassin M.A. Association of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a treatment proposal based on literature review // *Expert Rev Hematol.* – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 211-217. <http://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875818>
20. Realegeno S., Adeyiga O., Winston D.J., Beard O.E., Garner O.B., Yang S. Utilization of whole genome sequencing for resolution of discrepant *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility results: A case report // *IDCases.* – 2021. – № 26. – P. e01308. <http://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01308>
21. Villa V.D., Moreno E.M., Zapata N. Clinical Features and Diagnostic Delay of Tuberculosis (TB) in Patients with Acute Myeloid Leukemia. (AML) // *Blood.* – 2019. – Vol. 134, Suppl. 1. – P. 5114. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128158>
22. Yang F.Y., Shao L., Su J., Zhang Z.M. Carrimycin in the treatment of acute promyelocytic leukemia combined with pulmonary tuberculosis: A case report // *World J Clin Cases.* – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. 623-629. <http://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.623>
18. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L., Thiede C., Paoloni F., Vignetti M., Ferrara F. et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 Trial. *J. Clin Oncol.*, 2017, vol. 35, no. 6, pp. 605-612. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982>
19. Qbal P., Soliman A., De Sanctis V., Yassin M.A. Association of tuberculosis in patients with chronic myeloid leukemia: a treatment proposal based on literature review. *Expert. Rev. Hematol.*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 211-217. <http://doi.org/10.1080/17474086.2021.1875818>
20. Realegeno S., Adeyiga O., Winston D.J., Beard O.E., Garner O.B., Yang S. Utilization of whole genome sequencing for resolution of discrepant *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility results: a case report. *IDCases*, 2021, no. 26, pp. e01308. <http://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01308>
21. Villa V.D., Moreno E.M., Zapata N. Clinical features and diagnostic delay of tuberculosis (tb) in patients with acute myeloid leukemia. (AML). *Blood*, 2019, vol. 134, suppl. 1, pp. 5114. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128158>
22. Yang F.Y., Shao L., Su J., Zhang Z.M. Carrimycin in the treatment of acute promyelocytic leukemia combined with pulmonary tuberculosis: A case report. *World J. Clin. Cases*, 2024, vol. 12, no. 3, pp. 623-629. <http://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i3.623>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 631-15-15

Тинькова Валентина Вячеславовна

К. м. н. заместитель главного врача по медицинской части,
доцент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: TinkovaVV@nmrc.ru

Назарова Людмила Дмитриевна

Врач-фтизиатр дифференциально-диагностического
отделения
E-mail: mila_lu_d@mail.ru

Сенчихин Павел Владимирович

К. м. н., заведующий отделением, врач-фтизиатр
дифференциально-диагностического отделения
E-mail: paulus200271@mail.ru

Кузьмина Наталья Владимировна

Д. м. н., главный научный сотрудник научного отдела
дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза
и сочетанных инфекций, профессор кафедры фтизиатрии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: kuzmina_nv@nmrc.ru

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-22-66

Булгаков Максим Алексеевич

Клинический ординатор
E-mail: bulgakovmax1@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Build. 2 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 631-15-15

Valentina V. Tinkova

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician for
Medical Activities, Associate Professor of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University
Email: TinkovaVV@nmrc.ru

Ljudmila D. Nazarova

Phthisiologist of Differential Diagnostic Department
Email: mila_lu_d@mail.ru

Pavel V. Senchikhin

Candidate of Medical Sciences, Head of Department,
Phthisiologist of Differential Diagnostic Department
Email: paulus200271@mail.ru

Natalya V. Kuzmina

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of Department
of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and
Concurrent Infections, Professor of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University
Email: kuzmina_nv@nmrc.ru

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513
Phone: +7 (495) 434-22-66

Maksim A. Bulgakov

Resident
Email: bulgakovmax1@mail.ru



Клинический случай излечения сочетанной инфекционной и паразитарной патологии, осложненной менингитом и синдромом восстановления иммунной системы у больного ВИЧ-инфекцией

К.Б. ВЛАДИМИРОВ^{1,3}, Г.Ю. МАРФИНА², Е.Б. ГРИЦЕНКО¹, Д.А. СМИРНОВ^{1,4}, И.В. ТИХАНОВ¹

¹ ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 78» ФСИН России, г. Санкт-Петербург, РФ

² ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 9», г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ Представлен случай благополучного клинического излечения больного ВИЧ-инфекцией с множественной инфекционно-паразитарной патологией с поражением мозговых оболочек. В процессе лечения пациента после начала антиретровирусной терапии развился синдром восстановления иммунной системы с сочетанным туберкулезным и криптококковым менингитом, которые успешно разрешились после четырех месяцев интенсивной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, ТБ/ВИЧ, криптококк, цитомегаловирус, менингит, чесотка, синдром восстановления иммунной системы.

Для цитирования: Владимиров К.Б., Марфина Г.Ю., Гриценко Е.Б., Смирнов Д.А., Тиханов И.В. Клинический случай излечения сочетанной инфекционной и паразитарной патологии, осложненной менингитом и синдромом восстановления иммунной системы у больного ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 92–99. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-92-99>

A Clinical Case of Cure of Co-morbid Infectious and Parasitic Pathologies Complicated by Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in an HIV-Positive Patient

K.B. VLADIMIROV^{1,3}, G.YU. MARFINA², E.B. GRITSENKO¹, D.A. SMIRNOV^{1,4}, I.V. TIKHANOV¹

¹ Medical Unit no. 78, Russian Penitentiary System, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

⁴ Dermatovenerologic Dispensary no. 9, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT The article describes a case of successful clinical cure of an HIV-positive patient with multiple infectious and parasitic co-morbidities affecting the meninges. Upon treatment, the immune reconstitution inflammatory syndrome with combined tuberculous and fungal meningitis developed after the start of anti-retrovirals. The latter regressed following four months of intensive therapy.

Key words: TB, TB/HIV, cryptococcus, meningitis, cytomegalovirus, scabies, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome,

For citation: Vladimirov K.B., Marfina G.Yu., Gritsenko E.B., Smirnov D.A., Tikhonov I.V. A clinical case of cure of co-morbid infectious and parasitic pathologies complicated by meningitis and immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 92–99. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-92-99>

Для корреспонденции:
Владимиров Кирилл Борисович
E-mail: kv2001@bk.ru

Correspondence:
Kirill B. Vladimirov
Email: kv2001@bk.ru

Введение

Несмотря на несомненные успехи в борьбе с туберкулезом, в России, как и во всем мире, лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ТБ/ВИЧ)

и лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) по-прежнему сопряжено с рядом сложностей [1, 10]. Ключевыми факторами благополучного излечения таких больных являются ускоренная диагностика туберкулеза, своевременное начало противотубер-

кулезной (ПТТ) и антиретровирусной (АРТ) терапии [8, 10]. Старт АРТ у больных ТБ/ВИЧ может сопровождаться развитием синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), проявляющегося ухудшением течения имеющихся (парадоксальный СВИС), либо дебютом ранее не проявлявшихся (демаскирующий СВИС) инфекционных заболеваний [4, 6, 14, 17, 18, 20].

Клинический случай

Представляет интерес клинический случай пациента Т., мужчины 34 лет. Из анамнеза: ранее туберкулезом не болел. С 14 лет употреблял внутривенно психоактивные вещества (опиаты). В возрасте 15 лет выявлены хронические вирусные гепатиты В и С, в 16 лет диагностирована ВИЧ-инфекция. К моменту госпитализации около полутора лет находился в местах лишения свободы (МЛС). За полгода до госпитализации уровень CD4-лимфоцитов снизился до 145 клеток/мкл. Профилактику туберкулеза больной не принимал, приверженность АРТ была низкой. Достоверный контакт с больными туберкулезом не отмечен.

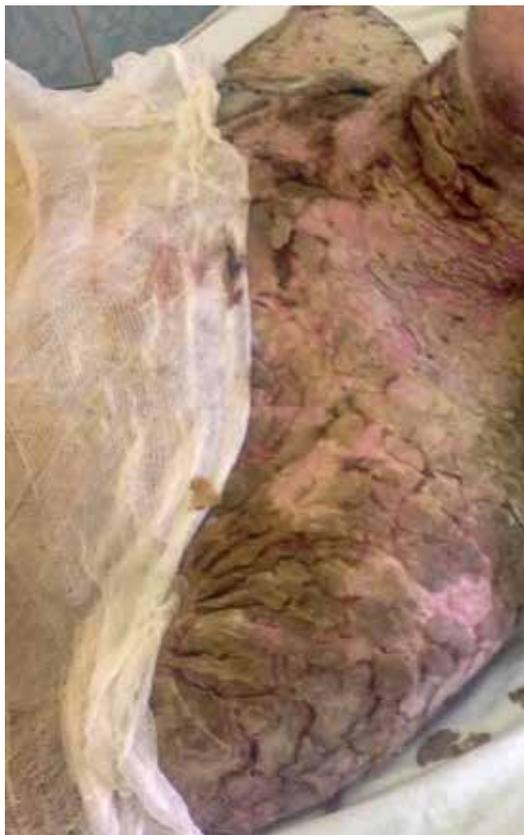


Рис. 1. Участок пораженной кожи области плечевого пояса в день госпитализации, с явлениями норвежской чесотки, осложненной пиодермией. *Объяснение в тексте*

Fig. 1. Fragment of affected skin between the shoulders at the admission day, with presentation of "Norwegian" scabies, complicated with streptoderma. *Explanation is given in the text*

За месяц до госпитализации стал отмечать слабость, периодические ознобы, похудание, кашель со скудной мокротой, кожный зуд и высыпания на коже. В июне 2018 г. был доставлен бригадой скорой помощи в специализированный многопрофильный стационар для заключенных МСЧ № 78 ФСИН России (больница им. доктора Ф.П. Газа) в г. Санкт-Петербурге. При госпитализации получено письменное информированное согласие пациента на публикацию.

При поступлении в стационар отмечены жалобы на слабость, одышку, повышение температуры до 40,2°С. При осмотре язык и зев обложены серым налетом. Кожный покров почти полностью покрыт многослойными корками грязно-желтого цвета толщиной до 1,5 см, частично отпадающими при снятии одежды, с мокнутием и гиперемией видимых участков кожи на сгибах и полиморфными высыпаниями под корками (рис. 1).

Данные лабораторного обследования: в общем анализе крови выраженная гипохромная анемия (гемоглобин 77 г/л), тромбоцитопения. При исследовании иммунного статуса – глубокая иммуносупрессия (количество CD4-лимфоцитов 65 клеток/мкл). Вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ – 216000 копий/мл. Выявлены антитела к вирусу гепатита С и В и минимальное повышение печеночных трансаминаз. При микроскопическом исследовании соскоба кожи верифицирована генерализованная корковая (норвежская) форма чесотки, осложненная распространенной пиодермией. При исследовании мазка из ротоглотки диагностирован орофарингеальный кандидоз.

Больной был помещен в отдельный бокс инфекционного отделения, получал дезинтоксикационную, антимикотическую, неспецифическую антибактериальную терапию, местную противопаразитарную и антимикробную терапии (скабициды, кератолитики, санитарные мероприятия). Назначен ко-тримоксазол в профилактической дозировке для профилактики пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза головного мозга. После разрешения орофарингеального кандидоза с 10-ого дня лечения флуконазол продолжен в поддерживающей дозе.

При рентгенологическом исследовании впервые выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), заподозрен туберкулез. В мокроте методом бактериоскопии выявлены микобактерии туберкулеза (МБТ), методом ПЦР в той же порции мокроты обнаружена ДНК МБТ, исследование лекарственной устойчивости МБТ выполнялось методом посева на плотных питательных средах. Верифицирован туберкулез ВГЛУ с бронхолегочным поражением. На пятый день госпитализации лечение дополнено контролируемой противотуберкулезной терапией (ПТТ): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол [8]. Продолжено лечение чесотки, инфузионная терапия, профилактика вторичных заболеваний.

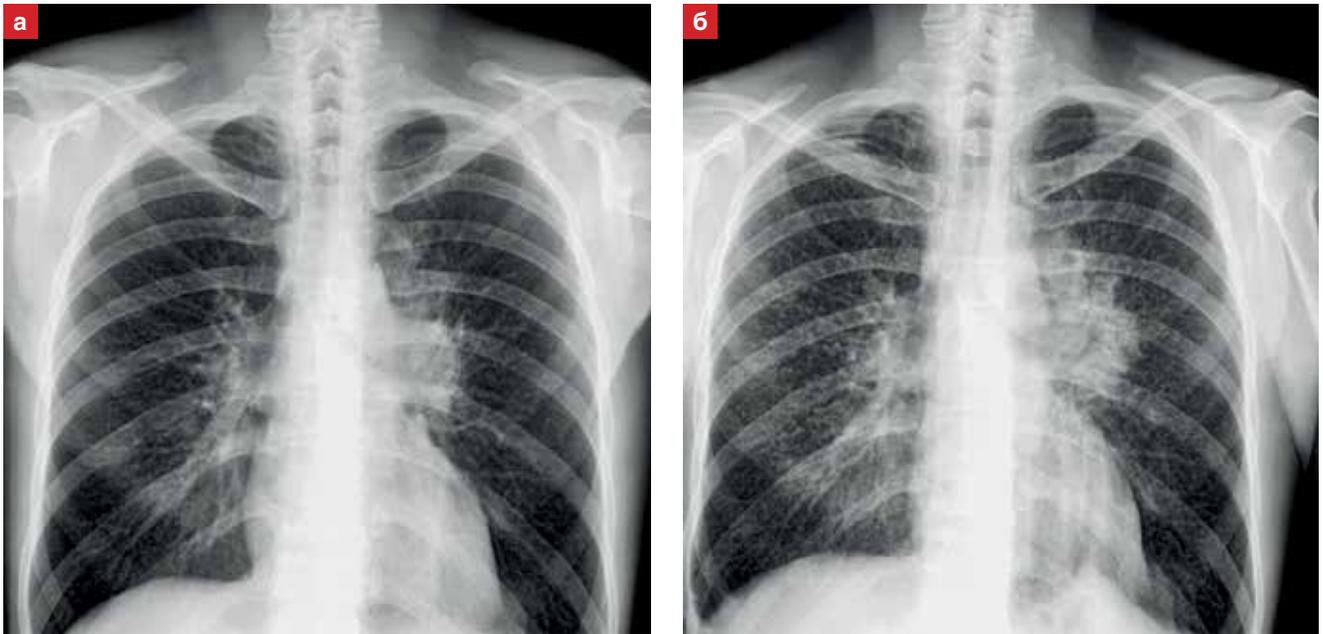


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки на 1-й (а) и 41-й (б) день госпитализации. Объяснение в тексте

Fig. 2. Chest X-ray at the 1st (a) and 41st (b) admission day. Explanation is given in the text

Сохранялись явления интоксикации. С учетом отсутствия клинической эффективности ПТТ и действующих на момент госпитализации нормативных документов [8], на 15-ые сутки больной переведен на эмпирический IV (МЛУ) режим ПТТ: левофлоксацин и амикацин внутривенно, циклосерин, пиперазид, протионамид, ПАСК. Назначены глюкокортикостероиды (ГКС) – дексаметазон 8 мг/сутки, продолжена местная противопаразитарная терапия. К 30-му дню госпитализации чесотка разрешилась, больной переведен в туберкулезное отделение.

На фоне частичного разрешения явлений интоксикации закончено внутривенное введение фторхинолонов, амикацина и ГКС (пациент переведен на прием преднизолона 30 мг/сутки с постепенным снижением дозы). В соответствии с классификацией В.И. Покровского установлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования без АРТ. Туберкулез ВГЛУ с бронхолегочным поражением, орофарингеальный кандидоз, норвежская чесотка, осложненная пиодермией. С 27 дня госпитализации начата АРТ по схеме: тенофовир, ламивудин, эфавиренз в стандартных дозировках в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых.

С 33-х суток госпитализации (7-й день с момента старта АРТ), состояние прогрессивно ухудшилось – гипертермия до 39°C, слабость. На 37-й день госпитализации (11-й день АРТ) появились головные боли, на 41-й день (15-й день АРТ) – менингеальные симптомы, поведенческие нарушения, отсутствие контроля естественных отправления. В легких, рент-

генологически на фоне сохранявшегося увеличения ВГЛУ – гематогенная диссеминация (рис. 2).

В ликворе – нейтрофильный цитоз до 190 млн клеток/мл. Качественным методом ПЦР в ликворе выявлены ДНК МБТ и цитомегаловируса (ЦМВ), диагностирован туберкулезный менингит, при невозможности исключить манифестную ЦМВ-инфекцию. Учитывая прогрессирование туберкулеза на фоне начала АРТ у пациента с глубокой иммуносупрессией, установлен СВИС. Пациент вновь переведен на внутривенное введение левофлоксацина и амикацина, увеличена доза ГКС до 8 мг дексаметазона в сутки, инфузионная терапия в общем объеме до 1800 мл в сутки. Исследование крови на ДНК ЦМВ количественным методом было недоступно. С учетом предполагаемой манифестной ЦМВ-инфекции с поражением центральной нервной системы (ЦНС) назначен 21-дневный курс ганцикловира.

К 53-му дню сохранялись менингеальные симптомы. В ликворе ДНК ЦМВ не обнаружена, сохранялось обнаружение ДНК МБТ. Также методом микроскопии выявлен ранее не определявшийся *Cryptococcus neoformans*. У пациента установлено поражение мозговых оболочек сочетанной этиологии: туберкулезной и криптококковой. Клинический диагноз изменен: ВИЧ-инфекция, стадия 4В (СПИД), фаза прогрессирования на фоне начала АРТ. Генерализованный туберкулез: туберкулез ВГЛУ с бронхолегочным компонентом, туберкулезный менингит. Криптококковый менингит. Орофарингеальный кандидоз. Норвежская чесотка, осложненная пиодермией.

К терапии добавлена антимикотическая терапия криптококкового менингита. Пациент полу-

чал преднизолон от 60 мг/сутки на 1 месяц с постепенным снижением дозировки. Общее состояние и неврологический дефицит волнообразные, с частичной инволюцией. Вновь отмечен кандидоз ротоглотки. Сохранились гипохромная анемия, тромбоцитопения.

На 67-е сутки получен рост МБТ в мокроте на плотных средах, на 88-е сутки выявлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и канамицину. Чувствительность к офлоксацину, капреомицину, ПАСК, циклосерину сохранена. При повторном посеве ликвора на МБТ рост культуры не получен. Продолжен индивидуальный IV (МЛУ) режим терапии с внутривенным введением левофлоксацина, капреомицина и ПАСК, циклосерин, пиразинамид [8].

К 80-м суткам госпитализации (54-й день АРТ) на фоне снижения дозировки ГКС и перевода на пероральный прием флуконазола вновь отмечено нарастание менингеальных симптомов, судорожный синдром, снижение CD4-лимфоцитов до 46 клеток/мкл при минимальной ВН ВИЧ. При продолжаемой АРТ, инфузионной, патогенетической терапии повторно назначен курс антимикотической терапии внутривенно. На фоне проводимого лечения проявления интоксикации и неврологического дефицита постепенно регрессировали, пациент стал самостоятельно передвигаться по палате, обслуживать себя. Прибавил в весе 6 кг. На 102-й день в ликворе сохранялись нейтрофильный цитоз, продолжал определяться *C. neoformans*, иных инфекционных агентов выявлено не было. При контроле эффективности лечения ВИЧ-ин-



Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки на 102-й день госпитализации. Объяснение в тексте
Fig. 3. Chest X-ray at the 102nd admission day. Explanation is given in the text

фекции – CD4-лимфоциты – 28 клеток/мкл, ВН ВИЧ – неопределяемая. Отмечена положительная рентгенологическая динамика проявлений туберкулеза органов дыхания (рис. 3). При мониторинге мокроты МБТ не обнаружены.

К 137-м суткам госпитализации отмечена полная санация ликвора, разрешение неврологических симптомов, дальнейший регресс клинко-рентгенологических проявлений активного туберкулеза. Ввиду освобождения из МЛС пациент переведен для лечения в противотуберкулезный стационар по месту жительства.

Продолжен МЛУ (IV) режим терапии по той же схеме по месту жительства, суммарно пациент получил 240 доз в интенсивную фазу и 360 доз в фазу продолжения лечения [8], с разрешением клинко-рентгенологических проявлений активного туберкулеза в отсутствие неврологического дефицита. Негативация мокроты стойкая. Достигнуто клиническое излечение туберкулеза. Диспансерное наблюдение случая туберкулеза продолжено в III группе в течение 3 лет, рецидива не отмечено. Наблюдение прекращено.

Пациент продолжал постоянный прием прежней схемы АРТ, отмечено повышение CD4-лимфоцитов до 222 клеток/мкл при подавленной ВН ВИЧ. Случаев внутрибольничной трансмиссии чесотки и туберкулеза в процессе лечения больного не отмечено.

Дискуссия. Представлен случай благополучного клинического излечения больного ВИЧ-инфекцией 4В стадии с сочетанным поражением множественными инфекционно-паразитарными заболеваниями: генерализованной норвежской чесоткой (НЧ), распространенной пиодермией, туберкулезом органов дыхания и мозговых оболочек с МЛУ МБТ в сочетании с менингитом криптококковой и, возможно, цитомегаловирусной этиологии, орофарингеальным кандидозом, с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами В и С.

Старт лечебно-диагностического процесса был затруднен наличием у больного НЧ. Эта форма заболевания чаще встречается у лиц, страдающих иммунодефицитом, особенно тяжело протекает у больных ВИЧ с выраженной иммуносупрессией, отличается высокой контагиозностью и требует длительного стационарного лечения [9]. Обычно окончательный диагноз НЧ ставится с большим опозданием [9], но в данном случае он подтвердился в первый день госпитализации выявлением большого количества клещей в чешуйках кожи при микроскопии, что позволило своевременно изолировать пациента.

Больные ВИЧ-инфекцией часто имеют сочетанную легочную патологию со сходными рентгенологическими проявлениями, что может маскировать ответ на ПТТ и затрудняет своевременную диагностику [3, 5, 10]. Одной из наиболее сложных для диагностики и лечения локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является поражение

центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся максимально острым прогрессированием [6, 7, 11, 12, 15, 19].

Своевременная этиологическая диагностика данного заболевания затруднена, в том числе ввиду ограниченного количества доступного биоматериала [15, 19]. При исследовании ликвора у больных ВИЧ-инфекцией с менингитом нами применялась фтизиатрическая направленность лабораторной диагностики с одновременным выявлением иных часто встречающихся оппортунистических возбудителей менингита, с приоритетом быстрого и высоко чувствительного ПЦР метода [2, 6, 10, 11, 12, 17, 22].

АРТ у больных ТБ/ВИЧ с выраженной иммуносупрессией оптимально начинать спустя 2 недели после начала ПТТ, что существенно улучшает прогноз излечения туберкулеза и снижает летальность [5, 10, 20]. Начало АРТ может осложняться развитием СВИС в первые несколько недель терапии [4]. Самыми частыми инфекционными проявлениями СВИС являются туберкулез, грибковая и ЦМВ-инфекция [4, 5, 17]. При этом частота парадоксального СВИС составляет до 42% у ЛЖВ с уже установленным туберкулезом в виде прогрессирования процесса [4, 20]. Отмечено, что основными агентами при СВИС-ассоциированном поражении ЦНС являются МБТ и криптококки, с высокой вероятностью неблагоприятного исхода каждого отдельно взятого заболевания, особенно при туберкулезном менингите, с летальностью от 13 до 79% [5, 6, 7, 11, 12, 15, 17, 18, 19].

В данном случае соответствующие парадоксальному СВИС клинические явления менингита развились спустя две недели после старта АРТ на фоне адекватного лечения туберкулеза и курса антимикотической терапии. В результате верифицирован сочетанный туберкулезный и криптококковый менингит с нестабильным, рецидивирующим течением. Фактически одномоментно имел место как парадоксальный СВИС (развитие специфического менингита у больного туберкулезом органов дыхания), так и демаскирующий СВИС в виде криптококкового поражения ЦНС. Течение криптококкового менингита приняло рецидивирующий характер и потребовало повторных длительных курсов антимикотической терапии в высоких дозах. Сообщается, что у половины больных криптококковой инфекцией развивается парадоксальный СВИС, в 40% протекавший в виде менингита [16]. Последний может рецидивировать с развитием СВИС даже на фоне проводимой антимикотической терапии [13].

Подтвердить диагноз ЦМВ-энцефалита в условиях данного стационара не представлялось возможным в виду недоступности количественного определения ЦМВ в ликворе и крови, при этом качественное обнаружение ЦМВ в ликворе не является критерием, подтверждающим ЦМВ этиологию поражения ЦНС. ЦМВ-ассоциированный СВИС обычно развивается в форме ЦМВ-ретинита [14,

17]. Пациенту неоднократно выполнялся осмотр окулиста перед каждой люмбальной пункцией, признаков ЦМВ поражения органов зрения не получено. В то же время, в отсутствие объективной нейровизуализации – срочной МРТ головного мозга с контрастированием [5], при наличии в ликворе ДНК ЦМВ и ограниченных возможностях лабораторной вирусологической диагностики в условиях пенитенциарного учреждения исключить манифестную ЦМВ-инфекцию с развитием энцефалита у находящегося в крайне тяжелом состоянии больного контагиозной формой туберкулеза не представлялось возможным и было расценено как показание к назначению ганцикловира в лечебной дозировке. Санация ликвора в отношении ДНК ЦМВ после проведенного лечения также косвенно свидетельствует о наличии манифестной ЦМВ инфекции.

Лечебно-диагностический процесс был сопряжен с рядом объективных сложностей. Актуальной проблемой этиотропной терапии подобных сочетанных заболеваний является риск развития межлекарственных взаимодействий, сложно просчитываемый даже в условиях специализированного инфекционного стационара [3]. Кроме того, при лечении больного в условиях вынужденной полипрагмазии сложно дифференцировать неэффективность и побочные эффекты проводимой терапии, СВИС, присоединение новой оппортунистической инфекции. Следует отметить, что первые 4,5 месяца стационарного лечения были успешно осуществлены в условиях многопрофильной больницы пенитенциарной системы [2].

В процессе почти всего курса интенсивной терапии в условиях трудно дифференцируемого нестабильного состояния пациента, рецидивирующего кандидоза верхних отделов желудочно-кишечного тракта и криптококкоза мозговых оболочек, пришлось неоднократно возобновлять парентеральный прием высоких доз ГКС. Их применение у больных ТБ/ВИЧ снижает риск развития СВИС, в то же время требуется осторожность в назначении ГКС у пациентов с выраженной иммуносупрессией до получения сведений о лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ [10, 12, 21].

МЛУ МБТ является одной из причин неблагоприятного исхода при лечении больных ТБ/ВИЧ с сочетанным поражением органов дыхания и ЦНС [6]. Технической возможности исследования лекарственной устойчивости МБТ ускоренными молекулярно-генетическими и культуральными методами на момент лечения пациента в стационаре не было. В отсутствие клинического эффекта 10-дневного лечения туберкулеза препаратами первого ряда пациент был переведен на эмпирический курс лечения препаратами резервного ряда [8, 10]. По результатам полученного позже результата ТЛЧ МБТ на плотных средах этот режим терапии был адекватен спектру МЛУ МБТ.

Заключение

Необходима правильная маршрутизация больных сочетанной ВИЧ-инфекцией в стационаре во избежание внутрибольничной кросс-контаминации инфекционными заболеваниями других больных с иммуносупрессивной патологией.

В диагностике и лечении больных ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и оппортунистическими заболеваниями необходим мультидисциплинарный подход, в том числе с применением инвазивной диагностики. Факт выявления одного ВИЧ-ассоцииро-

ванного заболевания не может быть основанием для прекращения поиска иной ВИЧ-ассоциированной патологии (при наличии соответствующих клинических и лабораторных проявлений).

С учетом особенностей течения продвинутых форм ВИЧ-инфекции жизненно необходимы простые в использовании экспресс-тесты для выявления МБТ и возбудителей клинически значимых оппортунистических заболеваний, а также ускоренное культивирование различных микробных агентов и определение их лекарственной устойчивости из любого доступного биологического материала.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, т. 101, № 2. – С. 8-12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Владимиров К.Б., Истягина А.А., Панова Н.И., Марфина Г.Ю., Дюблов А.Д., Заболтин М.Д., Домогатский С.Б., Султанов С.Г., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. Особенности диагностики туберкулеза в условиях многопрофильного стационара пенитенциарной системы // *Медицинский альянс*. – 2019. – Т. 7, № S3. – С. 67-70.
3. Вознесенский С.Л., Кожевникова Г.М., Ермак Т.М., Самотолкина Е.С., Климова П.В., Абрамова Е.В. Иммунологические и вирусологические особенности сочетанных вторичных заболеваний у больных с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 51-58. <https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-51-58>
4. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А., Рыманова И.В., Семенова И.Г., Васильева И.А. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы, проявившийся туберкулезом, у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни*. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 18-22.
5. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Попова А.А., Пархоменко Ю.Г. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 45-51.
6. Корж Е.В., Подчос Н.А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10>
7. Пантелеев А.М., Соколова О.С., Зонина А.В., Пантелеева С.А., Луценко А.В. Характеристики спинномозговой жидкости при туберкулезе центральной нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 53-58, <https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-53-58>
8. Приказ Минздрава России N 951 "Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания". – Москва, 29.12.2014.
9. Соколова Т.В., Малиарчук А.П., Ельцова Н.В., Хамицаева И.Р., Юрьева Е.О., Травкина И.А. Норвежская чесотка: реалии нашего времени // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. – Т. 19, № 1. – С. 64-74. <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901164>
10. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации // Российское общество фтизиатров. Москва, 2022 г. – 59 с.
11. Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J., Boule A., Wilkinson R.J., Meintjes G., Marais S. Central Nervous System Disorders after Starting Antiretroviral Therapy in South Africa // *AIDS*. – 2010. Vol. 24, № 18. – P. 2871-2876. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340fe76>

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>
2. Vladimirov K.B., Istyagina A.A., Panova N.I., Marfina G.Yu., Dyublov A.D., Zaboltn M.D., Domogatskiy S.B., Sultanov S.G., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. Specific features of tuberculosis diagnostics in a multidisciplinary hospital of the penitentiary system. *Meditsinsky Alyans*, 2019, vol. 7, no. S3, pp. 67-70. (In Russ.)
3. Voznesenskiy S.L., Kozhevnikova G.M., Ermak T.N., Samotolkina E.S., Klimkova P.V., Abramova E.V. Immunological and virological features of combined secondary diseases in patients with HIV-based immunodeficiency. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 51-58. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-51-58>
4. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A., Rymanova I.V., Sementsova I.G., Vasilyeva I.A. Inflammatory syndrome of the immune system restoration manifested through tuberculosis in HIV-positive patients. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 18-22. (In Russ.)
5. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Batyrov F.A., Popova A.A., Parkhomenko Yu.G. Specific course of tuberculosis with other concurrent opportunistic disease in HIV-positive patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 45-51. (In Russ.)
6. Korzh E.V., Podchos N.A. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 5-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10>
7. Pantelev A.M., Sokolova O.S., Zonina A.V., Panteleeva S.A., Lutsenko A.V. Characteristics of cerebrospinal fluid under tuberculosis in patients with HIV-infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 53-58. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-53-58>
8. Edict no. Russian Ministry 951 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
9. Sokolova T.V., Maliarchuk A.P., Eltsova N.V., Khamitsaeva I.R., Yuryeva E.O., Travkina I.A. Norwegian scabies: the realities of our time. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 64-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901164>
10. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., Moscow, 2020, 59 p.
11. Asselman V., Thienemann F., Pepper D.J., Boule A., Wilkinson R.J., Meintjes G., Marais S. Central nervous system disorders after starting antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2010, vol. 24, no. 18, pp. 2871-2876. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340fe76>

12. Bahr N., Boulware D.R., Marais S., Scriven J., Wilkinson R.J., Meintjes G. Central Nervous System Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome // *Curr Infect Dis Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 583-593. <https://10.1007/s11908-013-0378-5>
13. Eshun-Wilson I., Okwen M.P., Richardson M., Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7, № 7. – P. CD009012. <https://10.1002/14651858.CD009012.pub3>
14. French M.A., Price P., Stone S.F., Martyn A. Immune restoration disease after antiretroviral therapy // *AIDS.* – 2004. – № 18. – P.1615-1627.
15. Heemskerck A.D., Donovan J., Thu D.D.A., Marais S., Chaidir L., Dung V.T.M., et al. Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: A prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl-Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid // *Journal of Infection.* – 2018. – № 77. – P. 509-515.
16. Jenny-Avital E.R., Abadi M. Immune Reconstitution Cryptococcosis after Initiation of Successful Highly Active Antiretroviral Therapy // *Clin Inf Dis.* – 2002. – Vol. 35, № 12. – P. e128-133.
17. Lai R.P., Nakiwala J.K., Meintjes G., Wilkinson R.J. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome // *Eur J Immunol.* – 2013. – Vol. 43, № 8. – P. 1995-2002 <https://10.1002/eji.201343632>
18. Marais S., Meintjes G., Pepper D.J., Dodd L.E., Schutz C., Ismail Z., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J. Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome // *Clin Inf Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 3. – P. 450-460.
19. Thwaites G.E., Duc Bang N., Huy Dung N., Thi Quy H., Thi Tuong Oanh D., Thi Cam Thoa N., et al. The Influence of HIV Infection on Clinical Presentation, Response to Treatment, and Outcome in Adults with Tuberculous Meningitis // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2005. – № 192. – P. 2134-2141. <https://10.1086/498220>
20. van der Plas H., Meintjes G., Schutz C., Goliath R., Myer L., Baatjie D., Wilkinson R.J., Maartens G., Mendelson M. Complications of Antiretroviral Therapy Initiation in Hospitalised Patients with HIV-Associated Tuberculosis // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e54145. <https://10.1371/journal.pone.0054145>
21. Walker N.F., Stek C., Wasserman S., Wilkinson R.J., Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2018. – № 13. – P. 512-521.
22. Zhuravlev V., Vladimirov K., Ivanov A. Biopsy material studies by molecular-genetic methods in detection of tuberculosis in HIV-infected patients // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2012. – Vol. 12, № 12 S1. – P. 99.
12. Bahr N., Boulware D.R., Marais S., Scriven J., Wilkinson R.J., Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 583-593. <https://10.1007/s11908-013-0378-5>
13. Eshun-Wilson I., Okwen M.P., Richardson M., Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, vol. 7, no. 7, pp. CD009012. <https://10.1002/14651858.CD009012.pub3>
14. French M.A., Price P., Stone S.F., Martyn A. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, no. 18, pp. 1615-1627.
15. Heemskerck A.D., Donovan J., Thu D.D.A., Marais S., Chaidir L., Dung V.T.M., et al. Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: A prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl-Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid. *Journal of Infection*, 2018, no. 77, pp. 509-515.
16. Jenny-Avital E.R., Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin. Inf. Dis.*, 2002, vol. 35, no. 12, pp. e128-133.
17. Lai R.P., Nakiwala J.K., Meintjes G., Wilkinson R.J. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. J. Immunol.*, 2013, vol. 43, no. 8, pp. 1995-2002. <https://10.1002/eji.201343632>
18. Marais S., Meintjes G., Pepper D.J., Dodd L.E., Schutz C., Ismail Z., Wilkinson K.A., Wilkinson R.J. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin. Inf. Dis.*, 2013, vol. 56, no. 3, pp. 450-460.
19. Thwaites G.E., Duc Bang N., Huy Dung N., Thi Quy H., Thi Tuong Oanh D., Thi Cam Thoa N., et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with tuberculous meningitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005, no. 192, pp. 2134-2141. <https://10.1086/498220>
20. van der Plas H., Meintjes G., Schutz C., Goliath R., Myer L., Baatjie D., Wilkinson R.J., Maartens G., Mendelson M. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalised patients with HIV-associated tuberculosis. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. e54145. <https://10.1371/journal.pone.0054145>
21. Walker N.F., Stek C., Wasserman S., Wilkinson R.J., Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2018, no. 13, pp. 512-521.
22. Zhuravlev V., Vladimirov K., Ivanov A. Biopsy material studies by molecular-genetic methods in detection of tuberculosis in HIV-infected patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 12, no. 12 S1, pp. 99.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 78» ФСИН России
190000, г. Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, д. 36,
литера А
Тел.: +7 (812) 272-95-97

Владимиров Кирилл Борисович

К. м. н., начальник туберкулезно-легочного хирургического
отделения филиала «Туберкулезная больница № 1»,
доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной
хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный
Медицинский Университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России
E-mail: kv2001@bk.ru

Гриценко Екатерина Борисовна

Начальник туберкулезно-легочного отделения филиала
«Туберкулезная больница № 1»
E-mail: kat.rus@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Medical Unit no. 78, Russian Penitentiary System,
36 Litera A, Nab. Reki Fontanki,
St. Petersburg, 190000
Phone: +7 (812) 272-95-97

Kirill B. Vladimirov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Pulmonary Tuberculosis Surgery Department,
TB Hospital no. 1, Associate Professor
of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery Department,
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Ministry of Health
Email: kv2001@bk.ru

Ekaterina B. Gritsenko

Head of Tuberculosis Pulmonary Department,
TB Hospital no. 1
Email: kat.rus@mail.ru

Смирнов Дмитрий Анатольевич

Врач-дерматолог учреждения, врач-дерматолог
ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №9»
E-mail: kvd9@zdrav.spb.ru

Тиханов Иван Викторович

Начальник учреждения
E-mail: gufsin_med@mail.ru

ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии»

Минздрава России
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
Тел.: +7 (812) 775-75-55

Марфина Галина Юрьевна

К. м. н., научный сотрудник
E-mail: marfina_galya@mail.ru

Dmitry A. Smirnov

Dermatologist of the Penal Institution,
Dermatologist, Dermatovenerologic Dispensary no. 9
Email: kvd9@zdrav.spb.ru

Ivan V. Tikhonov

Head of the Institution
Email: gufsin_med@mail.ru

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
Russian Ministry of Health
2-4 Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036.
Phone: +7 (812) 775-75-55

Galina Yu. Marfina

Candidate of Medical Sciences, Researcher
Email: marfina_galya@mail.ru

Поступила 14.08.2024

Submitted as of 14.08.2024



Флавоноиды в качестве перспективных препаратов сопровождения при длительной терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью

Г.Н. МАСЛЯКОВА¹, Н.В. ПОЛУКОНОВА¹, Т.И. МОРОЗОВА¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3,4}, А.Б. БУЧАРСКАЯ¹,
А.В. ПОЛУКОНОВА¹, Н.А. НАВОЛОКИН¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, РФ

³ ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

⁴ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проведен анализ 56 источников литературы для анализа возможности применения флавоноидов при сопровождении длительной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) и определения актуальности таких исследований. Отбор публикаций проведен в основных базах данных, включая РИНЦ, PubMed и Google Scholar. Использование биофлавоноидов при химиотерапии туберкулеза может улучшить ее эффективность и предупреждать токсические эффекты противотуберкулезных препаратов. Актуальность исследования вызвана ростом МЛУ ТБ среди впервые выявленных пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии, множественная лекарственная устойчивость, флавоноиды.

Для цитирования: Маслякова Г.Н., Полуконова Н.В., Морозова Т.И., Кудлай Д.А., Бучарская А.Б., Полуконова А.В., Наволокин Н.А. Флавоноиды в качестве перспективных препаратов сопровождения при длительной терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 100–108. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-100-108>

Flavonoids as Promising Drugs for Concomitant Therapy during Long-Term Therapy of Drug-Resistant Tuberculosis

G.N. MASLYAKOVA¹, N.V. POLUKONOVA¹, T.I. MOROZOVA¹, D.A. KUDLAY^{2,3,4}, A.B. BUCHARSKAYA¹,
A.V. POLUKONOVA¹, N.A. NAVOLOKIN¹

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health, Saratov, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review analyzed 56 publications in order to investigate the possibility of using flavonoids as concomitant therapy in the long-term treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) and to determine the relevance of such studies. Publications were selected from main databases including RSCI, PubMed, and Google Scholar. The use of bioflavonoids in tuberculosis chemotherapy can enhance its effectiveness and prevent toxic effects of anti-tuberculosis drugs. The growing rate of MDR TB among new tuberculosis cases confirms the relevance in this study.

Key words: tuberculosis, mycobacteria, multiple drug resistance, flavonoids.

For citation: Maslyakova G.N., Polukonova N.V., Morozova T.I., Kudlay D.A., Bucharskaya A.B., Polukonova A.V., Navolokin N.A. Flavonoids as promising drugs for concomitant therapy during long-term therapy of drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 100–108. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-100-108>

Для корреспонденции:
Маслякова Галина Никифоровна
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru

Correspondence:
Galina N. Maslyakova
Email: gmaslyakova@yandex.ru

Введение

В ежегодном Глобальном докладе ВОЗ по туберкулезу за 2023 г. туберкулезу (ТБ) возвращен статус самого смертоносного инфекционного заболевания на планете [50]. Так, если в 2023 г. от COVID-19 скончались около 400 тыс. человек, то туберкулез унес 1,25 млн жизней. Смертность вследствие туберкулеза почти вдвое превышает смертность от ВИЧ/СПИДа. Туберкулез остается главной причиной смерти среди людей, живущих с ВИЧ. Всего в 2023 г. туберкулез был выявлен у 10,8 млн человек, и это рекордный показатель за все время наблюдений, начиная с 1995 г. ВОЗ подчеркивает, что заболевание «в несоразмерно большей степени» затронуло население 30 стран мира. Следует отметить, что Россия не вошла в данный список, но заняла второе место после Индии по распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Остановить распространение туберкулеза в мире – одна из задач, поставленных ВОЗ, так, к 2030 г. смертность от туберкулеза должна быть снижена на 90%, а заболеваемость – на 80% (по сравнению с 2015 г.) [50].

Достижению таких амбициозных целей препятствует развитие нежелательных эффектов на противотуберкулезную терапию и туберкулез с МЛУ [47, 54, 56]. В России в последние годы отмечается рост доли случаев МЛУ ТБ среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания: 28,2% – в 2017 г., 31,8% – в 2018 г., 32,8% – в 2019 г., 33,2% – в 2021 г., 33,8% – в 2022 г., 32,8% – в 2023 г. [13, 51].

Цель обзора

Проанализировать публикации о возможности применения флавоноидов для сопровождении химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Для обзора был проведен отбор публикаций в основных базах данных, включая РИНЦ, PubMed и Google Scholar. Поиск проводился по ключевым словам: флавоноиды, противотуберкулезные препараты, туберкулез и множественная лекарственная устойчивость. Из наиболее релевантных публикаций (299) было удалено 243 обзорные статьи; оставшиеся 56 публикаций были разделены на разделы: молекулярно-генетические исследования механизмов резистентности микобактерий, изучение различных флавоноидов в качестве адьювантов химиотерапии ТБ.

Результаты

Генетический полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis*, обуславливающий МЛУ

Род *Mycobacterium* насчитывает более 200 видов и подвидов микобактерий [24]. По способности вызывать заболевания человека и животных мико-

бактерии делят на три группы: первая – безусловно патогенные (опасные) для человека, вторая – условно (потенциально) патогенные, и третья – сапрофитные. *M. tuberculosis* и *M. bovis*, которые вызывают туберкулез у человека, относятся к первой группе [24].

Генетическая структура МБТ неоднородна за счет генных мутаций, которые, как правило, представляют собой однонуклеотидные замены (однонуклеотидные полиморфизмы (SNP)) и реже – инсерции, делеции и дубликации отдельных нуклеотидов [22]. Данные о мутациях ДНК МБТ, приводящих к лекарственной устойчивости, постоянно расширяются и пересматриваются [14].

На сегодняшний день для ряда ПТП или группы ПТП известны: гены (и кодоны) белков-мишеней в МБТ, отвечающие за наличие лекарственной устойчивости (ЛУ) к ним, механизм действия ПТП в отношении МБТ и результат мутации, который, как правило, проявляется в развитии резистентности к применяемому ПТП [14]. Мутации в генах МБТ, кодирующих лекарственные мишени или ферменты, активирующие лекарственные препараты, приводят к состоянию МЛУ [26, 38].

В условиях возникновения МЛУ МБТ становится актуальным поиск дополнительных препаратов, обладающих бактерицидной активностью, усиливающих таковую ПТП, и не обладающих собственными токсическими эффектами. Такими препаратами могут стать растительные лекарственные средства, в первую очередь, биофлавоноиды с бактерицидным действием, к которым крайне редко развивается устойчивость патогенов. Они подавляют рост микроорганизмов и укрепляют иммунную систему «хозяина» [29].

Потенциал флавоноидов в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью

Флавоноиды представляют собой обширный класс природных соединений, широко распространенных в растительном мире и содержащихся более чем в 6000 видах растений [1, 21].

Современная классификация флавоноидов основана на: положении бокового фенильного радикала; степени окисленности пропанового фрагмента; величине, наличии или отсутствии гетероцикла [2, 44]. В зависимости от количества углерода в С-кольце и степени ненасыщенности гидроксирования и окисления флавоноиды делятся на группы: флавоны, флаваноны, изофлавоны, антоцианы, халконы, флавонолы, флаванолы/флаван-3-олы и флаванолы. В зависимости от места присоединения бокового фенильного радикала флавоноиды делят на 4 группы: собственно флавоноиды (эуфлавоноиды); изофлавоноиды; неофлавоноиды и другие классы флавоноидов: ксантоны, флаволигнаны, кумарофлавоноиды, бифлавоноиды [2].

Особая структура флавоноидов – бензольные кольца и ОН-радикалы – проявляется в их высокой антиоксидантной активности. Кроме того, чем больше в молекуле гидроксильных радикалов, тем

выше способность вещества инактивировать свободные радикалы активных форм кислорода (АФК), что также лежит в основе активности флавоноидов. Флавоноиды обладают широким спектром биологически активных свойств: антиоксидантным, противовоспалительным, антимикробным, жаропонижающим, иммунокорректирующим, противоопухолевым и др. [5, 6, 11, 25, 49].

Флавоноиды не синтезируются в организме человека, и для лечения различных заболеваний, в том числе туберкулеза, их вводят в виде лекарственных средств или биологически активных добавок (БАД) [52]. Неваденсин, нарингенин, изофлаванхинон, эпикатехин, кверцетин и ряд синтетических флавоноидов демонстрируют значительный потенциал флавоноидов в борьбе с МБТ МЛУ [53, 54]. Антиоксидантная активность флавоноидов тесно связана с их способностью подавлять рост МБТ. Снижение уровня активных форм кислорода и уменьшение окислительного стресса позволяют им нарушать процессы, необходимые для нормального функционирования МБТ, снижая патогенность и способность к размножению [4, 41].

Целый ряд методов лечения туберкулеза основывается на нарушении в МБТ синтеза миколовой кислоты, арабиногалактана, РНК, ДНК и белка. Ингибирование этих компонентов может привести к изменению проницаемости клеточной стенки для ПТП и подавлению развития патогенов [41, 53, 54]. Так, липидный слой клеточной стенки, играющий ключевую роль в защите МБТ от внешних воздействий, становится уязвимым под действием флавоноидов, что делает МБТ более доступным для иммунной системы человека и ПТП. Это позволяет флавоноидам выступать в роли адьювантов, усиливая действие стандартных ПТП [19, 26]. Нами также была выявлена антимикробная активность растительных флавоноидов на музейном штамме-Н37Rv и клинических штаммах МБТ с различной лекарственной устойчивостью [12].

Широко распространенный фермент синтеза пептидогликанов – глутамат-рацемезаза (MurI) – играет значительную роль в поддержании целостности клеточной стенки. Был проведен анализ разных классов природных соединений на предмет их связывания с глутамат-рацемезазой МБТ и дана оценка их функциональной, структурной и антимикробной активности; выявлены два флавоноида (нарингенин и кверцетин), проявившие наилучшее сродство к связыванию с глутамат-рацемезазой и подавляющие активность рацемизации [39].

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон). Механизм действия кверцетина объясняется его связыванием с ферментами, рецепторами, транспортёрами и системами передачи сигналов или взаимодействием с ними [43]. Это обеспечивает кверцетину широкую биологическую активность, особенно антиоксидантное действие. Кверцетин

значительно ослабляет выработку O₂, производимую NADPH-оксидазой, посредством HO-1-зависимого механизма [34]. Кверцетин и рутин были исследованы на предмет антимикобактериальной активности в отношении МБТ H37Rv (ATCC 27294). Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) кверцетина и рутина составили 6,25 мкг/мл и 25 мкг/мл соответственно, что показало большую ингибирующую активность кверцетина [18, 42]. Кверцетин эффективен против МБТ с делецией в гене *katG* (устойчивость к изониазиду) благодаря независимому от каталазы механизму [46]. В исследовании Liu F. с соавторами (2020 г.) кверцетин использовали в качестве сокристаллизатора для изониазида (INH), что способствовало повышению растворимости изониазида и улучшению биодоступности нерастворимого кверцетина [33].

Лютеолин (LUT). LUT (100 мкмоль/мл) при одновременном применении с изониазидом сокращал продолжительность лечения туберкулеза и предотвращал рецидивы заболевания [46]. LUT также повышает долгосрочный противотуберкулезный иммунитет, стимулируя реакцию центральных Т-клеток памяти, усиливает активность естественных киллеров и Т-лимфоцитов с противотуберкулезными свойствами [46]. В исследовании Audin E. с соавторами (2025 г.) показано, что LUT проявляет противомикобактериальную активность с МИК 100 мкг/мл как в отношении клинических изолятов с МЛУ, так и стандартного штамма МБТ H37Rv [16].

Другие флавоноиды. Исследования антимикобактериальной активности

Boonphong S. и соавт. (2007 г.) выделили 9 флавононов: циклоартиокарпин, артокарпин и чаплашин – из корневого стебля, α-морусин, кудрафлавонон В, циклоартобилоксантон, артонин Е, кудрафлавонон С и артобилоксантон – из коры *Artocarpus altilis*, которые проявили противотуберкулезную активность с МИК от 3,12 до 100 мкг/мл. МИК артокарпина и чаплашина (3,12 мкг/мл) была ниже по сравнению с канамицином [19].

Favela-Hernández J.M.J. с соавт. (2012 г.) выделили из листьев *Larrea tridentata* 4 флавонона: 5,4-дигидрокси-7-метоксифлавонон, 5,8,4-тригидрокси-3,7-диметоксифлавонон, 5,4-дигидрокси-3,7,8,3-тетраметоксифлавонон и 5,4-дигидрокси-3,7,8-триметоксифлавонон, из которых 2 последних оказались активными в отношении МБТ с МЛУ [23].

Murillo J. с соавт. (2003 г.) выделили 3 флавонона: 5-гидрокси-3,7,4-триметоксифлавонон, 5,7-дигидрокси-3,4-диметоксифлавонон и 5,4-дигидрокси-3,7-диметоксифлавонон из *Haplopappus sonorensis*, проявляющих антимикобактериальную активность с МИК 100 мкг/мл против штамма МБТ H37Rv [35].

Флавоноиды ориентин (МИК 640 мкг/мл – 160 мкг/мл) и витексин (МИК 320 мкг/мл – 80 мкг/мл) из *Chenopodium ambrosioides* L. показали

антимикобактериальную активность в отношении различных штаммов *M. tuberculosis*, *M. smegmatis* и *M. avium* [15, 27].

Флавоноиды 3-метокси (3,4-дигидро-3,4-диациетокси)-2,2-диметилпирано-(7,8:5,6)-флавоноид, десметоксикануги, каранджин, понгахромен и каранджахромен из корней и стеблей *Derris indica* продемонстрировали активность против МБТ H37Rv [30].

Флавоноиды 7-деметилартонол Е, артонин F, линарозид и кверцетин 3,7-ди-О-метил-3-сульфат – растительные флавоноиды и флаванолы, проявившие антимикобактериальную активность [17, 20, 31, 36]. Различные части белой шелковицы (*Morus alba*) были протестированы с МБТ и показали свою активность при МИК в диапазоне от 125 мкг/мл до 31,5 мкг/мл [28]. Различные фитосоединения *Morus alba* изучены на связывание с белками МБТ (PDB ID: 3NEM, 4OTK, 2QO0, 2AQ1 и 6MNA). Из 22 фитосоединений 4 флавоноида: петунидин-3-рутинозид, кверцетин-3'-гликозид, рутин и изокверцитрин показали эффективность в отношении всех пяти белков-мишеней [28].

В ряде исследований была изучена эффективность флавоноид-содержащего экстракта *G. officinalis* L в отношении штаммов МБТ с МЛУ [8, 9, 37, 45]. Выявлена МИК у экстракта *G. officinalis* L на МБТ (музейный, клинические лекарственно-чувствительный и МЛУ штаммы). При концентрации экстракта 14 мг/мл выявили бактерицидную активность в отношении музейного штамма, при концентрации 26,6 мг/мл происходило полное подавление роста лекарственно-чувствительного штамма и при концентрации 53,1 мг/мл – зафиксировано отсутствие роста штамма с МЛУ (изониазид+ рифампицин) [7, 12].

Проведено сравнение механизмов действия используемых в настоящее время ПТП и биофлавоноидов, для которых механизмы воздействия уже описаны, в большинстве случаев выявлено совпадение мишеней [14, 52]. Кроме того, ранее была выявлена генопротекторная активность растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды [3]. Возможно, это позволит снижать частоту возникновения мутаций в ДНК МБТ.

Еще один новый подход к лечению туберкулеза – Host-Directed Therapeutic (HDT) стратегия, при которой реакции организма «хозяина» контролируются небольшими молекулами дополнительных лекарственных средств, улучшающих состояние иммунной системы [34]. Данный подход также может быть применен с использованием флавоноидов, так как была установлена иммуномодулирующая их активность [37].

Заключение

В условиях распространения МЛУ ТБ становится актуальным поиск дополнительных средств, не обладающих собственными токсическими эффектами и усиливающих бактерицидную активность противотуберкулезных препаратов, и потенцирующих противомикобактериозную терапию [41]. Такими препаратами могут стать биофлавоноиды с бактерицидным действием, к которым крайне редко развивается устойчивость [29]. Они подавляют рост патогенных микроорганизмов, включая МЛУ МБТ, и укрепляют иммунную систему человека. Добавление биофлавоноидов к схеме противотуберкулезной химиотерапии возможно позволит не только эффективно лечить больных с МЛУ ТБ, но и предотвращать токсические эффекты ПТП [41].

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (рег. № 1024030100147-3).

The study was carried out as a part of the State Assignment of the Russian Ministry of Health (Reg. No. 1024030100147-3).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Курдюков Е.Е., Плешакова Д.А., Глебова Н.Н., Неклюдова В.А., Водопьянова О.А., Гаранина Е.О. Флавоноиды: классификация, биологические свойства и перспективы использования в медицине // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – Т. 137, № 11. – С. 1-6. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.143>
2. Куркина А.В. Актуальные вопросы химической стандартизации лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Фармация. – 2012. – № 7. – С. 44-48.
3. Курчатова М.Н., Дурнова Н.А., Полуконова Н.В. Влияние экстрактов, содержащих биофлавоноиды, на индукцию микроядер диоксином в эритроцитах крови беспородных белых мышей // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – № 2. – С. 58-65.

REFERENCES

1. Kurdyukov E.E., Pleshakova D.A., Glebova N.N., Neklyudova V.A., Vodopyanova O.A., Garanina E.O. Flavonoids: classification, biological properties and prospects of use in medicine. *International Research Journal*, 2023, vol. 137, no. 11, pp. 1-6. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.143>
2. Kurkina A.V. Topical issues of chemical standardization of medicinal plants containing flavonoids. *Farmatsiya*, 2012, no. 7, pp. 44-48. (In Russ.)
3. Kurchatova M.N., Durnova N.A., Polukonova N.V. The effect of extracts containing bioflavonoids on the induction of micronuclei by dioxidine in erythrocytes of blood of outbred white mice. *Vestnik Voronezhskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Khimiya, Biologiya, Farmatsiya*, 2014, no. 2, pp. 58-65. (In Russ.)

4. Наволокин Н.А., Ивлиев А.В., Мудрак Д.А., Афанасьева Г.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Влияние флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) на интенсивность процессов перекисного окисления и содержание витамина Е у крыс с перевитым раком печени РС-1 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 10. – С. 40-43. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-6-19-23>
5. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Матвеева О.В., Тычина С.А., Бучарская А.Б., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н. Влияние растительных экстрактов, содержащих флавоноиды, на лейкоцитарную формулу и красный костный мозг лабораторных крыс с перевитой саркомой 45 // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 4. – С. 134-140.
6. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Байтман Т.П., Корчаков Н.В., Воронков М.О., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Сравнение противоопухолевой и антикахекической активности флавоноидсодержащих экстрактов в эксперименте на животных с перевитой саркомой 45 // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 72-73.
7. Наволокин Н.А., Скворцова В.В., Полуконова Н.В., Манаенкова Е.В., Панкратова Л.Э., Курчатова М.Н., Маслякова Г.Н., Дурнова Н.А. Противотуберкулезная активность экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) *in vitro* // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 4. – С. 10-13.
8. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Курчатова М.Н., Наволокин Н.А., Голиков А.Г. Химический анализ и способ получения новой биологически активной композиции из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Химия растительного сырья. – 2013. – № 4. – С. 165-173.
9. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью: пат. 2482863 Рос. Федерация. № 2012105384/15; заявл. 15.02.2012; опубл. 27.05.2013.
10. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Дурнова Н.А., Шуб Г.М. Противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 1. – С. 34-38.
11. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Юртаева А.В., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Шуб Г.М. Средство, обладающее противовоспалительным, жаропонижающим и антимикробным действием: пат. 2535155 Рос. Федерация. № 2013123246/15; заявл. 21.05.2013; опубл. 10.12.2014.
12. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Скворцова В.В., Манаенкова Е.В., Панкратова Л.Э., Маслякова Г.Н., Дурнова Н.А. Средство, обладающее противотуберкулезным действием: пат. 2549477 Рос. Федерация. № 2014108658/15; заявл. 05.03.2014; опубл. 27.04.2015.
13. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018-2019 гг.: Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. Стерликова С.А. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2020.
14. Шульгина М.В. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам у *Mycobacterium tuberculosis* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2024. – Т. 42, № 1. – С. 3-15. <https://doi.org/10.17116/molgen2024420113>
15. Aşkun T. Investigation of anti-mycobacterial activity of orientin and vitexin on the six *Mycobacterium tuberculosis* strains // European Journal of Biology. – 2023. – Vol. 82, № 2. – P. 124–131. <https://doi.org/10.26650/EurJ Biol.2023.1250807>
16. Aydin E., Gunduz M.K., Kaymak G., Sezgin A.K., Dağgez H., Renders D.P., Yakupoğullari Y. Antimycobacterial activity of luteolin in resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates and cytotoxicity on L929 cells // Microbial Pathogenesis. – 2025. – № 200. – P. 107287. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107287>
17. Begum S., Wahab A., Siddiqui B.S. Antimycobacterial Activity of Flavonoids from *Lantana camara* Linn. // Natural Product Research. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 467-470. <https://doi.org/10.1080/14786410600898714>
18. Boniface P.K., Ferreira E.I. Opportunities and Challenges for Flavonoids as Potential Leads for the Treatment of Tuberculosis // Studies in Natural Products Chemistry. – 2020. – № 65. – P. 85-124. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817905-5.00003-5>
4. Navolokin N.A., Ivlichev A.V., Mudrak D.A., Afanasyeva G.A., Polukonova N.V., Tychina S.A., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Influence of flavonoid-containing extract (*Gratiola officinalis* L.) on the level of Vitamin E and intensity of peroxidation processes in the blood of rats with transplanted liver cancer PC-1. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2017, vol. 80, no. 10, pp. 40-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-6-19-23>
5. Navolokin N.A., Mudrak D.A., Matveeva O.V., Tychina S.A., Bucharskaya A.B., Polukonova N.V., Maslyakova G.N. Influence of plant extract containing flavonoids on the leucocyte formula and bone marrow of laboratory rats with transplanted sarcoma 45. *Advances in Current Natural Sciences*, 2015, no. 4, pp. 134-140. (In Russ.)
6. Navolokin N.A., Mudrak D.A., Polukonova N.V., Tychina S.A., Baytman T.P., Korchakov N.V., Voronkov M.O., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Comparison of antitumor and anti-cachexic activity of flavonoid-containing extracts in an experiment on animals with transplanted sarcoma 45. *Russian Journal of Biotherapy*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 72-73. (In Russ.)
7. Navolokin N.A., Skvortsova V.V., Polukonova N.V., Manaenkova E.V., Pankratova L.E., Kurchatova M.N., Maslyakova G.N., Durnova N.A. Anti-tuberculosis activity of *Gratiola officinalis* L. extract *in vitro*. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2015, vol. 78, no. 4, pp. 10-13. (In Russ.)
8. Polukonova N.V., Durnova N.A., Kurchatova M.N., Navolokin N.A., Golikov A.G. Chemical analysis and method for obtaining a new biologically active composition from *Gratiola officinalis* L. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2013, no. 4, pp. 165-173. (In Russ.)
9. Polukonova N.V., Navolokin N.A., Durnova N.A., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B. *Sposob polucheniya sukhogo ekstrakta iz rastitelnogo syr'ya, obladayushchego biologicheskoy aktivnostyu*. [A method for obtaining a dry extract from plant raw materials that has biological activity]. Patent 2482863 of the Russian Federation. No. 2012105384/15, claimed on 15.02.2012, published 27.05.2013.
10. Polukonova N.V., Navolokin N.A., Raykova S.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A., Shub G.M. Anti-inflammatory, antipyretic and antimicrobial activity of flavonoid-containing extract of *Gratiola officinalis* L. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2015, vol. 78, no. 1, pp. 34-38. (In Russ.)
11. Polukonova N.V., Navolokin N.A., Raykova S.V., Yurtaeva A.V., Durnova N.A., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Shub G.M. *Sredstvo, obladayushcheye protivovospalitel'nyim, zharoponizhayushchim i antimikrobnym deystviyem*. [A product with anti-inflammatory, antipyretic and antimicrobial effects]. Patent 2535155 of the Russian Federation. No. 2013123246/15, claimed on 21.05.2013, published 10.12.2014.
12. Polukonova N.V., Navolokin N.A., Skvortsova V.V., Manaenkova E.V., Pankratova L.E., Maslyakova G.N., Durnova N.A. *Sredstvo, obladayushcheye protivotuberkuleznym deystviyem*. [A product with anti-tuberculosis action]. Patent 2549477 of the Russian Federation. No. 2014108658/15, claimed on 05.03.2014, published 27.04.2015.
13. Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Son I.M., Testov V.V., Popov S.A. et al. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2018-2019 gg. Analiticheskiy: obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskkiye materialy*. [Sectoral and economic rates for TB control in 2018-2019. Analysis of main rates and statistic materials]. Sterlikov S.A., eds., Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2020.
14. Shulgina M.V. *Mycobacterium tuberculosis* drugs resistance mechanisms. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2024, vol. 42, no. 1, pp. 3-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/molgen2024420113>
15. Aşkun T. Investigation of anti-mycobacterial activity of orientin and vitexin on the six *Mycobacterium tuberculosis* strains. *European Journal of Biology*, 2023, vol. 82, no. 2, pp. 124-131. <https://doi.org/10.26650/EurJ Biol.2023.1250807>
16. Aydin E., Gunduz M.K., Kaymak G., Sezgin A.K., Dağgez H., Renders D.P., Yakupoğullari Y. Antimycobacterial activity of luteolin in resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates and cytotoxicity on L929 cells. *Microbial Pathogenesis*, 2025, no. 200, pp. 107287. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107287>
17. Begum S., Wahab A., Siddiqui B.S. Antimycobacterial activity of flavonoids from *Lantana camara* Linn. *Natural Product Research*, 2008, vol. 22, no. 5, pp. 467-470. <https://doi.org/10.1080/14786410600898714>
18. Boniface P.K., Ferreira E.I. Opportunities and challenges for flavonoids as potential leads for the treatment of tuberculosis. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2020, no. 65, pp. 85-124. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817905-5.00003-5>

19. Boonphong S., Baramée A., Kittakoop P., Puangsombat P. Antitubercular and Antiplasmodial Prenylated Flavones from the Roots of *Artocarpus Altilis* // *Chiang Mai Journal of Science*. – 2007. – Vol. 34, № 3. – P. 339-344.
20. Chokchaisiri R., Suaisom C., Sriphota S., Chindaduang A., Chuprajob T., Suksamrarn A. Bioactive Flavonoids of the Flowers of *Butea monosperma* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2009. – Vol. 57, № 4. – P. 428-432. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.428>
21. Dai J., Mumper R.J. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties // *Molecules*. – 2010. – Vol. 15, № 10. – P. 7313-7352. <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
22. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of Drug Resistance In *Mycobacterium tuberculosis*: A Review on the Molecular Determinants of Resistance and Implications for Personalized Care // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 73, № 5. – P. 1138-1151. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx506>
23. Favela-Hernández J.M.J., García A., Garza-González E., Rivas-Galindo V.M., Camacho-Corona M.R. Antibacterial and Antimycobacterial Lignans and Flavonoids from *Larrea tridentata* // *Phytotherapy Research*. – 2012. – Vol. 26, № 12. – P. 1957-1960. <https://doi.org/10.1002/ptr.4660>
24. Fedrizzi T., Meehan C.J., Grottola A., Giacobazzi E., Serpini G.F., Tagliacucchi S., Fabio A., Bettua C., Bertorelli R., De Sanctis V., et al. Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria // *Scientific Reports*. – 2017. – № 7. – P. 45258. <https://doi.org/10.1038/srep45258>
25. Grinev V.S., Shirokov A.A., Navolokin N.A., Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Durnova N.A., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Polyphenolic compounds of a new biologically active extract from immortelle sandy flowers (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.) // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 770-776. <https://doi.org/10.1134/S1068162016070057>
26. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Mechanistic and evolutionary perspectives // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2017. – Vol. 41, № 3. – P. 354-373. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux011>
27. Jesus R.S., Piana M., Freitas R.B., Brum T.F., Alves C.F., Belke B.V., Bauermann L.D.F. *In vitro* antimicrobial and antimycobacterial activity and HPLC-DAD screening of phenolics from *Chenopodium ambrosioides* L. // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2018. – Vol. 49, № 2. – P. 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.08.002>
28. Khan M., Khan S., Alshammary F., Zaidi S., Singh V., Ahmad I., Patel H., Gupta V., Haque S. *In silico* analysis to identify potential antitubercular molecules in *Morus alba* through virtual screening and molecular dynamics simulations // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2023. – № 13. – P. 1-8. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2209648>
29. Koklesova L., Liskova A., Samec M., Zhai K., Al-Ishaq R.K., Bugos O., Šudomová M., Biringir K., Pec M., Adamkov M. et al. Protective Effects of Flavonoids Against Mitochondriopathies and Associated Pathologies: Focus on the Predictive Approach and Personalized Prevention // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8649. <https://doi.org/10.3390/ijms22168649>
30. Koysomboon S., van Altena I., Kato S., Chantrapromma K. Antimycobacterial Flavonoids from *Derris Indica* // *Phytochemistry*. – 2006. – Vol. 67, № 10. – P. 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.03.019>
31. Kuete V., Ngameni B., Simo C.C.F., Tankeu R.K., Ngadjui B.T., Meyer J.J.M., Lall N., Kuate J.R. Antimicrobial Activity of the Crude Extracts and Compounds from *Ficus Chlamydocarpa* and *Ficus Cordata* (Moraceae) // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2008. – Vol. 120, № 1. – P. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.026>
32. Kolloli A., Subbian S. Host-Directed Therapeutic Strategies for Tuberculosis // *Frontiers in Medicine*. – 2017. – Vol. 4. – P. 171. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00171>
33. Liu F., Wang L.Y., Yu M.C., Li Y.T., Wu Z.Y., Yan C.W. A new cocrystal of isoniazid-quercetin with hepatoprotective effect: The design, structure, and *in vitro/in vivo* performance evaluation // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – № 144. – P. 105216. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105216>
34. Luo M., Tian R., Yang Z., Peng Y.Y., Lu N. Quercetin suppressed NADPH oxidase-derived oxidative stress via heme oxygenase-1 induction in macrophages // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2019. – Vol. 671. – P. 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.06.007>
19. Boonphong S., Baramée A., Kittakoop P., Puangsombat P. Antitubercular and antiplasmodial prenylated flavones from the roots of *Artocarpus Altilis*. *Chiang Mai Journal of Science*, 2007, vol. 34, no. 3, pp. 339-344.
20. Chokchaisiri R., Suaisom C., Sriphota S., Chindaduang A., Chuprajob T., Suksamrarn A. Bioactive flavonoids of the flowers of *Butea monosperma*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2009, vol. 57, no. 4, pp. 428-432. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.428>
21. Dai J., Mumper R.J. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 2010, vol. 15, no. 10, pp. 7313-7352. <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
22. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, vol. 73, no. 5, pp. 1138-1151. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx506>
23. Favela-Hernández J.M.J., García A., Garza-González E., Rivas-Galindo V.M., Camacho-Corona M.R. Antibacterial and antimycobacterial lignans and flavonoids from *Larrea tridentata*. *Phytotherapy Research*, 2012, vol. 26, no. 12, pp. 1957-1960. <https://doi.org/10.1002/ptr.4660>
24. Fedrizzi T., Meehan C.J., Grottola A., Giacobazzi E., Serpini G.F., Tagliacucchi S., Fabio A., Bettua C., Bertorelli R., De Sanctis V. et al. Genomic characterization of nontuberculous mycobacteria. *Scientific Reports*, 2017, no. 7, pp. 45258. <https://doi.org/10.1038/srep45258>
25. Grinev V.S., Shirokov A.A., Navolokin N.A., Polukonova N.V., Kurchatova M.N., Durnova N.A., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N. Polyphenolic compounds of a new biologically active extract from immortelle sandy flowers (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.). *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2016, vol. 42, no. 7, pp. 770-776. <https://doi.org/10.1134/S1068162016070057>
26. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiology Reviews*, 2017, vol. 41, no. 3, pp. 354-373. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux011>
27. Jesus R.S., Piana M., Freitas R.B., Brum T.F., Alves C.F., Belke B.V., Bauermann L.D.F. *In vitro* antimicrobial and antimycobacterial activity and HPLC-DAD screening of phenolics from *Chenopodium ambrosioides* L. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2018, vol. 49, no. 2, pp. 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.08.002>
28. Khan M., Khan S., Alshammary F., Zaidi S., Singh V., Ahmad I., Patel H., Gupta V., Haque S. *In silico* analysis to identify potential antitubercular molecules in *Morus alba* through virtual screening and molecular dynamics simulations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2023, no. 13, pp. 1-8. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2209648>
29. Koklesova L., Liskova A., Samec M., Zhai K., Al-Ishaq R.K., Bugos O., Šudomová M., Biringir K., Pec M., Adamkov M. et al. Protective effects of flavonoids against mitochondriopathies and associated pathologies: focus on the predictive approach and personalized prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 16, pp. 8649. <https://doi.org/10.3390/ijms22168649>
30. Koysomboon S., van Altena I., Kato S., Chantrapromma K. Antimycobacterial flavonoids from *Derris Indica*. *Phytochemistry*, 2006, vol. 67, no. 10, pp. 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.03.019>
31. Kuete V., Ngameni B., Simo C.C.F., Tankeu R.K., Ngadjui B.T., Meyer J.J.M., Lall N., Kuate J.R. Antimicrobial activity of the crude extracts and compounds from *Ficus Chlamydocarpa* and *Ficus Cordata* (Moraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, vol. 120, no. 1, pp. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.026>
32. Kolloli A., Subbian S. Host-directed therapeutic strategies for tuberculosis. *Frontiers in Medicine*, 2017, vol. 4, pp. 171. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00171>
33. Liu F., Wang L.Y., Yu M.C., Li Y.T., Wu Z.Y., Yan C.W. A new cocrystal of isoniazid-quercetin with hepatoprotective effect: The design, structure, and *in vitro/in vivo* performance evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, no. 144, pp. 105216. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105216>
34. Luo M., Tian R., Yang Z., Peng Y.Y., Lu N. Quercetin suppressed NADPH oxidase-derived oxidative stress via heme oxygenase-1 induction in macrophages. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2019, vol. 671, pp. 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.06.007>

35. Murillo J., Encarnación-Dimayuga R., Malmström J., Christophersen C., Franzblau S.G. Antimycobacterial Flavones from *Haplopappus Sonorensis* // *Fitoterapia*. – 2003. – Vol. 74, № 3. – P. 226-230. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(03\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(03)00033-9)
36. Namdaung U., Aroonrerk N., Suksamrarn S., Danwisetkanjana K., Saenboonrueng J., Arjchomphu W., Suksamrarn A. Bioactive Constituents of the Root Bark of *Artocarpus Rigidus Subsp. Rigidus* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 1433-1436. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.1433>
37. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // *Russian Open Medical Journal*. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 0203. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2012.0203>
38. Nguyen Q.H., Contamin L., Nguyen T.V.A., Bañuls A.-L. Insights into The Processes That Drive the Evolution of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Evolutionary Applications*. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 1498-1511. <https://doi.org/10.1111/eva.12643>
39. Pawar A., Jha P., Chopra M., Chaudhry U., Ghosh P., Singh R., Priyadarshi R., Saran S., Khan K., Dwivedi V.P. et al. Screening of natural compounds that targets glutamate racemase of *Mycobacterium tuberculosis* reveals the anti-tubercular potential of flavonoids // *Scientific Reports*. – 2020. – № 10. – P. 949. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57658-8>
40. Preda M., Tanase B.C., Zob D.L., Gheorghe A.S., Lungulescu C.V., Dumitrescu E.A., Stanculeanu D.L., Manolescu L.S.C., Popescu O., Ibraim E., et al. The Bidirectional Relationship between Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20, № 2. – P. 1282. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021282>
41. Rabaan A.A., Alhumaid S., Albayat H., Alsaeed M., Alofi F.S., Al-Howaidi M.H., Turkistani S.A., Alhajri S.M., Alahmed H.E., Alzahrani A.B., Mashraqi M.M., Alwarthan S., Alhajri M., Alshahrani F.S., Almuthree S.A., Alsubki R.A., Abuzaid A.A., Alfaresi M., Al Fares M.A., Mutair A.A. Promising Antimycobacterial Activities of Flavonoids against *Mycobacterium sp.* Drug Targets: A Comprehensive Review // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 16. – P. 5335. <https://doi.org/10.3390/molecules27165335>
42. Sasikumar K., Ghosh A.R., Dusthacker A. Antimycobacterial potentials of quercetin and rutin against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv // *3 Biotech*. – 2018. – Vol. 8, № 10. – P. 427. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1450-5>
43. Shabir I., Kumar Pandey V., Shams R., Dar A.H., Dash K.K., Khan S.A., Bashir I., Jeevarathinam G., Rusu A.V., Esatbeyoglu T., Pandiselvam R. Promising bioactive properties of quercetin for potential food applications and health benefits: A review // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – P. 999752. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999752>
44. Shamsudin N.F., Ahmed Q.U., Mahmood S., Shah S.A.A., Khatib A., Mukhtar S., Alsharif M.A., Parveen H., Zakaria Z.A. Antibacterial Effects of Flavonoids and Their Structure-Activity Relationship Study: A Comparative Interpretation // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 4. – P. 1149. <https://doi.org/10.3390/molecules27041149>
45. Shirokov A., Grinev V., Kanevskiy M., Fedonenko Y., Matora L., Polukonova N., Mudrak D., Mylnikov A., Polukonova A., Bucharskaya A., Navolokin N., Maslyakova G. Composition and biological activity of flavonoid-containing fractions of an extract from *Gratiola officinalis* L. // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2024. – № 25. <https://doi.org/10.2174/0118715206302902240429072639>
46. Singh D.K., Tousif S., Bhaskar A., Devi A., Negi K., Moitra B., Das G. Luteolin as a potential host-directed immunotherapy adjunct to isoniazid treatment of tuberculosis // *PLoS Pathogens*. – 2020. – Vol. 16, № 8. – P. e1008995. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008995>
47. Swain S.S., Rout S.S., Sahoo A., Oyedemi S.O., Hussain T. Antituberculosis, antioxidant and cytotoxicity profiles of quercetin: a systematic and cost-effective *in silico* and *in vitro* approach // *Natural Product Research*. – 2022. – Vol. 36, № 18. – P. 4763-4767. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2008387>
48. Törün T., Güngör G., Özmen I., Bölükbaşı Y., Maden E., Bıçakçı B., Ataç G., Sevim T., Tahaoglu K. Side Effects Associated with the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2005. – Vol. 9, № 12. – P. 1373-1377.
49. Wang T.-Y., Li Q., Bi K.-S. Bioactive Flavonoids in Medicinal Plants: Structure, Activity and Biological Fate // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>
50. WHO Global tuberculosis report 2022. – 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729> [Accessed 27.09.2024]
35. Murillo J., Encarnación-Dimayuga R., Malmström J., Christophersen C., Franzblau S.G. Antimycobacterial flavones from *Haplopappus Sonorensis*. *Fitoterapia*, 2003, vol. 74, no. 3, pp. 226-230. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(03\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(03)00033-9)
36. Namdaung U., Aroonrerk N., Suksamrarn S., Danwisetkanjana K., Saenboonrueng J., Arjchomphu W., Suksamrarn A. Bioactive constituents of the root bark of *Artocarpus Rigidus Subsp. Rigidus*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2006, vol. 54, no. 10, pp. 1433-1436. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.1433>
37. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer. *Russian Open Medical Journal*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 0203. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2012.0203>
38. Nguyen Q.H., Contamin L., Nguyen T.V.A., Bañuls A.-L. Insights into the processes that drive the evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Evolutionary Applications*, 2018, vol. 11, no. 9, pp. 1498-1511. <https://doi.org/10.1111/eva.12643>
39. Pawar A., Jha P., Chopra M., Chaudhry U., Ghosh P., Singh R., Priyadarshi R., Saran S., Khan K., Dwivedi V.P. et al. Screening of natural compounds that targets glutamate racemase of *Mycobacterium tuberculosis* reveals the anti-tubercular potential of flavonoids. *Scientific Reports*, 2020, no. 10, pp. 949. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57658-8>
40. Preda M., Tanase B.C., Zob D.L., Gheorghe A.S., Lungulescu C.V., Dumitrescu E.A., Stanculeanu D.L., Manolescu L.S.C., Popescu O., Ibraim E. et al. The bidirectional relationship between pulmonary tuberculosis and lung cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 1282. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021282>
41. Rabaan A.A., Alhumaid S., Albayat H., Alsaeed M., Alofi F.S., Al-Howaidi M.H., Turkistani S.A., Alhajri S.M., Alahmed H.E., Alzahrani A.B., Mashraqi M.M., Alwarthan S., Alhajri M., Alshahrani F.S., Almuthree S.A., Alsubki R.A., Abuzaid A.A., Alfaresi M., Al Fares M.A., Mutair A.A. Promising antimycobacterial activities of flavonoids against *Mycobacterium sp.* drug targets: a comprehensive review. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 16, pp. 5335. <https://doi.org/10.3390/molecules27165335>
42. Sasikumar K., Ghosh A.R., Dusthacker A. Antimycobacterial potentials of quercetin and rutin against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *3 Biotech.*, 2018, vol. 8, no. 10, pp. 427. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1450-5>
43. Shabir I., Kumar Pandey V., Shams R., Dar A.H., Dash K.K., Khan S.A., Bashir I., Jeevarathinam G., Rusu A.V., Esatbeyoglu T., Pandiselvam R. Promising bioactive properties of quercetin for potential food applications and health benefits: A review. *Frontiers in Nutrition*, 2022, vol. 9, pp. 999752. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999752>
44. Shamsudin N.F., Ahmed Q.U., Mahmood S., Shah S.A.A., Khatib A., Mukhtar S., Alsharif M.A., Parveen H., Zakaria Z.A. Antibacterial effects of flavonoids and their structure-activity relationship study: a comparative interpretation. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 4, pp. 1149. <https://doi.org/10.3390/molecules27041149>
45. Shirokov A., Grinev V., Kanevskiy M., Fedonenko Y., Matora L., Polukonova N., Mudrak D., Mylnikov A., Polukonova A., Bucharskaya A., Navolokin N., Maslyakova G. Composition and biological activity of flavonoid-containing fractions of an extract from *Gratiola officinalis* L. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2024, no. 25. <https://doi.org/10.2174/0118715206302902240429072639>
46. Singh D.K., Tousif S., Bhaskar A., Devi A., Negi K., Moitra B., Das G. Luteolin as a potential host-directed immunotherapy adjunct to isoniazid treatment of tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 2020, vol. 16, no. 8, pp. e1008995. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008995>
47. Swain S.S., Rout S.S., Sahoo A., Oyedemi S.O., Hussain T. Antituberculosis, antioxidant and cytotoxicity profiles of quercetin: a systematic and cost-effective *in silico* and *in vitro* approach. *Natural Product Research*, 2022, vol. 36, no. 18, pp. 4763-4767. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2008387>
48. Törün T., Güngör G., Özmen I., Bölükbaşı Y., Maden E., Bıçakçı B., Ataç G., Sevim T., Tahaoglu K. Side Effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, vol. 9, no. 12, pp. 1373-1377.
49. Wang T.-Y., Li Q., Bi K.-S. Bioactive flavonoids in medicinal plants: structure, activity and biological fate. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004>
50. WHO Global tuberculosis report for 2022. 2022. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729> Accessed September 27, 2024

51. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO Press; 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> [Accessed 20.08.2024]
52. Yang K., Lamprecht S.A., Liu Y., Shinozaki H., Fan K., Leung D., Newmark H., Steele V.E., Kelloff G.J., Lipkin M. Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21, № 9. – P. 1655-1660. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.9.1655>
53. Zhang Y. The Magic Bullets and Tuberculosis Drug Targets // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2005. – Vol. 45. – P. 529-564. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.100120>
54. Zhang Y., Post-Martens K., Denkin S. New Drug Candidates and Therapeutic Targets for Tuberculosis Therapy // *Drug Discovery Today*. – 2006. – Vol. 11, № 1-2. – P. 21-27. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03626-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03626-3)
55. Zumla A., Chakaya J., Centis R., D'Ambrosio L., Mwaba P., Bates M., Mwaba P., Kapata N., Schaaf H.S., Zijenah L.S. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 220-234. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)
56. Zumla A., Gillespie S.H., Hoelscher M., Philips P.P.J., Cole S.T., Abubakar I., McHugh T.D., Schito M., Maeurer M., Nunn A.J. New Antituberculosis Drugs, Regimens, and Adjunct Therapies: Needs, Advances, and Future Prospects // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 327-340. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70328-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70328-1)
51. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2023. Geneva, WHO Press, 2023. Available: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> Accessed August 20, 2024
52. Yang K., Lamprecht S.A., Liu Y., Shinozaki H., Fan K., Leung D., Newmark H., Steele V.E., Kelloff G.J., Lipkin M. Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon. *Carcinogenesis*, 2000, vol. 21, no. 9, pp. 1655-1660. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.9.1655>
53. Zhang Y. The Magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2005, vol. 45, pp. 529-564. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.100120>
54. Zhang Y., Post-Martens K., Denkin S. New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *Drug Discovery Today*, 2006, vol. 11, no. 1-2, pp. 21-27. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03626-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03626-3)
55. Zumla A., Chakaya J., Centis R., D'Ambrosio L., Mwaba P., Bates M., Mwaba P., Kapata N., Schaaf H.S., Zijenah L.S. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 220-234. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)
56. Zumla A., Gillespie S.H., Hoelscher M., Philips P.P.J., Cole S.T., Abubakar I., McHugh T.D., Schito M., Maeurer M., Nunn A.J. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases*, 2014, vol. 14, no. 4, pp. 327-340. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70328-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70328-1)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112
Тел.: +7 (8452) 49-33-03

Маслякова Галина Никифоровна

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии
E-mail: gmasyakova@yandex.ru

Полуконова Наталья Владимировна

Д. б. н., профессор, профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники
E-mail: polukonovanv@yandex.ru

Морозова Татьяна Ивановна

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии
E-mail: ti-morozova@yandex.ru

Бучарская Алла Борисовна

Д. б. н., руководитель Центра коллективного пользования экспериментальной онкологии
E-mail: allaalla_72@mail.ru

Полуконова Анна Владимировна

Младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра коллективного пользования экспериментальной онкологии
E-mail: polukonova@yandex.ru

Наволокин Никита Александрович

К. м. н., доцент кафедры патологической анатомии
E-mail: nik-navolorin@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012
Phone: +7 (8452) 49-33-03

Galina N. Maslyakova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pathological Anatomy Department
Email: gmasyakova@yandex.ru

Natalya V. Polukonova

Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of Department of General Biology, Pharmacognosy and Botany
Email: polukonovanv@yandex.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology Department
Email: ti-morozova@yandex.ru

Alla B. Bucharskaya

Doctor of Biological Sciences, Head of the Center for Collective Use of Experimental Oncology
Email: allaalla_72@mail.ru

Anna V. Polukonova

Junior Researcher of Cellular Technologies Laboratory, Center for Collective Use of Experimental Oncology
Email: polukonova@yandex.ru

Nikita A. Navolokin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pathologic Anatomy Department
Email: nik-navolorin@yandex.ru

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ
E-mail: D624254@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Email: D624254@gmail.com

Поступила 11.03.2025

Submitted as of 11.03.2025

ИММУНО-БИТ

ЗНАТЬ, чтобы СПАСАТЬ



КАК МИНИМУМ
750 000 ЧЕЛОВЕК В МИРЕ
СТРАДАЮТ ОТ ПИДС,
И **90% ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ**
О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ ¹

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммуноложди. 16: 7, 717-732.)

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.



Производитель:
ООО «АБВ-тест», 121205, Москва г,
Сколково Инновационного Центра тер,
Нобеля ул., дом № 7, этаж 2 Часть
Помещ. 51



По вопросам качества обращаться:
тел. : + 7 (49243) 72-5-20,
+ 7 (49243) 72-5-14
e-mail: generium@generium.ru

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

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

ЛП-002281-221013



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

 **Sirturo™**

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

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

 **Фармстандарт**

Реклама