

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 99

2
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №/ICP-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семеновна О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. - № 2. - С. 99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Семеновна О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99
2
2021

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 99

2

2021

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

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

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

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

www.tibl-journal.com

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

Том 99, № 2, 2021

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»:

индекс – **71460**;

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: «Город»

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

Подписано в печать: 26 февраля 2021 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

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

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

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

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

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

Volume 99, no. 2, 2021

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Ural-Press subscription:

index – **71460**;

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Signed to print: february 26, 2021

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

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

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

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

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

ОБЗОР

COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном
Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С., Кравченко А. Я. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого
 для дифференциальной диагностики заболеваний легких
Самородов Н. А., Сабанчиева Ж. Х., Васильев И. В. 16

Особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей
 с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса
*Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А., Мазус А. И., Цыганова Е. В., Серебряков Е. М.,
 Денисова Е. А. 21*

Отдаленные результаты лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным
 туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации
Аскалонова О. Ю., Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е. 29

Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом
Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Новалевская Е. Б. 34

Бремя туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе
*Пирмахмадзода Б. П., Тиллоева З. Х., Шарифзода Х. С., Набилов О. Я.,
 Имомназарова Н. А., Одинаева С. М. 40*

ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью:
 частота сочетания, эффективность лечения
*Филинчук О. В., Аллилуев А. С., Амичба Д. Э., Голубчиков П. Н., Попело Ю. С.,
 Добкина М. Н. 45*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью
 у больного сахарным диабетом с почечным аллотрансплантатом
Норж Е. В., Подчос Н. А., Иваницкая Т. В. 52

ОБЗОР

Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения,
 перспективы
Зиминова В. Н., Викторова И. Б. 58

REVIEW

- COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown
Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Kravchenko A.Ya. 6

ORIGINAL ARTICLES

- Application of video-assisted thoracoscopic lung resections for differential diagnosis of lung diseases
Samorodov N.A., Sabanchieva Zh.Kh., Vasiliev I.V. 16
- Specific parameters for formation of the tuberculosis risk group among children with HIV infection in a big city
Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Mazus A.I., Tsyganova E.V., Serebryakov E.M., Denisova E.A. 21
- Postponed treatment outcomes in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block
Askalonova O.Yu., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. 29
- Short course chemotherapy in children suffering from drug resistant tuberculosis
Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kovalevskaya E.B. 34
- Burden of tuberculosis and TB/HIV co-infection in Dushanbe
Pirmakhmadzoda B.P., Tilloeva Z.Kh., Sharifzoda Kh.S., Kabirov O.Ya., Imomnazarova K.A., Odinaeva S.M. 40
- HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy
Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E., Golubchikov P.N., Popelo Yu.S., Dobkina M.N. . . . 45

CLINICAL CASE

- Treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis in a diabetic patient with renal allograft
Korzh E.V., Podchos N.A., Ivanitskaya T.V. 52

REVIEW

- Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects
Zimina V.N., Viktorova I.B. 58



COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном

Е. С. ОВСЯННИКОВ¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, Е. С. ДРОБЫШЕВА¹, А. Я. КРАВЧЕНКО¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Обзор 60 источников литературы посвящен ключевым аспектам, касающимся коморбидности COVID-19 и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Содержит сведения, что у больных ХОБЛ повышена экспрессия рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 в легких, это может способствовать большей предрасположенности к COVID-19. При ХОБЛ выявлены признаки дисфункции эндотелиальных клеток и склонность к тромбообразованию, что может быть риском неблагоприятных исходов COVID-19. Данные когортных исследований не подтверждают, что пациенты с ХОБЛ в большей степени подвержены заражению SARS-CoV-2, но, по-видимому, клинические исходы COVID-19 у них хуже, включая потребность в искусственной вентиляции легких и летальность. Пока не получены клинические доказательства роли ингаляционных глюкокортикостероидов, используемых при ХОБЛ, в развитии и течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Дробышева Е. С., Кравченко А. Я. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 6-15. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15>

COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown

Е. С. OVSYANNIKOV¹, С. Н. AVDEEV², А. В. BUDNEVSKIY¹, Е. С. DROBYSHEVA¹, А. Я. KRAVCHENKO¹

¹Voronezh State Medical University Named After N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The article reviews 60 publications and addresses key aspects of concurrent COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It presents data stating that COPD patients have higher expression of the receptor of angiotensin-converting enzyme 2 in the lungs and this may contribute to a greater susceptibility to COVID-19. In COPD, signs of endothelial cell dysfunction and tendency to thrombus formation have been identified which can present the risk of unfavorable outcomes of COVID-19. Cohort study data do not confirm that COPD patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection, but their clinical outcomes of COVID-19 appear to be worse including the need for mechanical ventilation and lethality. There is no clinical evidence about the role of inhaled glucocorticosteroids used to manage COPD in the development and course of COVID-19.

Key words: COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease

For citations: Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Kravchenko A.Ya. COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 6-15. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15>

Для корреспонденции:

Овсянников Евгений Сергеевич
E-mail: ovses@yandex.ru

Correspondence:

Evgeny S. Ovsyannikov
Email: ovses@yandex.ru

Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) может вызывать у человека как бессимптомные и легкие, так и тяжелые случаи COVID-19, характеризующиеся высокой лихорадкой, кашлем, одышкой, развитием пневмонии и острой дыхательной недостаточности, ассоциирующиеся с высокой летальностью. Особенно тяжелой формой COVID-19 является высокий уровень системного воспаления, так называемый цитокиновый шторм [23, 44].

Острая дыхательная недостаточность у больных COVID-19 характеризуется тяжелой гипоксемией при достаточно хорошей эластичности легких. Это свидетельствует о том, что повреждение сосудов и/или нарушение их проходимости являются ключевыми причинами дыхательной недостаточности, при этом повышение проницаемости микрососудов

обуславливает появление экссудата, типичного для пневмонии при COVID-19. Кроме того, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются аномальные уровни маркеров прокоагуляции, включая высокий уровень D-димера и низкое количество тромбоцитов, что указывает на возможность развития тромбоза в сосудах малого круга кровообращения – фактора, способствующего дыхательной недостаточности [24, 44]. Результаты патологоанатомических исследований подтверждают, что типичные признаки тяжелой формы COVID-19 включают повреждение эндотелия и тромботическую микроангиопатию [17, 24]. При тяжелой форме COVID-19, помимо дыхательной системы, часто имеет место поражение других органов, включая почки и нервную систему. Это позволяет предположить, что эндотелиальная дисфункция и нарушение

микроциркуляции являются центральными патофизиологическими механизмами при COVID-19 [7, 17, 44, 55, 56].

Клинические исходы, включая выживаемость, при COVID-19 менее благоприятны у пожилых лиц и пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, что легло в основу профилактической стратегии с выделением групп высокого риска, которым следует ограничить социальные контакты для предотвращения заражения. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) включены в эти группы в связи с предрасположенностью к вирус-индуцированным обострениям, изначально нарушенной функцией легких и высокой распространенностью сопутствующих заболеваний [33, 49, 55].

В настоящем обзоре рассмотрены три аспекта, касающиеся взаимодействия COVID-19 и ХОБЛ: существуют ли механизмы, благодаря которым пациенты с ХОБЛ более восприимчивы к SARS-CoV-2; каковы клинические исходы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ; обеспечивают ли ингаляционные кортикостероиды (ИКС), применяемые у больных с ХОБЛ, защиту их от COVID-19.

Механизмы, повышающие восприимчивость к SARS-CoV-2 у пациентов с ХОБЛ

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки – это последовательный процесс, включающий прикрепление к клеточной мембране и эндоцитоз. Он опосредуется белком шипа вируса (S(spike)-protein), который состоит из субъединицы S1, отвечающей за связывание с соответствующим рецептором, и субъединицы S2, ответственной за слияние с клеточной мембраной. Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) в качестве рецептора для прикрепления к клетке. Считается, что мутации S-белка SARS-CoV-2 обеспечивают большее сродство к АПФ2, тем самым повышая способность вируса проникать в клетки. Вторая фаза проникновения SARS-CoV-2 – это слияние мембран вируса и клетки-хозяина, во время которого S-белок подвергается протеолитическому расщеплению на границе S1/S2, осуществляется последующий вход SARS-CoV-2 в клетку. Во время этого процесса вирус использует протеазы хозяина, включая фурины, трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2 – transmembrane Serine Protease 2) и катепсины [33, 39, 59]. АПФ2 – трансмембранная пептидаза, которая гидролизует ангиотензин II с образованием ангиотензина 1-7. Известно, что ангиотензин II действует непосредственно на клетки гладких мышц сосудов через рецептор ангиотензина типа 1 (AT1), вызывая их сокращение и, таким образом, повышая тонус сосудов. Длительно сохраняющееся высокое давление в сосудах малого круга кровообращения вызывает гидростатический отек вследствие пропотевания жидкой части крови через

стенку капилляров, кроме того, сам ангиотензин II увеличивает проницаемость микрососудов [4, 5, 53].

АПФ2 экспрессируется в тканях всего организма, в том числе в легких, где его экспрессия имеет место в трахее, эпителии крупных и мелких дыхательных путей, альвеоцитах 2-го типа и эндотелии. АПФ2 выполняет гомеостатическую функцию в легких, ограничивая эффекты ангиотензина II на сосудистый тонус и проницаемость капилляров и увеличивая синтез ангиотензина 1-7, который обладает вазодилатирующими свойствами. Ангиотензин II также вызывает выработку провоспалительных цитокинов. В эксперименте снижение активности АПФ2 приводило к повышению уровня цитокинов в легких и увеличению количества нейтрофилов в сочетании с повышением проницаемости сосудов и развитию отека легких у мышей, подвергшихся воздействию эндотоксина [35]. Следовательно, дисфункция АПФ2 может усиливать воспалительные реакции и вызывать сужение и повреждение сосудов.

Исследования *in vitro* подтвердили, что недостаточная экспрессия АПФ2 предотвращает заражение SARS-CoV-2. Кроме того, ранее было доказано, что степень инфицирования эпителиальных клеток SARS-CoV связана с уровнем экспрессии АПФ2. Результаты компьютерного моделирования показали, что генетические варианты структуры АПФ2, возможно, могут изменять взаимодействие с SARS-CoV-2, тем самым повышая восприимчивость к инфекции [14, 33]. Однако остается неясным, насколько в реальности изменение экспрессии АПФ2 либо полиморфизм кодирующих его генов вызывает повышенную восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 у людей или способствует развитию тяжелой формы COVID-19. Роль АПФ2 в патологическом процессе, вероятно, является частью сложной и многофакторной последовательности патофизиологических механизмов [15]. Во время заражения SARS-CoV-2 активность АПФ2 на клеточной поверхности может снижаться, как было показано на примере коронавируса SARS-CoV. Интересно, что именно SARS-CoV, в отличие от распространенного в человеческой популяции коронавируса HCoV NL63 (Human coronavirus NL63), вызывает уменьшение количества свободных рецепторов АПФ2 и усиление повреждения легких в экспериментальных моделях у мышей с одновременным повышением уровня ангиотензина II. Важно отметить, что введение антагониста рецептора AT1 ослабляет эти эффекты. В совокупности эти наблюдения указывают на снижение активности АПФ2 при повреждении легких при COVID-19 [26].

Результаты недавних исследований продемонстрировали повышенную экспрессию АПФ2 в эпителии бронхов и в легочной ткани у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля, при этом имела место обратная корреляция между уровнем экспрессии АПФ2 и функцией легких. Так,

Leung J. M. et al. на примере образцов, полученных при щеточной биопсии бронхов, показали повышенную экспрессию гена АПФ2 у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группами контроля, в которые вошли как никогда не курившие лица, так и бывшие курильщики и курящие в настоящее время. При этом у курящих выявлены более высокие уровни экспрессии гена АПФ2. Кроме того, с использованием иммуногистохимического анализа авторами показана повышенная экспрессия АПФ2 в эпителии мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ по сравнению с никогда не курившими, но не с курящими лицами [38]. В исследовании Cai G. и et al. дано описание повышенной экспрессии гена АПФ2 в образцах щеточной биопсии бронхов у пациентов с ХОБЛ по сравнению с бывшими курильщиками, но не с курящими лицами [18]. Smith J. C. et al. также выявили, что экспрессия АПФ2 во всей дыхательной системе значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими [52]. Radzikowska U. et al. наблюдали повышенную экспрессию гена АПФ2 в эпителии бронхов у курящих по сравнению с никогда не курившими, при этом достоверных различий между больными ХОБЛ и контрольной группой не было [47].

Анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенную экспрессию АПФ2 по сравнению с никогда не курившими лицами и курение само по себе повышает экспрессию АПФ2 [16]. Увеличение экспрессии АПФ2 у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими (без обструкции дыхательных путей) не было таким однозначным. Различия в результатах этих исследований могут быть связаны с местом забора биоптатов при проведении бронхоскопии, количеством проб, методологией анализа.

Как показано в некоторых исследованиях, в эпителиальных клетках бронхов никотин-зависимая активация никотин-ацетилхолиновых рецепторов подтипа $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR – alpha7 nicotinic acetylcholine receptor) повышает экспрессию гена АПФ2. У больных ХОБЛ уровни CHRNA7 (гена, кодирующего $\alpha 7$ -nAChR) в бронхиальном эпителии выше у курильщиков и прямо коррелируют с экспрессией АПФ2 ($r = 0,54$; $p = 2,31 \times 10^{-8}$) и обратно – с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ($r = -0,37$; $p = 2,83 \times 10^{-4}$) [37, 46]. С применением секвенирования одноклеточной РНК, метода, позволяющего идентифицировать определенные типы клеток в смешанной клеточной популяции, показано, что несколько типов эпителиальных клеток, включая базальные, промежуточные, реснитчатые и секреторные, экспрессируют АПФ2. Однако есть мнение, что экспрессия АПФ2 особенно высока в секреторных клетках [40, 52, 60]. Тем не менее важно понимать, что ремоделирование эпителия может влиять на фенотип эпителиальных клеток, включая экспрессию АПФ2. Курение является ключевым фактором гиперплазии бокаловидных клеток,

и при ХОБЛ их количество в дыхательных путях увеличивается [28]. Кроме того, под действием никотина $\alpha 7$ -nAChR увеличивает продукцию слизи в клетках эпителия бронхов. Таким образом, сигаретный дым и, в частности, никотин-зависимая активация $\alpha 7$ -nAChR могут вызывать одновременную гиперплазию бокаловидных клеток и повышенную экспрессию АПФ2 в дыхательных путях больных ХОБЛ.

Интересно, что у больных ХОБЛ с избыточной массой тела по сравнению с пациентами с нормальной массой тела экспрессия гена АПФ2 в бронхиальном эпителии выше. Это свидетельствует о том, что наличие сопутствующих заболеваний или даже определенная диета могут изменять экспрессию АПФ2 в легких, что подтверждается наблюдениями повышенной экспрессии АПФ2 у лиц с ожирением [32].

Cai G. et al. выявили повышенную экспрессию гена фурина в эпителии бронхов у курильщиков по сравнению с никогда не курившими лицами, таких различий не было между пациентами с ХОБЛ и никогда не курившими лицами [18]. Zhang H. et al. сообщили об увеличении экспрессии гена TMPSSR2 в эпителии бронхов курильщиков по сравнению с никогда не курившими, однако в данном исследовании пациенты с ХОБЛ не участвовали [58].

Следует также принимать во внимание, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенную восприимчивость к вирусным инфекциям, возможно, из-за снижения выработки интерферона 1-го типа или «иммунного старения», характеризующегося увеличением количества истощенных Т-клеток и уменьшением Т-клеток памяти [36]. Следовательно, любое увеличение уровня АПФ2 у пациентов с ХОБЛ, повышающее восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, происходит на фоне сниженной защиты организма.

В доступной литературе опубликованы доказательства дисфункции эндотелия и коагулопатии у пациентов с ХОБЛ. Так, например, существуют данные об увеличении числа эндотелиальных клеток, подвергающихся апоптозу, а повышение проницаемости микрососудов дыхательных путей коррелирует со степенью ограничения воздушного потока. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ повышены уровни циркулирующих факторов прокоагуляции, которые еще больше увеличиваются во время обострений. Все это, вероятно, способствует возникновению тромбоэмболии легочной артерии, которая встречается у пациентов с ХОБЛ в период обострения. Следовательно, больные ХОБЛ могут быть более подвержены повреждению сосудов и тромбозу и во время инфекции SARS-CoV-2 [1, 2, 6, 8, 34].

Эпидемиология и клинические исходы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ

В систематическом обзоре 15 исследований, включавших 2 473 пациентов с подтвержденным COVID-19, в основном из Китая, распространенность ХОБЛ составила 2% (95%-ный ДИ

1-3%) [9, 27]. Аналогичная распространенность ХОБЛ (3%) имела место среди 13 442 пациентов с COVID-19, обратившихся за неотложной помощью в медицинские организации Нью-Йорка [10, 41].

Чтобы объяснить более низкую, чем ожидалось, фактическую распространенность ХОБЛ среди пациентов с COVID-19, некоторыми исследователями высказано предположение, что наличие хронического респираторного заболевания, в частности ХОБЛ, или его лечение могут снизить риск заражения SARS-CoV-2. Тем не менее ни одна из этих гипотез пока не доказана. Полученные результаты, скорее всего, отражают недостаточную диагностику ХОБЛ, что является хорошо известной проблемой. Еще одним возможным объяснением может служить отсутствие информации о сопутствующих заболеваниях, включая ХОБЛ, при заполнении медицинских карт. Также, вероятно, низкая распространенность ХОБЛ среди больных COVID-19 является результатом более строгих профилактических мер у пожилых людей и в группах высокого риска, включая пациентов с ХОБЛ, во многих странах [19, 22, 29]. Тем не менее ни одно из этих наблюдений не позволяет сделать однозначное заключение о том, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19.

В метаанализе исследований, проведенных в Китае и США, с поправкой на возраст и пол, показано, что курение может «защитить» от заражения COVID-19. Распространенность курящих среди пациентов была значительно ниже ожидаемой (ОШ 0,20; 95%-ный ДИ 0,13-0,31) [22]. Тем не менее у курящих выше частота сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, и поэтому они чаще являются объектом первичной профилактики во время эпидемии COVID-19, что могло внести значительные отклонения в метаанализ. Кроме того, большая часть данных получена из историй болезни, где информация о курении могла быть недооценена. Сообщается, что пациенты с ХОБЛ, а также курящие подвержены более тяжелому течению COVID-19 [10, 41, 54]. В ранее упомянутом метаанализе сообщалось о повышении на 88% риска перевода в отделение интенсивной терапии или смерти пациентов с сопутствующей ХОБЛ (ОШ 1,88; 95%-ный ДИ 1,4-2,4). Кроме того, риск развития тяжелых осложнений был на 45% выше у курящих (ОШ 1,45; 95%-ный ДИ 1,03-2,04), что свидетельствует об отсутствии «защитного» влияния курения в отношении COVID-19. Однако следует указать, что оценка смертности в этом метаанализе ограничена размером выборки. В частности, смертность в подгруппе пациентов с сопутствующей ХОБЛ оценена только в двух исследованиях с участием 10 пациентов с ХОБЛ, из которых 6 умерли [9]. В более крупном когортном исследовании, которое включало 13 442 пациента с COVID-19, обратившихся за неотложной помощью, наличие ХОБЛ ассоциировалось с повышенным риском госпитализации

(ОШ 1,77; 95%-ный ДИ 1,67-1,87) и тенденцией к увеличению смертности (ОШ 1,08; 95%-ный ДИ 0,88-1,33) [41]. Аналогичные результаты получены в итальянском когортном исследовании с участием 1 113 госпитализированных пациентов с COVID-19, среди которых больные ХОБЛ значимо имели высокий риск развития тяжелой дыхательной недостаточности (ОШ 1,17; 95%-ный ДИ 1,09-1,27) [13]. В испанском длительном когортном исследовании наличие ХОБЛ у больных COVID-19 было связано с увеличением риска смерти на 70% (ОШ 1,69; 95%-ный ДИ 1,23-2,32) [54].

Распространенность ХОБЛ выше среди пациентов, страдающих более тяжелыми формами COVID-19. Так, среди 257 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в отделение интенсивной терапии одного из госпиталей в Нью-Йорке, распространенность ХОБЛ составила 9%, а бывших курильщиков и курящих – 33% [21]. Кроме того, наличие ХОБЛ было связано со значительно более высоким риском смерти (HR 3,15; 95%-ный ДИ 1,84-5,39). По данным итальянского регистра 3 032 пациентов, ХОБЛ как сопутствующая патология встречалась у 16,4% пациентов, умерших вследствие COVID-19 [45]. Это соответствовало распространенности ХОБЛ, равной 17,2%, среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет и 11,1% среди более молодых пациентов. В ретроспективном исследовании, проводимом в 60 регионах Российской Федерации, Авдеев С. Н. и др. определили распространенность ХОБЛ в 3,1% среди 1 307 больных пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. У пациентов с ХОБЛ наблюдалась тенденция к более тяжелому течению COVID-19, в том числе большая частота развития шока и потребности в неинвазивной вентиляции легких [11].

Использование ингаляционных кортикостероидов у больных ХОБЛ и COVID-19

Обострение ХОБЛ определяется как усиление симптомов, требующее дополнительного фармакологического лечения. Больные ХОБЛ с более частыми обострениями имеют худшие клинические исходы, включая снижение функции легких и летальность. Вирусные инфекции – частая причина обострений ХОБЛ. Нередко встречаются и вторичные бактериальные инфекции [25].

Рандомизированные клинические исследования показали, что ИКС снижают частоту обострений при использовании в составе комбинированной терапии с β_2 -агонистом длительного действия или с β_2 -агонистом длительного действия и антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия. Этот эффект ИКС, по-видимому, имеет место только у пациентов с более высоким количеством эозинофилов в крови (более 100 эозинофилов в 1 мкл) [12, 43, 51]. Из-за потенциальных рисков развития пневмонии рекомендуется использовать ИКС индивидуально, с учетом частоты обострений

и уровня эозинофилов в крови [31]. Связь между количеством эозинофилов и клинической эффективностью предполагает, что у больных ХОБЛ ИКС нацелены на подавление воспаления 2-го типа, как и в случае бронхиальной астмы.

Кортикостероиды подавляют продукцию провоспалительных цитокинов различными типами клеток путем репрессии транскрипции генов. Результаты бронхоскопии и анализ мокроты показали, что лечение ИКС может снизить количество воспалительных клеток в легких [31]. Хотя эти противовоспалительные эффекты обеспечивают защиту от обострений ХОБЛ, существуют также молекулярные механизмы, посредством которых кортикостероиды могут повышать восприимчивость к инфекции. Избыточное подавление цитокинов может нарушить способность организма противостоять бактериальной инфекции. Описанная связь между применением ИКС и более частым выявлением патогенных бактерий подтверждает эту возможность [20]. В продольном когортном исследовании было показано, что использование ИКС увеличивает риск пневмонии у пациентов с ХОБЛ с хронической бактериальной инфекцией или низким уровнем эозинофилов в крови (< 100 эозинофилов в 1 мкл) [42].

Кортикостероиды подавляют продукцию эпителиальными клетками противовирусных интерферонов 1-го типа. Это ассоциируется с усилением репликации вируса и избыточной продукцией муцина. Следовательно, использование ИКС у пациентов с ХОБЛ может повысить восприимчивость к вирусной инфекции и/или ухудшить клинические ее исходы за счет этих механизмов [50]. Вторичная бактериальная инфекция в таких случаях является одним из возможных объяснений повышенного риска развития пневмонии при использовании ИКС у пациентов с ХОБЛ [42]. В целом, преимущества ИКС, по-видимому, перевешивают инфекционные риски у пациентов с высокой эозинофилией, но у больных с низким уровнем эозинофилов в крови соотношение польза/риск часто не оправдывает использование этих препаратов [51]. С другой стороны, результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что кортикостероид будесонид в сочетании с гликопирронием и формотеролом ингибирует репликацию HCoV-229E в эпителиальных клетках бронхов [57]. Другой кортикостероид – циклесонид – ослабляет репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*, воздействуя на неструктурный белок 15 и эндорибонуклеазу. ИКС также могут предотвратить проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Экспрессия гена АПФ2 снижается у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, которые используют ИКС. Кроме того, исследования на мышах показали, что ИКС уменьшают экспрессию АПФ2, ингибируя продукцию интерферона типа 1 [23, 30, 46]. Хотя подавление секреции этого цитокина может снизить защиту организма, уменьшение экспрессии АПФ2

может сопровождаться снижением проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Результаты приведенных исследований подтверждают вероятность того, что использование ИКС у пациентов с ХОБЛ может «защитить» от COVID-19.

Систематический обзор литературы не обнаружил исследований, в которых изучена связь приема ИКС с клиническими исходами у пациентов с ХОБЛ при COVID-19, SARS и ближневосточном респираторном синдроме [30]. Анализ электронных медицинских карт позволил выявить увеличение смертности от COVID-19 у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, принимающих ИКС, по сравнению с теми, кто не использует ИКС [48]. Однако детальный анализ показал высокую смертность от COVID-19 у пациентов с ХОБЛ, получавших ИКС в сочетании с двумя бронходилататорами длительного действия (так называемая тройная терапия) по сравнению с ИКС в комбинации с одним бронходилататором длительного действия, но это может объясняться более тяжелым течением ХОБЛ у пациентов, получавших тройную терапию, а не с эффектами лекарственных препаратов. Кроме того, у пациентов, получавших ИКС, выявлено большее количество смертей, не связанных с COVID-19, что усиливает влияние тяжести самого заболевания на клинический исход. В отсутствие рандомизированных контролируемых исследований пациентам с ХОБЛ рекомендуется продолжать уже используемый режим ингаляционной терапии, включая ИКС [30]. Руководства по ведению больных ХОБЛ содержат рекомендации относительно клинических ситуаций, при которых целесообразно прекратить лечение ИКС [3, 25]. Надлежащую отмену ИКС у пациентов с ХОБЛ следует рассматривать и в настоящее время в связи с отсутствием убедительных данных, о «защитном» эффекте их в отношении COVID-19.

Закключение

Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 включают возраст, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. ХОБЛ – это заболевание, которое возникает в зрелом возрасте и связано с множеством сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые. В дополнение к риску, связанному с возрастом и сопутствующими заболеваниями, сама по себе ХОБЛ ассоциируется с неблагоприятными исходами [10, 13, 21, 45]. Причины этого могут заключаться в повышенной восприимчивости к вирусной инфекции (из-за снижения противовирусной защиты или увеличения экспрессии АПФ2) или нарушении функции легких у больных ХОБЛ. Следует принимать во внимание и неоднородность больных ХОБЛ, особенно по тяжести проявлений и частоте обострений. Долгосрочное влияние социальной изоляции пациентов (для предупреждения инфицирования

SARS-CoV-2) на течение ХОБЛ неясно. Она может привести к сокращению вирусных инфекций в краткосрочной перспективе, но оказать нежелательное влияние на общее физическое и психосоциальное здоровье этих больных. В результате снижение физической активности может лишить пациентов положительных эффектов программ комплексной легочной реабилитации, включая улучшение качества жизни, уменьшение симптомов заболевания, и увеличить риск обострений ХОБЛ [60].

Тромбоз и коагулопатии часто встречаются у пациентов с ХОБЛ и нередко имеют место при

тяжелом течении COVID-19 [8, 34]. Пока неясно, предрасполагает ли ранее существовавшая эндотелиальная дисфункция у пациентов с ХОБЛ к сосудистым осложнениям при COVID-19.

Доказательств долгосрочных последствий COVID-19 у пациентов с ХОБЛ пока не существует. Новые данные, полученные при обследовании реконвалесцентов COVID-19 без предшествующих заболеваний дыхательной системы, показывают снижение функции легких и изменения на компьютерной томографии в течение 3 мес. после клинического выздоровления [21, 45, 60].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 4. – С. 89-93. DOI:10.18565/cardio.2017.4.89-93.
2. Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Маратов Д. И. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 4136. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136.
3. Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дошечин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзимова А. И., Ткачева О. Н., Трухан Д. И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2630. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630.
4. Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 3861. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3861.
5. Никитина И. В., Донников А. Е., Круг-Йенсен О. А., Ленюшкина А. А., Дегтярева Н. Д., Дегтярева А. В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 16-26. DOI:10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26.
6. Провоторов В. М., Будневский А. В., Семенова Г. Г., Шишкина Е. С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 2. – С. 5-9.
7. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгальчук И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131.
8. Aleva F.E., Voets L., Simons S.O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis // Chest. – 2017. – Vol. 151, № 3. – P. 544-554. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.034.
9. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – P. e0233147. DOI:10.1371/journal.pone.0233147.
10. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series // BMJ. – 2020. – Vol. 369: m1996. DOI:10.1136/bmj.m1996.
11. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 // Allergy. – 2020. – Vol. 75, № 10. – P. 2703-2704. DOI: 10.1111/all.14420. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32455491; PMCID: PMC7283669.

REFERENCES

1. Budnevskiy A.V., Malyshev E.Yu. Clinical and pathogenetic associations of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologia*, 2017, vol. 57, no. 4, pp. 89-93. (In Russ.) doi:10.18565/cardio.2017.4.89-93.
2. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Alekhin M.N., Klyuchnikov I.V., Antonova D.E., Marapov D.I. Pulmonary hypertension as a risk factor for an unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 12, pp. 4136. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4136.
3. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doschitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tarzimanova A.I., Tkacheva O.N., Trukhan D.I. Specific parameters of the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19). National Consensus 2020. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2020, vol. 19, no. 4, pp. 2630. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
4. Konradi A.O., Nedoshivin A.O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 3861. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
5. Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V. The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in the course of COVID-19 in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 16-26. (In Russ.) doi:10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26.
6. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in concurrent coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Meditsina*, 2015, vol. 93, no. 2, pp. 5-9. (In Russ.)
7. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.)
8. Aleva F.E., Voets L., Simons S.O. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 3, pp. 544-554. doi:10.1016/j.chest.2016.07.034.
9. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, pp. e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
10. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*, 2020, vol. 369: m1996. doi:10.1136/bmj.m1996.
11. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 10, pp. 2703-2704. doi: 10.1111/all.14420. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32455491; PMCID: PMC7283669.

12. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M. A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials // *Lancet Respir. Med.* - 2018. - Vol. 6. - P. 117-126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
13. Bartoletti M., Scudeller L., Tedeschi S. et al. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study) // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2020. - Vol. 28, № 11. - P. 1545-1553. DOI:10.1016/j.cmi.2020.08.003.
14. Benetti E., Tita R., Spiga O. et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population // *Eur. J. Hum. Genet.* - 2020. - Vol. 28. - P. 1602-1614. DOI:10.101/2020.04.03.20047977.
15. Binkhorst M., Offringa A.K., van der Hoeven J.G. COVID-19: comprehensive synopsis of suggested pathophysiological mechanisms and repurposed drugs // *Preprints.* - 2020, 2020070108. DOI: 10.20944/preprints202007.0108.v1.
16. Brake S.J., Barnsley K., Lu W. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, № 3. - P. 841. DOI: 10.3390/jcm9030841.
17. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities // *Cardiovasc. Pathol.* - 2020. - Vol. 48. - P. 107233. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
18. Cai G., Bosse Y., Xiao F., Kheradmand F., Amos C. I. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201. - P. 1557-1559. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE (40).
19. Chu D.K., Akl E.A., Duda S. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1973-1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
20. Contoli M., Pauletti A., Rossi M. R. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 50, № 4. - P. 1700451. DOI:10.1183/13993003.00451-2017.
21. Cummings M. J., Baldwin M. R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - P. 1763-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
22. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulaset K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 56, № 1. - P. 2001589. DOI:10.1183/13993003.01589-2020.
23. Finney L. J., Glanville N., Farne H. et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2020; Oct, 15. DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.034.
24. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201, № 10. - P. 1299-1300. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 Report. Accessed January 10, 2021. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
26. Glowacka I., Bertram S., Herzog P. et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63 // *J. Virol.* - 2010. - Vol. 84, № 2. - P. 1198-1205. DOI: 10.1128/JVI.01248-09.
27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382, № 18. - P. 1708-1720. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
28. Gundavarapu S., Wilder J.A., Mishra N. C. et al. Role of nicotinic receptors and acetylcholine in mucous cell metaplasia, hyperplasia, and airway mucus formation in vitro and in vivo // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2012. - Vol. 130, № 3. - P. 770-780.e11. DOI:10.1016/j.jaci.2012.04.002.
29. Halpin D. M. G., Faner R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // *Lancet Respir. Med.* - 2020. - Vol. 8, № 5. - P. 436-438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
30. Halpin D. M. G., Singh D., Hadfield R. M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 2001009. DOI:10.1183/13993003.01009-2020.
12. Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A. et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, pp. 117-126. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
13. Bartoletti M., Scudeller L., Tedeschi S. et al. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study). *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020, vol. 28, no. 11, pp. 1545-1553. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.003.
14. Benetti E., Tita R., Spiga O. et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2020, vol. 28, pp. 1602-1614. DOI:10.1101/2020.04.03.20047977.
15. Binkhorst M., Offringa A.K., van der Hoeven J.G. COVID-19: comprehensive synopsis of suggested pathophysiological mechanisms and repurposed drugs. *Preprints.* 2020, 2020070108. doi: 10.20944/preprints202007.0108.v1.
16. Brake S.J., Barnsley K., Lu W. et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 841. doi: 10.3390/jcm9030841.
17. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc. Pathol.*, 2020, vol. 48, pp. 107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233.
18. Cai G., Bosse Y., Xiao F., Kheradmand F., Amos C. I. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, pp. 1557-1559. doi: 10.1164/rccm.202003-0693LE (40).
19. Chu D.K., Akl E.A., Duda S. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
20. Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 4, pp. 1700451. doi:10.1183/13993003.00451-2017.
21. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
22. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulaset K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2001589. doi:10.1183/13993003.01589-2020.
23. Finney L.J., Glanville N., Farne H. et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Oct, 15. doi:10.1016/j.jaci.2020.09.034.
24. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., et al. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 10, pp. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 Report. Accessed January 10, 2021. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
26. Glowacka I., Bertram S., Herzog P. et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 2, pp. 1198-1205. doi: 10.1128/JVI.01248-09.
27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
28. Gundavarapu S., Wilder J.A., Mishra N.C. et al. Role of nicotinic receptors and acetylcholine in mucous cell metaplasia, hyperplasia, and airway mucus formation in vitro and in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 130, no. 3, pp. 770-780.e11. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.002.
29. Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 436-438. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
30. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R. M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 2001009. doi:10.1183/13993003.01009-2020.

31. Higham A., Karur P., Jackson N. et al. Differential anti-inflammatory effects of budesonide and a p38 MAPK inhibitor AZD7624 on COPD pulmonary cells // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 1279-1288. DOI:10.2147/COPD.S159936.
32. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight // *Obesity*. - 2020. - Vol. 28, № 9. - P. 1586-1589. DOI:10.1002/oby.22907.
33. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. - 2020. - Vol. 181, № 2. - P. 271-280e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Husebo G.R., Gabazza E., D'Alessandro C. et al. Coagulation markers in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 52, Suppl. 62, OA1937. DOI: 10.1183 / 13993003. congress-2018.OA1937.
35. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature*. - 2005. - Vol. 436. - P. 112-116. DOI: 10.1038/nature03712.
36. Kalathil S.G., Lugade A.A., Pradhan V. et al. T-regulatory cells and programmed death 1+T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - Vol. 190, № 1. - P. 40-50. DOI:10.1164/rccm.201312-2293OC.
37. Leung J. M., Yang C. X., Sin D. D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2 // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 6. - P. 2001261. DOI:10.1183/13993003.01261-2020.
38. Leung J. M., Yang C. X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 2000688. DOI:10.1183/13993003.00688-2020.
39. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins // *Annu. Rev. Virol.* - 2016. - Vol. 3, № 1. - P. 237-261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
40. Lukassen S., Chua R. L., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // *EMBO J.* - 2020. - Vol. 39. - P. e105114. DOI:10.15252/embj.2020105114.
41. Marcello R. K., Dolle J., Grami S. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's Public Hospital System // *medRxiv*. - 2020; preprint DOI:10.1101/2020.05.29.20086645.
42. Martinez-Garcia M. A., Faner R., Oscullo G. et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. a network analysis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 201, № 9. - P. 1078-1085. DOI: 10.1164/rccm.201908-1550OC.
43. Mathioudakis A. G., Bikov A., Foden P. et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Vol. 55, № 5. - P. 1902119. DOI: 10.1183/13993003.02119-2019.
44. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. - 2020. - Vol. 395. - P. 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
45. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C. et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy // *J. Gerontol.* - 2020. - Vol. 75, № 9. - P. 1796-1800. DOI:10.1093/gerona/glaa146.
46. Peters M. C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol. 202. - P. 83-90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
47. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors // *Allergy*. - 2020. - Vol. 75, № 1. - P. 2829-2845. DOI:10.1111/all.14429.
48. Schultze A., Walker A. J., MacKenna B. et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis // *medRxiv*. 2020; preprint DOI:10.1101/2020.06.19.20135491.
49. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation // *Obesity*. - 2020. - Vol. 28, № 7. - P. 1195-1199. DOI:10.1002/oby.22831.
50. Singanayagam A., Johnston S. L. Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): review of mechanisms that underlie risks // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2020. - Vol. 146, № 6. - P. 1292-1294. DOI:10.1016/j.jaci.2019.12.907.
31. Higham A., Karur P., Jackson N. et al. Differential anti-inflammatory effects of budesonide and a p38 MAPK inhibitor AZD7624 on COPD pulmonary cells. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, vol. 13, pp. 1279-1288. doi:10.2147/COPD.S159936.
32. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity*, 2020, vol. 28, no. 9, pp. 1586-1589. doi:10.1002/oby.22907.
33. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 271-280e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Husebo G.R., Gabazza E., D'Alessandro C. et al. Coagulation markers in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, suppl. 62, OA1937. doi: 10.1183 / 13993003. congress-2018.OA1937.
35. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005, vol. 436, pp. 112-116. doi: 10.1038/nature03712.
36. Kalathil S.G., Lugade A.A., Pradhan V. et al. T-regulatory cells and programmed death 1+T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 1, pp. 40-50. doi:10.1164/rccm.201312-2293OC.
37. Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 6, pp. 2001261. doi:10.1183/13993003.01261-2020.
38. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
39. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 237-261. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
40. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.*, 2020, vol. 39, pp. e105114. doi:10.15252/embj.2020105114.
41. Marcello R.K., Dolle J., Grami S. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's Public Hospital System. *medRxiv*. 2020, preprint doi:10.1101/2020.05.29.20086645.
42. Martinez-Garcia M.A., Faner R., Oscullo G. et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. a network analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 201, no. 9, pp. 1078-1085. doi: 10.1164/rccm.201908-1550OC.
43. Mathioudakis A.G., Bikov A., Foden P. et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 1902119. doi:10.1183/13993003.02119-2019.
44. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
45. Palmieri L., Vanacore N., Donfrancesco C. et al. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy. *J. Gerontol.*, 2020, vol. 75, no. 9, pp. 1796-1800. doi:10.1093/gerona/glaa146.
46. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, pp. 83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
47. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 2829-2845. doi:10.1111/all.14429.
48. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B. et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *medRxiv*. 2020, preprint doi:10.1101/2020.06.19.20135491.
49. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, 2020, vol. 28, no. 7, pp. 1195-1199. doi:10.1002/oby.22831.
50. Singanayagam A., Johnston S.L. Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): review of mechanisms that underlie risks. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 6, pp. 1292-1294. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.907.

51. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 5. – P. 1900164. DOI:10.1183/13993003.00164-2019.
52. Smith J. C., Sausville E. L., Girish V. et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract // *Dev. Cell.* – 2020. – Vol. 53, № 5. – P. 514-529. DOI:10.1016/j.devcel.2020.05.012.
53. Sun N.N., Yu C. H., Pan M. X. et al. Mir-21 mediates the inhibitory effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 inflammasome activation by targeting Spry1 in lung fibroblasts // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 14369. DOI: 10.1038/s41598-017-13305-3.
54. Tanoira R. P., Garcia F. P., Romanyk J. et al. Prevalence and risk factors for mortality related to COVID-19 in a severely affected area of Madrid, Spain // *medRxiv.* – 2020; preprint DOI:10.1101/2020.05.25.20112912.
55. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
56. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 80, № 7. – P. 934-943. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
57. Yamaya M., Nishimura H., Deng X. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, № 3. – P. 155-168. DOI:10.1016/j.resinv.2019.12.005.
58. Zhang H., Rostami M. R., Leopold P. L. et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 2. – P. 219-229. DOI:10.1164/rccm.202003-0541OC.
59. Zhao Y. S., Shang Y., Song Y. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *Clin. Med.* – 2020. – Vol. 25. – P. 100463. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100463.
60. Ziegler C. G. K., Allon S. J., Nyquist S. K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 5. – P. 1016-1035. DOI:10.1016/j.cell.2020.04.035.
51. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 53, no. 5, pp. 1900164. doi:10.1183/13993003.00164-2019.
52. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V. et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev. Cell*, 2020, vol. 53, no. 5, pp. 514-529. doi:10.1016/j.devcel.2020.05.012.
53. Sun N.N., Yu C.H., Pan M.X. et al. Mir-21 mediates the inhibitory effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 inflammasome activation by targeting Spry1 in lung fibroblasts. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 14369. doi: 10.1038/s41598-017-13305-3.
54. Tanoira R.P., Garcia F.P., Romanyk J. et al. Prevalence and risk factors for mortality related to COVID-19 in a severely affected area of Madrid, Spain. *medRxiv.* 2020, preprint doi:10.1101/2020.05.25.20112912.
55. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
56. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, 2020, vol. 80, no. 7, pp. 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
57. Yamaya M., Nishimura H., Deng X. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir. Investig.*, 2020, vol. 58, no. 3, pp. 155-168. doi:10.1016/j.resinv.2019.12.005.
58. Zhang H., Rostami M.R., Leopold P.L. et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 2, pp. 219-229. doi:10.1164/rccm.202003-0541OC.
59. Zhao Y.S., Shang Y., Song Y. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *Clin. Med.*, 2020, vol. 25, pp. 100463. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100463.
60. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 5, pp. 1016-1035. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., д. 10.
Тел.: +7 (473) 263-81-30.

Овсянников Евгений Сергеевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: ovses@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии.
E-mail: budnev@list.ru

Дробышева Елена Сергеевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.
E-mail: e.drobysheva76@mail.ru

Кравченко Андрей Яковлевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии.
E-mail: drkay@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone: +7 (473) 263-81-30.

Evgeny S. Ovsyannikov

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: ovses@yandex.ru

Andrey V. Budnevskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.
Email: budnev@list.ru

Elena S. Drobysheva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.
Email: e.drobysheva76@mail.ru

Andrey Ya. Kravchenko

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department.
Email: drkay@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич

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

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой пульмонологии лечебного
факультета.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 708-35-76.

E-mail: serg_avdeev@list.ru

Sergey N. Avdeev

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

*Doctor of Medical Sciences,
Correspondent Member of RAS, Head of Pulmonology
Department of General Medicine Faculty.*

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Phone: +7 (495) 708-35-76.

Email: serg_avdeev@list.ru

Поступил 26.12.2020

Submitted as of 26.12.2020



Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого для дифференциальной диагностики заболеваний легких

Н. А. САМОРОДОВ¹, Ж. Х. САБАНЧИЕВА², И. В. ВАСИЛЬЕВ³

¹ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Нальчик, РФ

²Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, РФ

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить место и эффективность видеоассистированной торакоскопической резекции легких (ВАТС-резекции) в дифференциально-диагностическом алгоритме обследования больных с заболеваниями органов грудной клетки.

Материалы и методы. В 2017-2019 гг. в дифференциально-диагностическом отделении ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ Кабардино-Балкарской Республики обследовано 1 190 больных с подозрением на туберкулез органов дыхания, необходимость в проведении ВАТС-резекции легких возникла у 106 (8,9%) больных, которым не удалось без этого верифицировать диагноз, хотя были проведены различные биопсии. Возраст 106 пациентов варьировал от 18 до 80 лет, мужчин было 66 (62,0%), женщин – 40 (38,0%). Предоперационный диагноз формулировался следующим образом: одиночные или множественные образования легких – 83 (76,9%) случая, диссеминированный процесс в легких неясной этиологии или интерстициальная болезнь легких неуточненной этиологии – 25 (23,1%) случаев.

Во всех случаях операционный материал направлялся на комплексный анализ, включающий гистологическое исследование, микробиологическое исследование (люминесцентную микроскопию с окраской по Цилю – Нильсену, посев на микобактерии туберкулеза (МБТ) в автоматизированной системе Bactec, посев на вторичную флору и грибы) и молекулярно-генетическое исследование для выявления ДНК МБТ.

Результаты исследования. Диагностическая эффективность при использовании ВАТС-резекций, гистологического и микробиологического методов исследования операционного материала составила 98,1% (95%-ный ДИ 93,38-99,48; метод Вилсона). Среди диагностированных заболеваний туберкулез легких был у 47/106 (44,3%) пациентов, онкологические заболевания – у 37/106 (34,9%), остальное – иные, в том числе orphanные заболевания.

Ключевые слова: ВАТС-резекция, диагностика, заболевания легких, туберкулез легких, рак легких

Для цитирования: Самородов Н. А., Сабанчиева Ж. Х., Васильев И. В. Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого для дифференциальной диагностики заболеваний легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 16-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-16-20>

Application of video-assisted thoracoscopic lung resections for differential diagnosis of lung diseases

N. A. SAMORODOV¹, ZH. KH. SABANCHIEVA², I. V. VASILIEV³

¹TB Dispensary, Nalchik, Russia

²Kabardino-Balkar State University Named After H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to determine the place and effectiveness of video-assisted thoracoscopic lung resection (VATS resections) in the differential diagnostic procedure for examination of patients with chest diseases.

Subjects and methods. In 2017-2019, 1,190 patients with suspected respiratory tuberculosis were examined in the differential diagnostic department of TB Dispensary, the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; 106 (8.9%) needed VATS since it was impossible to verify their diagnosis despite various biopsies. The age of 106 patients varied from 18 to 80 years old, there were 66 men (62.0%), and 40 women (38.0%). The preoperative diagnosis was as follows: single or multiple lung lesions – 83 (76.9%) cases, disseminated lung disease of unknown etiology or interstitial lung disease of unspecified etiology – 25 (23.1%) cases.

In all cases, the surgical specimens were sent for comprehensive tests, including histological tests, microbiological tests (fluorescent microscopy with Ziehl-Nielsen staining, culture for Mycobacterium tuberculosis (MTB) by Bactec, and culture for secondary flora and fungi), and molecular genetic tests to detect MTB DNA.

Results. The diagnostic efficiency when using VATS resections, histological and microbiological testing of surgical specimens made 98.1% (95% CI 93.38-99.48; Wilson's method). Among the diagnosed diseases, pulmonary tuberculosis was confirmed in 47/106 (44.3%) patients, cancer – 37/106 (34.9%), the rest of patients were diagnosed with some other disorders including orphan diseases.

Key words: VATS surgery, diagnostics, lung diseases, pulmonary tuberculosis, lung cancer

For citations: Samorodov N.A., Sabanchieva Zh.Kh., Vasiliev I.V. Application of video-assisted thoracoscopic lung resections for differential diagnosis of lung diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 16-20. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-16-20>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Zhaneta Kh. Sabanchieva
Email: Sabanchiyeva@mail.ru

В настоящее время разработаны и введены в практику микробиологические методы с возможностью быстрой идентификации возбудителя, современные методы инструментальной, в том числе эндоскопической и лучевой диагностики, которые позволяют с высокой достоверностью выявить изменения в легких и дать им полную качественную и количественную характеристику [4, 9]. Однако все еще возникают проблемы в дифференциальной диагностике туберкулеза легких без бактериовыделения и другой патологии органов дыхания, в результате онкологические и пульмонологические больные необоснованно наблюдаются в противотуберкулезных учреждениях, принимают противотуберкулезные препараты и не получают необходимое им лечение [2].

Одна из причин ошибок диагностики – изменение патоморфоза и разнообразие клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений заболеваний легких [1]. В этих условиях неоспорима ценность гистологического метода, для которого необходим образец ткани легкого, получить который можно при различных видах инструментальных биопсий [7], вплоть до диагностической торакотомии [6].

В последнее время широко применяются видеоассистированные торакоскопические (ВАТС) резекции легкого, что позволяет обеспечить пальпаторную диагностику и использовать инструменты и сшивающие аппараты для открытых операций [3]. Подобные операции характеризуются малой травматичностью и кровопотерей, коротким сроком реабилитации [10].

Цель исследования: определить место и эффективность ВАТС-резекций легких в дифференциально-диагностическом алгоритме обследования больных с заболеваниями органов грудной клетки.

Материалы и методы

В 2017-2019 гг. в дифференциально-диагностическом отделении ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ Кабардино-Балкарской Республики обследовано 1 190 больных с подозрением на туберкулез органов дыхания, необходимость в проведении хирургических вмешательств возникла у 106 (8,9%) больных, которым выполнено 108 ВАТС-резекций легких. Возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет, мужчин было 66 (62,0%), женщин – 40 (38,0%). ВАТС-резекции левого легкого выполнены у 39 (36,8%) пациентов, правого – у 65 (61,3%), 2 (1,9%) пациентам проведены этапные двухсторонние операции.

Всем 106 больным до ВАТС-резекции выполнялось от 1 до 6 попыток проведения биопсии одним из следующих миниинвазивных способов: чрезбронхиальная щипцовая биопсия легкого, трансторакальная игловая трепан-биопсия легкого и плевры, чрезбронхиальная игловая биопсия уве-

личенных лимфоузлов средостения, торакосцентез при наличии плеврального выпота. Ни у одного из больных до проведения ВАТС-резекции легкого верифицировать диагноз не удалось. Из 106 пациентов у 33 операция выполнена с диагностической, у 73 – с лечебно-диагностической целью.

Средняя продолжительность обследования больных до выполнения ВАТС-резекции составила 16,2 дня. Предоперационный диагноз формулировался следующим образом: одиночные или множественные образования легких – 83 (76,9%) случая, диссеминированный процесс в легких неясной этиологии или интерстициальная болезнь легких неуточненной этиологии – 25 (23,1%) случаев. Для оценки коморбидного фона больных рассчитывали индекс Charlson.

Все операции выполнены под наркозом с отдельной интубацией бронхов из бокового мини-доступа длиной до 7,0 см и одного торакотомного доступа для оптики. Для определения окончательного объема операции у 36 (33,9%) пациентов интраоперационно выполнялось срочное гистологическое исследование операционного материала. Во всех случаях, помимо резекции участка легкого, для исследования удаляли медиастинальный лимфоузел.

Атипичные резекции легких выполнялись с использованием сшивающих аппаратов УО-40 (АО «Красногвардеец», Россия). При анатомических резекциях легких, после мобилизации корня легкого и обработки его элементов, резекция проводилась посредством наложения различных эндостеплеров. Дренировали плевральную полость чаще одним, реже двумя ПВХ-дренажами, которые подключали сразу после окончания операции к системе активной аспирации с разряжением 20 см вод. ст.

Во всех случаях операционный материал направлялся на комплексный анализ, включающий гистологическое исследование, микробиологическое исследование (люминесцентную микроскопию с окраской по Цилю – Нильсену, посев на микобактерии туберкулеза (МБТ) в автоматизированной системе Bactec, посев на вторичную флору и грибы) и молекулярно-генетическое исследование для выявления ДНК МБТ. В 2 случаях операционный материал (аспират из медиастинальных лимфоузлов) был дополнительно направлен на цитологическое исследование. Во всех случаях, когда при гистологическом исследовании выявлен опухолевый процесс, материал направлялся и на иммуногистохимическое исследование. Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных статистических методов. Для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95%-ные ДИ) [5].

Результаты исследования

Самым частым видом из 108 операций была атипичная резекция легкого – в 58 (53,7%) случаях,

лоб-/билобэктомии проведены в 24 (22,2%) случаях, анатомические бисегментэктомии и трисегментэктомии – в 14 (13,0%), комбинированные полисегментарные резекции легкого – в 9 (8,3%), правосторонние пневмонэктомии – в 2 (1,9%) и энуклеация образования легкого – в 1 (0,9%) случае.

У 4/106 (3,8%) больных с канцероматозным плевритом частичная резекция легких с целью индукции плевродеза дополнена субтотальной плеврэктомией и у 1 (0,9%) больной с ограниченной эмпиемой плевры выполнена декортикация остатков легкого.

У 20/106 (18,9%) больных при немелкоклеточном раке легкого операции заканчивали проведением систематической медиастинальной лимфодиссекции. Ввиду инвазии опухоли легкого в близлежащие структуры у 3 больных операции расширены: за счет выполнения диафрагмопластики (1 случай), краевой резекции боковой стенки трахеи (1 случай) и участка грудной стенки enblock (1 случай).

Результат комплексного (морфологическое + бактериологическое) исследования операционного материала, полученного при VATC-резекции, представлен в табл.

Таблица. Результаты диагностики после проведения VATC-резекций легких у 106 пациентов с заболеваниями органов грудной клетки

Table. Diagnosis results after VATS in 106 patients with chest diseases

Окончательный диагноз		Число случаев		Метод верификации (случ.)	
		абс.	(%)	морфологический	морфологический + бактериологический
Не верифицирован		2	1,9	-	-
Туберкулез легких	туберкулема	33	31,3	7	26
	фиброзно-кавернозный	11	10,5	2	9
	инфильтративный	2	1,9	1	1
	очаговый	1	0,9	1	-
Онкопатология легких	рак легких	25	23,7	25	-
	метастазы в легкие	9	8,6	9	-
	саркома	1	0,9	1	-
	карциноид	1	0,9	1	-
	гамартохондрома	1	0,9	1	-
Орфанные заболевания легких	ИФА	3	2,8	3	-
	ЛАП	1	0,9	1	-
	гистиоцитоз Х	1	0,9	1	-
	лимфангиолейомиоматоз	1	0,9	1	-
	синдром Чарджа – Стросса	1	0,9	1	-
Саркоидоз II-III ст.		7	6,7	7	-
Аспергиллез легких		1	0,9	-	1
Эхинококкоз легких		1	0,9	1	-
Абсцесс легкого		1	0,9	1	-
АВМ легкого		1	0,9	1	-
Очаговый пневмофиброз		1	0,9	1	-
Интерстициальная пневмония		1	0,9	1	-
Всего		106	100	67	37

Примечание: АВМ – артериовенозная мальформация, ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит, ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз

Из данных, представленных в табл., видно, что на основании комплексного исследования операционного материала, полученного при VATC-резекции легкого, в 98,1% случаев (95%-ный ДИ 93,38-99,48; метод Вилсона) удалось верифицировать диагноз. Во всех случаях верификация получена при гистологическом исследовании операционного материала, у больных туберкулезом и аспергиллезом легких диагноз дополнительно подтвержден одним из бактериологических методов исследования.

У 2 (1,9%) больных уточнить этиологию изменений в легких на основании комплексного исследования операционного материала не представилось возможным, но диагноз онкологического заболевания и туберкулеза был снят.

Интраоперационные осложнения наблюдались в 1 (0,9%) случае – при выполнении лобэктомии была повреждена долевая артерия легкого с объемом кровопотери 1 800 мл, что явилось поводом к конверсии операционного доступа в боковую то-

Заключение

ракотомии. Кровотечение купировано, на 14-е сут после операции больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Осложнения хирургических вмешательств фиксировали согласно международной классификации тяжести послеоперационных осложнений по системе Accordion (2009 г.) [8]. Из 108 операций после 7 (6,5%) наблюдали осложнения в послеоперационном периоде, в 5 случаях они соответствовали легкой и средней степени тяжести, в 2 – тяжелой степени тяжести. Умер в послеоперационном периоде 1 (0,9%) больной после краевой резекции легкого, причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии.

Средний послеоперационный койко-день 105 выписавшихся пациентов составил 12,3 дня. За период наблюдения за больными случаями прогрессирования заболеваний легких не наблюдалось.

Полученные данные подтверждают возможность использования ВАТС-резекций для дифференциальной диагностики в случаях, когда менее инвазивные вмешательства оказались неэффективными.

При подозрении на туберкулез, бактериальную и грибковую инфекцию необходимо параллельно с гистологическим выполнять микробиологические исследования (ПЦР-диагностика, микроскопия, посев на МБТ, посев на неспецифическую флору и грибы). Диагностическая эффективность при использовании ВАТС-резекций, гистологического и микробиологического методов составила 98,1% (95%-ный ДИ 93,38-99,48; метод Вилсона).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойков И. В., Железняк И. С., Ипатов В. В. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в обследовании больных раком легкого: диагностика, стадирование, контроль лечения // Практическая пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 82-88.
2. Бородин Г. Л. Саркоидоз органов дыхания: распространенность, диагностика, лечение и реабилитация: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 2013. – 52 с.
3. Гиллер Д. Б., Шайхаев А. Я., Васильева И. А. и др. Эффективность частичных резекций легких у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2008. – № 5. – С. 6-10.
4. Котляров П. М., Сергеев Н. И., Ребрикова В. А. и др. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 5-13.
5. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
6. Паршин В. Д., Руковичников В. М., Мамедов Ф. Ф. и др. Диагностика и лечение рака легкого при первично-множественных неоплазиях // Пробл. туб. – 2008. – № 11. – С. 11-14.
7. Соколов В. В., Соколов Д. В., Пирогов С. С. и др. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы) // Медицинский совет. – 2016. – № 15. – С. 62-66.
8. <https://www.accordionclassification.wustl.edu/>
9. Kotlyarov P. M. Diagnostic imaging of parasitic lung diseases. Herald of the Russian X-Ray Radiology Research Center. – 2015. – № 4. P. 51-63.
10. Yang J., Xia Y., Yang Y., Ni Z. Z., He W. X., Wang H. F., Xu X. X., Yang Y. L., Fei K., Jiang G. N. Risk factors for major adverse events of video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer // Int. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 11, № 9. – P. 863-869. doi: 10.7150/ijms.8912.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Самородов Николай Александрович

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР,
заведующий диагностическим отделением.
360004, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик,
ул. Гастелло, д. 55.
E-mail: dr.samorodov@gmail.com

REFERENCES

1. Boykov I.V., Zheleznyak I.S., Ipatov V.V. et al. Combined positron emission and computed tomography in the examination of lung cancer patients: diagnosis, staging, treatment monitoring. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2017, no. 3, pp. 82-88. (In Russ.)
2. Borodina L.G. *Sarkoidoz organov dykhaniya: rasprostranennost, diagnostika, lecheniye i rehabilitatsiya. Avtoref. dis. dokt. med. nauk.* [Respiratory sarcoidosis (prevalence, diagnosis, treatment and rehabilitation). Synopsis of Doct. Diss.]. Minsk, 2013, 52 p.
3. Giller D.B., Shaykhaev A.Ya., Vasilyeva I.A. et al. Efficiency of partial lung resection of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Probl. Tub.*, 2008, no. 5, pp. 6-10. (In Russ.)
4. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Rebrikova V.A. et al. Virtual multislice-CT-bronchoscopy as a diagnostic tool in patients with bronchial tumors. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*, 2016, vol. 15, no. 6, pp. 5-13. (In Russ.)
5. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine.* [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
6. Parshin V.D., Rukovichnikov V.M., Mamedov F.F. et al. Diagnostics and treatment of lung cancer in case new numerous neoplasia. *Probl. Tub.*, 2008, no. 11, pp. 11-14. (In Russ.)
7. Sokolov V.V., Sokolov D.V., Pirogov S.S. et al. Modern bronchoscopic diagnosis of early central lung cancer (literature review). *Meditsinsky Sovet*, 2016, no. 15, pp. 62-66. (In Russ.)
8. <https://www.accordionclassification.wustl.edu/>
9. Kotlyarov P.M. Diagnostic imaging of parasitic lung diseases. *Herald of the Russian X-Ray Radiology Research Center*, 2015, no. 4, pp. 51-63.
10. Yang J., Xia Y., Yang Y., Ni Z.Z., He W.X., Wang H.F., Xu X.X., Yang Y.L., Fei K., Jiang G.N. Risk factors for major adverse events of video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer. *Int. J. Med. Sci.*, 2014, vol. 11, no. 9, pp. 863-869. doi: 10.7150/ijms.8912.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Nikolay A. Samorodov

TB Dispensary,
Head of Diagnostic Department.
55, Gastello St., Nalchik, the Kabardino-Balkarian Republic,
360004.
Email: dr.samorodov@gmail.com

Сабанчиева Жанета Хусейновна

Кабардино-Балкарский государственный университет
им. Х. М. Бербекова,
доктор медицинских наук, профессор кафедры общей
врачебной практики, геронтологии, общественного
здоровья и здравоохранения медицинского факультета.
360004, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик,
ул. Кирова, д. 242.
E-mail: Sabanchiyeva@mail.ru

Васильев Игорь Владимирович

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии»,
ведущий научный сотрудник.
191036, Санкт Петербург, Лиговский пер., д. 2/4.
E-mail: dr.vasilyev@mail.com

Zhaneta Kh. Sabanchieva

Kabardino-Balkar State University named after H.M. Berbekov,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Department of General Medical Practice,
Gerontology,
Public Health and Health Care of Medicine Faculty.
242, Kirova St., Nalchik, the Kabardino-Balkarian Republic,
360004.
Email: Sabanchiyeva@mail.ru

Igor V. Vasiliev

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Leading Researcher.
2/4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036.
Email: dr.vasilyev@mail.com

Поступила 3.02.2020

Submitted as of 03.02.2020



Особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса

Л. Ф. ШАМУРАТОВА¹, Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹, А. И. МАЗУС², Е. В. ЦЫГАНОВА², Е. М. СЕРЕБРЯКОВ², Е. А. ДЕНИСОВА²

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

²Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить в условиях мегаполиса особенности формирования группы риска по туберкулезу у детей 0-17 лет с ВИЧ-инфекцией для планирования профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Материалы и методы. Изучены основные статистические показатели по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и их сочетанию у детей 0-17 лет за 2009-2018 гг. Проанализированы все случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, впервые зарегистрированные у детей 0-17 лет на территории Москвы в 2004-2018 гг.

Результаты исследования. На фоне снижения заболеваемости детей туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Москве за 10-летний период (2009-2018 гг.) наблюдается увеличение группы «риска развития туберкулеза в связи с ВИЧ-инфекцией» как за счет детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией (в 1,8 раза), так и детей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией (в 2,1 раза), что отчасти объясняется интенсивными миграционными процессами в мегаполисе.

В структуре наблюдаемых контингентов детей с ВИЧ-инфекцией установлены тенденции, заключающиеся в увеличении числа и доли лиц: старше 8 лет; в стадии вторичных заболеваний и с поздними стадиями ВИЧ-инфекции; мигрантов из других регионов.

В 2004-2018 гг. наиболее часто сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции выявлялось среди детей 8-11 лет (14/34; 41,2%), ранее не обследованных на ВИЧ-инфекцию, и среди лиц, проживавших до выявления заболеваний не в Москве (16/34; 47,1%). Наиболее тяжелые клинические случаи сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в том числе с летальным исходом, также наблюдались среди детей из числа мигрирующего населения, не имевших регулярного медицинского наблюдения.

Ключевые слова: дети, туберкулез, ВИЧ-инфекция, группа риска, мигранты, наблюдение, мегаполис

Для цитирования: Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А., Мазус А. И., Цыганова Е. В., Серебряков Е. М., Денисова Е. А. Особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей с ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 21-28. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-21-28>

Specific parameters for formation of the tuberculosis risk group among children with HIV infection in a big city

L. F. SHAMURATOVA¹, T. A. SEVOSTYANOVA¹, A. I. MAZUS², E. V. TSYGANOVA², E. M. SEREBRYAKOV², E. A. DENISOVA²

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to establish specific parameters for formation of tuberculosis risk group in HIV positive children of 0-17 years old in order to plan tuberculosis prevention activities.

Subjects and methods. The main statistical rates on tuberculosis, HIV infection and their combination in children of 0-17 years old for 2009-2018 were studied. All new cases of TB/HIV co-infection were analyzed in children of 0-17 years old in Moscow for 2004-2018.

Results. While the incidence of tuberculosis and HIV infection among children has been decreasing in Moscow over a 10-year period (2009-2018), the group with advanced risk to develop tuberculosis due to HIV infection is growing, both due to children born by HIV positive women (by 1.8 times), and children with confirmed HIV infection (by 2.1 times), which is partly explained by intensive migration in the big city.

In the structure of the followed up of children with HIV infection, it has been established that the number and proportion of the following categories tend to grow: children above 8 years old; those at the stage of secondary diseases and advanced stages of HIV infection; and migrants from other regions.

In 2004-2018, the combination of tuberculosis and HIV infection was detected most often among children aged 8-11 years (14/34; 41.2%), who had not previously been tested for HIV infection, and among people who had lived outside of Moscow before the disease was detected (16/34; 47.1%). The most severe forms of HIV/TB co-infection including fatal ones, were also observed among children from the migrant population without regular medical follow-up.

Key words: children, tuberculosis, HIV infection, risk group, migrants, follow-up, big city

For citations: Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Mazus A.I., Tsyganova E.V., Serebryakov E.M., Denisova E.A. Specific parameters for formation of the tuberculosis risk group among children with HIV infection in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 21-28. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-21-28>

Для корреспонденции:

Шамуратова Луиза Фазыловна
E-mail: ShamuratovaLF@zdrav.mos.ru

Correspondence:

Luiza F. Shamuratova
Email: ShamuratovaLF@zdrav.mos.ru

Проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей связана с распространением этих опасных инфек-

ций среди взрослого населения, являющегося основным источником заражения детей (преимуще-

ственно перинатальным путем при ВИЧ-инфекции и воздушно-капельным – при туберкулезе) [4, 6, 12, 17, 23, 24].

За весь период статистического наблюдения по состоянию на конец декабря 2018 г. в Российской Федерации (РФ) от матерей с ВИЧ-инфекцией родилось 191 882 живых ребенка, у 10 822 (5,6%) из них подтверждена ВИЧ-инфекция [17]. Своевременное начало и проведение в полном объеме химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку при благоприятно протекающей беременности снижают риск перинатального инфицирования детей до 0,8-1,5% [10, 14, 16].

В РФ в 2018 г. охват химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку составил: в родах – 95,8%, у новорожденных – 99,1%.

Взаимодействие и преемственность в работе медицинских организаций первичного звена и специализированных служб, создание новых и совершенствование существующих методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний являются основными целями научных исследований и разработок, определенных «Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» (принята в РФ с 2015 г.) [4]. На выполнение указанной стратегии направлена и ведомственная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [13].

Заболевание туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией представляет серьезную угрозу для их жизни и здоровья. Многие авторы отмечают у них более тяжелые формы туберкулеза на фоне иммунодефицита, сложности диагностики и лечения, повышение частоты неблагоприятных исходов [1, 2, 5, 7, 8, 9, 18, 20-24].

По данным формы ФГСН № 33, по РФ за 2018 г. выявлено 62 новых случая туберкулеза (ТБ) у детей 0-17 лет с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и), что составило 2,2% от общего числа детей с впервые выявленным туберкулезом. Среди контингентов детей, больных туберкулезом, на конец 2018 г. наблюдалось 106 (2,9%) детей с ТБ/ВИЧ-и (возраст 93 был 0-14 лет, а 13 – 15-17 лет). Заболеваемость детей этими инфекциями во многом определяется эффективностью противоэпидемических и профилактических мероприятий в группах риска [7, 13, 19].

В 2017-2018 гг. в Москве, несмотря на высокую миграционную нагрузку, на фоне общего улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу снижается показатель распространенности сочетанных заболеваний ТБ/ВИЧ-и среди взрослого населения [15]. Своевременное выявление и обеспечение должного контроля распространения туберкулезной инфекции среди пациентов с ВИЧ-инфекцией привели к значимому эпидемиологическому эффекту в виде снижения заболеваемости туберкулезом

больных ВИЧ-инфекцией [3]. В то же время имеет место тенденция к росту доли сочетания ТБ/ВИЧ-и среди впервые выявленных больных туберкулезом с 18,1% в 2016 г. до 21,3% в 2018 г. (РФ – 23,1% в 2018 г.). Среди новых случаев ТБ в сочетании с ВИЧ-и в 2017-2018 гг. 74,7% приходились на возраст 31-45 лет [15].

Цель исследования: установить в условиях мегаполиса особенности формирования группы риска по туберкулезу у детей 0-17 лет с ВИЧ-инфекцией для планирования профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили годовые формы ФГСН № 33, 8 и 61 за 10 лет – с 2009 по 2018 г., сведения из регистров системы мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», включающие данные из учетных форм № 089/у-туб и 263/у-ТБ, медицинских карт по формам № 003/у, 025/у. Дополнительные сведения, отсутствующие в официальной отчетности и в системе мониторинга, получены по разработанной форме из филиалов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», а также по оперативным данным Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ (МГЦ СПИД). Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных статистических методов. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при $p < 0,05$ [11].

Результаты исследования

За весь период регистрации случаев ВИЧ-инфекции с 1987 г. до конца 2018 г. в Москве женщинами с ВИЧ-инфекцией было рождено 11 068 живых детей, из них за 2009-2018 гг. – 6 847 детей (рис. 1).

За анализируемый 10-летний период на территории Москвы среднегодовое число родов у женщин

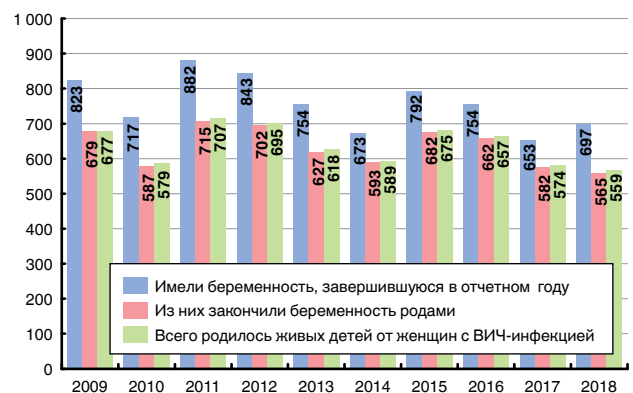


Рис. 1. Беременность и роды у женщин с ВИЧ-инфекцией, Москва, 2009-2018 гг. (источник: форма № 61)

Fig. 1. Pregnancy and childbirth in HIV positive women, Moscow, 2009-2018 (Source: Form no. 61)

с ВИЧ-инфекцией было $633,0 \pm 55,4$; число живых детей, ежегодно рождавшихся у матерей с ВИЧ-инфекцией, составило $639,0 \pm 55,2$, наибольшее число детей рождалось в 2011 и 2012 г. (рис. 1). Почти каждые четвертые роды приходились на женщин из числа непостоянного населения мегаполиса.

По состоянию на конец 2015 г. Москва занимала третье место среди других регионов РФ по абсолютному числу детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией (рис. 2). В то же время при пересчете на численность детского населения в Москве относительный показатель составил всего 0,54%.

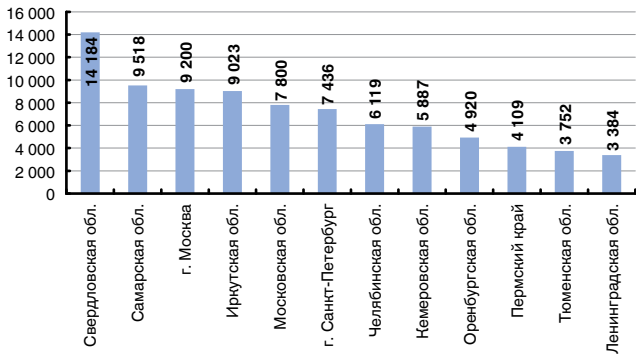


Рис. 2. Территории РФ с наибольшим числом детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией (источник: форма № 61 РФ, с нарастающим итогом с начала регистрации по 2015 г.)

Fig. 2. Regions of the Russian Federation with the largest number of children born by HIV positive mothers (Source: Form no. 61 of the Russian Federation, with a cumulative total from the beginning of registration to 2015)

Об эффективности реализации мероприятий профилактики ВИЧ-инфекции среди детского населения в Москве и трех субъектов РФ с самой высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией и абсолютному числу детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией (Свердловская, Самарская и Иркутская области), можно судить по данным, представленным в таблице. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией детей в возрасте 0-14 лет (2016 г.) на 100 тыс. населения в Москве ниже (2,0 против

9,1-11,5 в других трех субъектах), также меньше доля кумулятивного числа случаев подтвержденной ВИЧ-инфекции у детей (на 2015 г. – 5,1% при 5,7-7,1% в указанных трех субъектах).

Охват химиопрофилактикой перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Москве в 2018 г. составил: во время беременности – 92,5%, в родах – 97,9%, новорожденному – 99,3%. Благодаря этому в Москве показатель вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку достиг в 2018 г. 0,88% (5/565; 95%-ный ДИ 0,29-2,10).

Численность и характеристики детей с ВИЧ-инфекцией, как группы высокого риска по туберкулезу, имеют особое значение для планирования противотуберкулезных мероприятий в городе.

В динамике в Москве отмечается увеличение контингентов детей (рис. 3), состоящих под диспансерным наблюдением в МГЦ СПИД в связи с ВИЧ-инфекцией, в 2,1 раза – с 232 человек в 2009 г. до 501 в 2018 г., а в связи с неокончательным тестом на ВИЧ, выявленным у детей (R75 по МКБ-10), в 1,8 раза – с 1 008 человек в 2009 г. до 1 789 в 2018 г.

Одновременно отмечена тенденция к снижению числа детей с впервые выявленным положительным иммунным блоттингом в 4,1 раза, с 91 человека в 2009 г. до 22 в 2018 г. (рис. 3).

Непрерывное увеличение числа детей с ВИЧ-инфекцией в 2009-2015 гг. сменилось относительной стабилизацией показателей в 2016-2018 гг.

По данным оперативного мониторинга за 2009-2018 гг., отмечен рост числа детей, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с ВИЧ-инфекцией, за счет постановки на учет детей, приезжающих из других регионов, в том числе при оформлении опекуна над детьми, являющимися жителями других регионов РФ.

Так, из 132 детей 0-17 лет, взятых под наблюдение МГЦ СПИД в 2016-2018 гг. в связи с ВИЧ-инфекцией, соотношение жителей Москвы и лиц, прибывших из других субъектов РФ, составляло 1 : 1 (по 66 чел.). Из 66 прибывших детей 16 (24,2%, 95%-ный ДИ 14,8-35,2) прибыли вместе с родителями, а 50 (75,8%, 95%-ный ДИ 64,8-85,3) – в опекунские семьи (данные МГЦ СПИД).

Таблица. Абсолютные и относительные показатели по реализации мероприятий профилактики ВИЧ-инфекции среди детского населения в отдельных регионах РФ (источник: ФГСН № 61, данные Росстата)

Table. Absolute and relative rates for the implementation of actions aimed to prevent HIV infection among the child population in certain regions of the Russian Federation (Source: FGSN no. 61, Rosstat data)

Субъект РФ	Детское население 0-14 лет, чел.	Кумулятивное число детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией (до 2016 г.)		Кумулятивное число случаев подтвержденной ВИЧ-инфекции у детей (до 2016 г.)		Заболеваемость ВИЧ-инфекцией детей в возрасте 0-14 лет (2016 г.) на 100 тыс. населения
		абс.	% от детского населения	абс.	% от рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией	
Город Москва	1 680 251	9 200	0,54	468	5,1	2,0
Иркутская область	484 093	9 023	1,86	639	7,1	10,1
Самарская область	504 675	9 518	1,88	539	5,7	9,1
Свердловская область	768 440	14 184	1,84	849	6,0	11,5

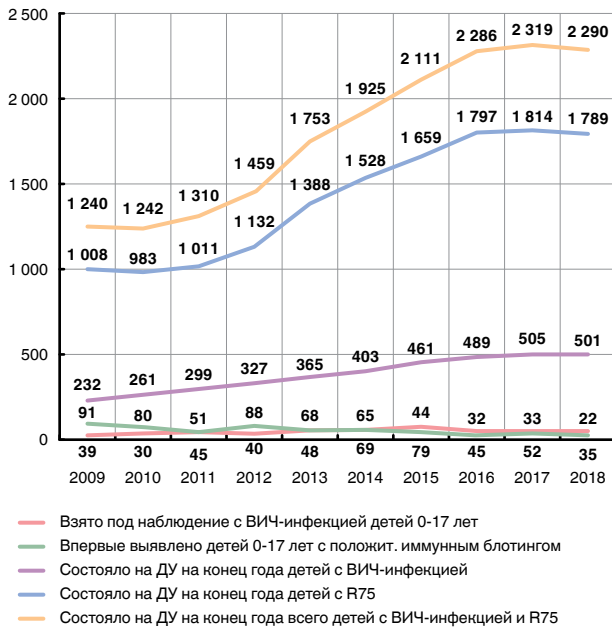


Рис. 3. Динамика контингентов МГЦ СПИД в возрасте от 0 до 17 лет за 2009-2018 гг. (источник: форма № 61 за 2009-2015 гг., данные МГЦ СПИД за 2016-2018 гг.)

Fig. 3. Changes of the contingents of the Moscow City AIDS Center at the age from 0 to 17 years in 2009-2018 (Source: Form no. 61 for 2009-2015, data of the Moscow City AIDS Center for 2016-2018)

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией детей в возрасте 0-14 лет (2016 г.) 2,0 на 100 тыс. населения в Москве [15] и высокая доля таких больных среди детей с ВИЧ-инфекцией (в 2016-2018 гг. – 50%) позволяют предположить, что нарастание в 2013-2016 гг. контингентов в возрасте 0-17 лет, состоящих под наблюдением в связи с ВИЧ-инфекцией, связано не с ростом заболеваемости детей ВИЧ-инфекцией, а с интенсивными миграционными процессами и ростом числа случаев активного обращения за медицинской помощью в МГЦ СПИД детей с ВИЧ-инфекцией, взятых жителями Москвы под опеку из других регионов РФ, и детей, прибывающих в Москву с других территорий РФ вместе с родителями.

После непрерывного нарастания числа детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0-7 лет в период с 2009 по 2013 г. (рис. 4) в 2014 г. происходит «перекрест» показателя с группой 8-14 лет, которая начинает преобладать. Это, возможно, связано с повышением эффективности профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, естественным увеличением продолжительности жизни детей, получающих антиретровирусную терапию, и переходом их в более старшую возрастную группу. Также наблюдается нарастание числа и доли подростков с ВИЧ-инфекцией 15-17 лет (рис. 4).

В эти же годы наблюдается увеличение как абсолютного числа, так и доли детей с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний, состоящих под на-

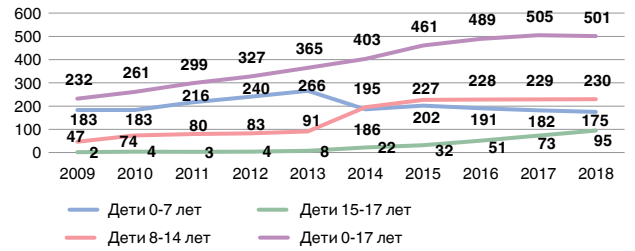


Рис. 4. Возрастная структура детей с ВИЧ-инфекцией (источник: форма № 61 за 2009-2015 гг., по данным оперативного мониторинга МГЦ СПИД за 2016-2018 гг.)

Fig. 4. Age structure of HIV positive children (Source: Form no. 61 for 2009-2015, according to the operational monitoring data of the Moscow City AIDS Center for 2016-2018)

блюдением на конец отчетного года, по сравнению с началом изучаемого периода ($p < 0,01$) (рис. 5).

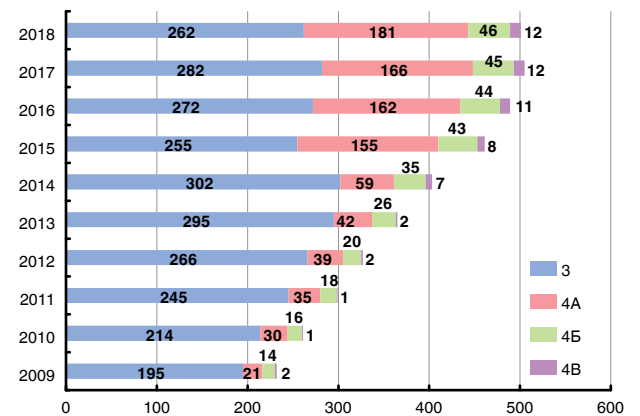


Рис. 5. Распределение стадий ВИЧ-инфекции у детей, состоявших под диспансерным наблюдением на конец отчетного года (источник: форма № 61 за 2009-2015 гг., по данным оперативного мониторинга МГЦ СПИД за 2016-2018 гг.)

Fig. 5. Distribution of HIV infection stages in children who were under dispensary follow-up at the end of the reporting year (Source: Form No. 61 for 2009-2015, according to the routine monitoring of the Moscow City AIDS Center for 2016-2018)

В связи с тем что диспансерное наблюдение детей с ВИЧ-инфекцией осуществляется до их совершеннолетия (рис. 5), наблюдалось закономерное увеличение числа детей с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (4Б и 4В) в 3,6 раза, с 16 человек в 2009 г. до 58 в 2018 г. ($p < 0,05$). При этом доля детей с поздними стадиями среди всех детей с ВИЧ-инфекцией, состоящих под диспансерным наблюдением, выросла в 1,6 раза (в 2009-2013 гг. – в среднем 6,8%, а в 2014-2018 гг. – 11,1%) ($p < 0,05$). В то же время в 2015-2018 гг. отмечалась относительная стабилизация числа и доли детей, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции.

Таким образом, в условиях высокой эффективности профилактики основного, вертикального пути

заражения детей ВИЧ-инфекцией в период с 2009 по 2016 г. наблюдался рост контингентов детей в возрасте 0-17 лет с ВИЧ-инфекцией, а также детей с неокончательным тестом на ВИЧ-инфекцию как групп высокого риска по заболеванию туберкулезом. В 2016-2018 гг. отмечена относительная стабилизация показателей. Выявленные особенности необходимо учитывать при формировании групп риска развития туберкулеза среди детей с ВИЧ-инфекцией.

Сведения о случаях туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией отражаются в форме ФГСН № 33 начиная с 2009 г. (приказ Росстата об утверждении формы от 28.01.2009 г. № 12). Сведения о случаях, выявленных до 2009 г., и о заболевших детях, не являющихся постоянными жителями Москвы, получены из регистров системы мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и медицинской документации.

Среди новых случаев туберкулеза у детей 0-17 лет (территориальный показатель) доля детей с ВИЧ-инфекцией увеличилась с 0,7% (95%-ный ДИ 0,3-1,3%) в 2004-2010 гг. до 1,9% (95%-ный ДИ 1,1-3,0%) в 2013-2018 гг. ($p < 0,05$). По данным 2018 г., согласно форме ФГСН № 33, 100% (82) детей с впервые в жизни установленным туберкулезом были охвачены тестированием на наличие антител к ВИЧ; у 2/82 (2,4%) был отмечен положительный результат исследования крови методом иммунного блоттинга и в последующем подтверждено сочетание ТБ/ВИЧ-и.

Всего в период с 2004 по 2018 г. на территории Москвы зарегистрировано 34 случая впервые установленного сочетанного заболевания ТБ/ВИЧ-и среди детей и подростков, включая 5 (14,7%) – в 2004-2008 гг., 15 (44,1%) – в 2009-2013 гг. и 14 (41,2%) случаев – в 2014-2018 гг. Среди них: мальчиков – 58,8% (95%-ный ДИ 42,1-74,6), девочек – 41,2% (95%-ный ДИ 25,4-57,9). На момент выявления сочетанной инфекции в возрасте от 0 до 2 лет были 5/34 (14%) человек, от 3 до 6 лет – 8 (24%), от 7 до 14 лет – 17 (50%), от 15 до 17 лет – 4 (12%) человека. При этом значительная группа детей (14 человек, 41,2%, 95%-ный ДИ 24,6-59,3%) были в возрасте 8-11 лет. Среди детей с сочетанием ТБ/ВИЧ-и доля детей, ранее не обследованных на ВИЧ, составила 55,9% (19/34, 95%-ный ДИ 39,2-71,9). Постоянно проживали на территории Москвы на момент выявления сочетанной инфекции 26 детей (76,5%, 95%-ный ДИ 61,0-89,0), из которых 8 (31%) ранее, до выявления туберкулеза, прибыли с семьями (или опекунами) с других территорий.

Из числа детей (8/34; 23,5%) с сочетанной инфекцией, относящихся к непостоянному населению:

- 3/8 ребенка прибыли из других субъектов РФ;
- 3 ребенка были из семей иностранных граждан стран ближнего зарубежья (Таджикистан – 1, Узбекистан – 2);

- 2 ребенка не имели определенного места жительства ни в Москве, ни в других регионах.

Таким образом, всего 16 из 34 детей (47,1%, 95%-ный ДИ 30,8-63,7) до выявления у них сочетанного заболевания ТБ/ВИЧ-и проживали на других территориях и имели такой дополнительный фактор риска туберкулеза, как миграция.

Генерализованная форма туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции подтверждена у 7 из 34 детей (20,6%, 95%-ный ДИ 8,7-37,9). Тяжелое течение диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции выявлено у 9 детей (26,5%, 95%-ный ДИ 13,2-42,3). У остальных 18 детей (52,9%, 95%-ный ДИ 36,3-69,2) установлены: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (у 12/34 человек; 35,3%), первичный туберкулезный комплекс (у 3/34 человек; 8,8%), очаговый туберкулез легких (у 2/34 человек, 5,9%), экссудативный плеврит (у 1/34, 2,9%).

Генерализованные и диссеминированные формы туберкулеза чаще были зарегистрированы у детей, мигрировавших в Москву с семьями, а также из числа иностранных граждан и лиц БОМЖ (11/16; 68,8%; 95%-ный ДИ 44,7-88,4), чем у детей, постоянно проживающих на территории мегаполиса (5/18; 27,8%; 95%-ный ДИ 10,1-50,1) ($p < 0,01$). Летальные исходы вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции зарегистрированы у 6 из 34 детей (17,6%; 95%-ный ДИ 6,8-34,5): 4 ребенка из постоянного населения (из них 2 умерли в возрасте старше 18 лет), 1 ребенок, не имевший определенного места жительства, и 1 ребенок, прибывший с родителями с другой территории РФ.

Таким образом, почти в половине случаев (16/34; 47,1%) у детей с ВИЧ-инфекцией наблюдались тяжелые формы туберкулеза с высокой долей неблагоприятных исходов (6/34; 17,6%). Несмотря на то что случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди детей на территории мегаполиса встречаются сравнительно редко, каждый из них имеет особое значение в эпидемическом и социальном аспекте.

Заключение

На фоне снижения заболеваемости детей туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Москве за 10-летний период (2009-2018 гг.) наблюдается увеличение группы риска развития туберкулеза в связи с ВИЧ-инфекцией как за счет детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией (в 1,8 раза), так и детей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией (в 2,1 раза), что отчасти объясняется интенсивными миграционными процессами в мегаполисе.

В структуре наблюдаемых контингентов детей с ВИЧ-инфекцией установлены важные тенденции, заключающиеся в увеличении числа и доли лиц: старше 8 лет; в стадии вторичных заболеваний и с поздними стадиями ВИЧ-инфекции; мигрантов из других регионов.

В период 2004-2018 гг. наиболее часто сочетанное заболевание ТБ/ВИЧ-и выявлялось среди детей 8-11 лет (14/34; 41,2%), ранее не обследованных на ВИЧ-инфекцию, и среди лиц, проживавших до выявления заболеваний не в Москве (16/34; 47,1%). Наиболее тяжелые формы ВИЧ-и/ТБ, в том числе с летальным исходом, также наблюдались среди детей из числа мигрирующего населения, не имеющих регулярного медицинского наблюдения.

Особенности формирования группы риска по туберкулезу среди детей с ВИЧ-инфекцией в мегаполисе свидетельствуют о неизбежности даль-

нейшего влияния общих миграционных и эпидемиологических процессов на появление новых случаев сочетанного заболевания ТБ/ВИЧ-и среди детского населения. Поэтому для повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий в мегаполисе среди детей, состоящих под диспансерным наблюдением в связи с ВИЧ-инфекцией, необходимо четкое взаимодействие фтизиатрической и инфекционной служб города по проведению регулярных обследований на туберкулез в амбулаторной педиатрической сети под контролем врачей-фтизиатров.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.
3. Богородская Е. М., Мазус А. И., Синицын М. В., Краснова С. В., Голохвастова Е. Л., Белиловский Е. М., Аюшеева Л. Б., Цыганова Е. В. Экономическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 4-15.
4. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г. № 2203-р.). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71421338> (дата обращения 20.10.2019 г.).
5. Еременко Е. П., Бородулина Е. А., Амосова Е. А. ВИЧ-инфекция у детей как фактор риска туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 1. – С. 18-21.
6. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
7. Клевно Н. И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией (распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – 48 с.
8. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
9. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгалько И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
10. Латышева И. Б., Воронин Е. Е. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации. Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией». Санкт-Петербург, 14-15 мая 2018 г. – СПб.: Человек и его здоровье, 2018. – С. 9-12.
11. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), Epub, pp. 9-15. (In Russ.)
3. Bogorodskaya E.M., Mazus A.I., Sinitsyn M.V., Krasnova S.V., Golokhvastova E.L., Belilovsky E.M., Ayusheeva L.B., Tsyganova E.V. Cost-effectiveness of the organization of prevention and early detection of tuberculosis among HIV-infected patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 2, pp. 4-15. (In Russ.)
4. State Strategy on HIV Infection Transmission Control in the Russian Federation till 2020 and Further. Approved by Edict no. 2203-p by the RF Government dated October 20, 2016. (In Russ.) <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71421338> (Accessed 20.10.2019).
5. Eremenko E.P., Borodulina E.A., Amosova E.A. HIV infection as a risk factor of tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 1, pp. 18-21. (In Russ.)
6. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV co-infection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
7. Klevno N.I. *Tuberkulez u detey, bolnykh VICH-infektsiyey (rasprostranennost, osobennosti klinicheskikh proyavleniy, diagnostika, lecheniye, profilaktika)*. Avtoref. dokt. med. nauk. [Tuberculosis in HIV positive children (prevalence, specific clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention). Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2015, 48 p.
8. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
9. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrinya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
10. Latysheva I.B., Voronin E.E. *HIV infection in children in the Russian Federation. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Aktualnyye voprosy VICH-infektsii. Okhrana zdorovya detey s VICH-infektsiyey*. [Abst. Book of the International Scientific Practical Conference on Topical Issues of HIV infection. Health Protection of HIV Positive Children]. St. Petersburg, May 14-15, 2018, St. Petersburg, Chelovek i Ego Zdorovye Publ., 2018, pp. 9-12. (In Russ.)
11. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.

12. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. https://mednet.ru/images/stories/files/nechaeva_epidsituaciya_tb_i_vich_2017.pdf (дата обращения 25.10.2019 г.).
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.04.2019 № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72127892/#review> (дата обращения 25.07.2019 г.).
14. Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАН Н. Н. Володина. – М., 2015. – 37 с.
15. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу 2018 г. / Под ред. д.м.н. Е. М. Богородской, акад. РАН В. И. Литвинова, к.б.н. Е. М. Белюловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – 216 с.
16. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и оппортунистических заболеваний у детей и подростков: Методические рекомендации № 41 ДЗМ. – М., 2017. – 65 с.
17. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г.» Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/05/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-za-2018-g.pdf> (дата обращения 23.10.2019 г.).
18. Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А., Синицын М. В. Выявление и диагностика туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и риском перинатального инфицирования ВИЧ // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – 1. – С. 42-49.
19. Carlucci J. G., Blevins Peratikos M., Kipp A. M., Lindegren M. L., Du Q. T., Renner L., Reubenson G., Ssali J., Yotebieng M., Mandalakas A. M., Davies M. A., Ballif M., Fenner L., Pettit A. C.; International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Network. Tuberculosis treatment outcomes among HIV/TB-coinfected children in the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Network // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2017. – Vol. 75, № 2. – P. 156-163.
20. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I. et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1563-1576.
21. Scott L., da Silva P., Boehme C. C., Stevens W., Gilpin C. M. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections – tuberculosis // Curr. Opin. HIV AIDS. 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 129-138.
22. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky, P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // Eur. Respir. J. – 2015. – № 46 (S59). – PA4524.
23. Venturini E., Turkova A., Chiappini E., Galli L., de Martino M., Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. S5.
24. Weld E. D., Dooley K. E. State-of-the-Art Review of HIV-TB Coinfection in Special Populations // Clin. Pharmacol. Ther. – 2018. – Vol. 104, № 6. – P. 1098-1109.
12. Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu i VICH-infektsii v Rossiyskoy Federatsii*. [Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in the Russian Federation]. https://mednet.ru/images/stories/files/nechaeva_epidsituaciya_tb_i_vich_2017.pdf (Accessed 25.10.2019).
13. Edict no. 199 by the Russian Ministry of Health dated 05.04.2019 On Approval of Departmental Target Program On Prevention and Control of Socially Important Infectious Diseases. (In Russ.) <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72127892/#review> (Accessed 25.07.2019).
14. *Provedeniye profilaktiki peredachi VICH-infektsii ot materi rebenku: Klinicheskiye rekomendatsii*. [Prevention of mother-to-child transmission of HIV: guidelines]. Ed. by Acad. RAS N.N. Volodin, Moscow, 2015, 37 p.
15. *Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, 2018 g.* [Tuberculosis control in Moscow. Analytical review of tuberculosis statistical rates, 2018]. E.M. Bogorodskaya, V.I. Litvinov, E.M. Belilovsky, eds., Moscow, MNPTsBT Publ., 2019, 216 p.
16. *Rekomendatsii po lecheniyu VICH-infektsii i opportunisticheskikh zabolevaniy u detey i podrostkov. Metodicheskiye rekomendatsii № 41 DZM*. [Guidelines on treatment of HIV infection and opportunistic diseases in children and adolescents. Guidelines no. 41 of Moscow Health Department]. Moscow, 2017, 65 p.
17. *Spravka VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g.* [Report on HIV infection in the Russian Federation in 2018]. Federalny Nauchno-Metodicheskiy Tsentr Po Profilaktike I Borbe So SPIDom FBUN Tsentralnogo NII Epidemiologii Rospotrebnadzora Publ., <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/05/VICH-infektsiya-v-Rossiiskoj-Federatsii-za-2018-g.pdf> (Accessed 23.10.2019).
18. Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Sinitsyn M.V. Detection and diagnosis of tuberculosis in children with HIV infection and the risk of perinatal HIV infection. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, 1, pp. 42-49. (In Russ.)
19. Carlucci J.G., Blevins Peratikos M., Kipp A.M., Lindegren M.L., Du Q.T., Renner L., Reubenson G., Ssali J., Yotebieng M., Mandalakas A.M., Davies M.A., Ballif M., Fenner L., Pettit A.C.; International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Network. Tuberculosis treatment outcomes among HIV/TB-coinfected children in the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Network. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2017, vol. 75, no. 2, pp. 156-163.
20. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I. et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 6, pp. 1563-1576.
21. Scott L., da Silva P., Boehme C.C., Stevens W., Gilpin C.M. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections – tuberculosis. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. 129-138.
22. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky, P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46 (S59), PA4524.
23. Venturini E., Turkova A., Chiappini E., Galli L., de Martino M., Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14, suppl. 1, pp. S5.
24. Weld E.D., Dooley K.E. State-of-the-Art Review of HIV-TB Coinfection in Special Populations. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2018, vol. 104, no. 6, pp. 1098-1109.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шамуратова Луиза Фазыловна

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
заведующая отделением организации
фтизиопедиатрической помощи
организационно-методического отдела по организации
и контролю проведения противотуберкулезных
мероприятий.
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-09-60.
E-mail: ShamuratovaLF@zdrav.mos.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Luiza F. Shamuratova

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
Head of Department for Organization
of Phthisiopediatric Care, Organizational
and Methodological Unit for Organization and Monitoring
of Anti-Tuberculosis Measures.
10, Stromynka St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-09-60.
Email: ShamuratovaLF@zdrav.mos.ru

Севостьянова Татьяна Александровна

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
доктор медицинских наук, заведующая детским
консультативно-диагностическим отделением.
107014, Москва, ул. Барболина, д. 3, к. 10.
Тел.: 8 (499) 268-27-41.
E-mail: sewata@yandex.ru

Московский городской Центр профилактики и борьбы
со СПИДом ДЗМ,
105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, к. 5.
Тел.: 8 (495) 365-56-65.

Мазус Алексей Израилевич

доктор медицинских наук, руководитель.
E-mail: MazusAI@zdrav.mos.ru

Цыганова Елена Валерьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая научно-клиническим отделом.
E-mail: TsyganovaElena@yandex.ru

Серебряков Егор Михайлович

заведующий организационно-методическим отделом.
Тел.: 8 (495) 365-21-52.
E-mail: s.em83@yandex.ru

Денисова Елена Анатольевна

врач-инфекционист
организационно-методического отдела
E-mail: dr.elena.denisova@gmail.ru

Tatiana A. Sevostyanova

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control,
Doctor of Medical Sciences, Head of Pediatric Consulting
Diagnostic Department.
Build. 10, 3, Barbolina St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-27-41.
Email: sewata@yandex.ru

Moscow City Center for AIDS Prevention and Control,
15, Build. 5, 8 Sokolinaya Gora St., Moscow, 105275.
Phone: +7 (495) 365-56-65.

Aleksey I. Mazus

Doctor of Medical Sciences, Head.
Email: MazusAI@zdrav.mos.ru

Elena V. Tsyganova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department.
Email: TsyganovaElena@yandex.ru

Egor M. Serebryakov

Head of Statistics and Reporting Department.
Phone: +7 (495) 365-21-52.
E-mail: s.em83@yandex.ru

Elena A. Denisova

Infectious Diseases Specialist of Statistics and Reporting
Department.
Email: dr.elena.denisova@gmail.ru

Поступила 28.04.2020

Submitted as of 28.04.2020



Отдаленные результаты лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации

О. Ю. АСКАЛОНОВА¹, Е. А. ЦЕЙМАХ², А. В. ЛЕВИН³, П. Е. ЗИМОНИН¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Барнаул, РФ

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул, РФ

³Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить отдаленные результаты комплексного лечения с применением клапанной бронхоблокации у больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 97 больных с хронически текущим деструктивным туберкулезом легких с распространенностью не более одной доли легкого. Клапанная бронхоблокация (КББ+) применялась у 42 пациентов, у 55 пациентов не использовалась (КББ-). Кроме противотуберкулезной химиотерапии, при лечении всех пациентов применялся искусственный пневмоперитонеум.

Результаты. Отдаленные результаты лечения прослежены у 83 пациентов: у 38 из группы «КББ+» и у 45 из группы «КББ-». Клиническое излечение достигнуто у 28/38 (66,7%) пациентов в группе «КББ+» и у 16/45 (29,1%) в группе «КББ-», $p < 0,01$. Летальный исход от туберкулеза зарегистрирован у 2 (4,8%) пациентов в группе «КББ+» и у 10 (18,1%) больных в группе «КББ-», $p < 0,03$.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, клапанная бронхоблокация, отдаленные результаты лечения

Для цитирования: Аскалонова О. Ю., Цеймах Е. А., Левин А. В., Зимонин П. Е. Отдаленные результаты лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 29-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33>

Postponed treatment outcomes in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block

O. YU. ASKALONOVA¹, E. A. TSEYMAKH², A. V. LEVIN³, P. E. ZIMONIN¹

¹Altai Regional TB Dispensary, Barnaul, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

³All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate postponed outcomes of comprehensive treatment with use of valve bronchial block in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis.

Subjects and methods. Treatment outcomes of 97 patients suffering from chronic destructive pulmonary tuberculosis with lesions within one lobe were analyzed. Valve bronchial block (VBB+) was used in 42 patients, and it was not used in 55 patients (VBB-). In addition to anti-tuberculosis chemotherapy, artificial pneumoperitoneum was used in all patients as a part of the treatment.

Results. Postpones treatment outcomes were followed in 83 patients: in 38 from the Group VBB+ and in 45 from Group VBB-. Clinical cure was achieved in 28/38 (66.7%) patients in Group VBB+ and in 16/45 (29.1%) in Group VBB-, $p < 0.01$. A lethal outcome was registered in 2 (4.8%) patients in Group VBB+ and 10 (18.1%) in Group VBB-, $p < 0.03$.

Key words: destructive pulmonary tuberculosis, valve bronchial block, postponed treatment outcomes

For citations: Askalonova O.Yu., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Postponed treatment outcomes in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 29-33. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33>

Для корреспонденции:

Аскалонова Олеся Юрьевна
E-mail: askalonova_o@mail.ru

Correspondence:

Olesya Yu. Askalonova
Email: askalonova_o@mail.ru

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких – хроническая форма, характеризующаяся прогрессирующим течением, эпидемически опасная из-за постоянного бактериовыделения [5, 9, 19]. Несмотря на снижение доли фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) среди впервые выявленных больных туберкулезом по Российской Федерации с 2009 по 2014 г. с 2,1% до 1,4 на 100 тыс. населения, в некоторых регионах России данный показатель дости-

гал 7,3% [14]. Большинство больных ФКТ имеют сопутствующие заболевания и высокую частоту побочных реакций на противотуберкулезные препараты, что является препятствием в назначении адекватной химиотерапии [16].

Обоснованным и целесообразным у больных с ФКТ является применение коллапсотерапевтических немедикаментозных методов лечения, что позволяет улучшить репаративные процессы,

ликвидировать деструктивные изменения, прекратить бактериовыделение и приводит к регрессии туберкулезного воспаления в пораженном легком [8, 18, 20]. Коллапсотерапевтические методы лечения могут активно использоваться и на фоне применения новых противотуберкулезных препаратов, таких как бедаквилин [2, 12, 13]. В течение последнего десятилетия эффективно применяется метод клапанной бронхоблокации при лечении инфильтративного туберкулеза легких [7, 11, 17]. Имеется ряд сообщений об успешном применении метода клапанной бронхоблокации для лечения ФКТ легких [4, 5, 10]. Однако большинство работ посвящено оценке непосредственных результатов лечения.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты комплексного лечения с применением клапанной бронхоблокации у больных ограниченным ФКТ легких.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 97 больных (67 мужчин и 30 женщин) ограниченным ФКТ легких в фазе инфильтрации и обсеменения, проходивших лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер» с 2008 по 2016 г. Ограниченным мы считаем ФКТ легких с локализацией каверн в одной доле одного легкого. Всем больным проведено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте и оценка массивности бактериовыделения осуществлялись люминесцентной микроскопией, посевом на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и на жидкие питательные среды с применением автоматизированных систем (Bactec MGIT 960).

Установка эндобронхиального клапана (ЭК) производилась при фиброbronхоскопии под местной анестезией. Использовались ЭК фирмы «Медланг», Россия, имеющие размерный ряд, размер ЭК подбирался для блокируемого бронха (долевой, сегментарный, субсегментарный) из расчета, что должен превышать в 1,2-1,5 раза диаметр этого бронха.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007, Statistica 10.0. Статистическую значимость различий (*p*) определяли с помощью точного теста Фишера, χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при *p* < 0,05 [6].

Согласно тому, использовалась ли КББ в лечении, все пациенты были распределены в две группы: в основную группу (ОГ) включено 42 пациента, у которых применялась КББ, в группу сравнения (ГС) – 55 пациентов, у которых КББ не использовалась. Противотуберкулезная химиотерапия осуществлялась у всех пациентов согласно лекарственной устойчивости возбудителя и по схемам федеральных рекомендаций. Дополнительно к химиотерапии в обеих группах применялся искусственный пневмоперитонеум (ИПП).

Возраст пациентов колебался от 18 до 65 лет. Все пациенты были бактериовыделителями с лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ. Множественная лекарственная устойчивость МБТ в ОГ наблюдалась у 30/42 (71,4%), а в ГС – у 37/55 (67,3%) пациентов (*p* = 0,66; χ^2), широкая лекарственная устойчивость МБТ встречалась у 5 (12,0%) и у 4 (7,3%) соответственно (*p* = 0,33; ТТФ). У остальных пациентов была поли- [4 (9,5%) в ОГ и 6 (10,9%) в ГС (*p* = 0,047; ТТФ)] и монорезистентность [3 (7,1%) в ОГ и 8 (14,5%) в ГС (*p* = 0,07; ТТФ)] МБТ. Туберкулезные изменения локализовались в правом легком у 23/42 (54,8%) пациентов ОГ и у 28/55 (50,9%) пациентов ГС, в левом легком – у 19/42 (45,2%) и 27/55 (49,1%) больных соответственно. Бронхогенная диссеминация отмечалась у всех больных обеих групп. Рентгенологический синдром фиброзной полости (каверны) оценивался согласно классификации по большему диаметру, предложенной Д. Д. Асеевым [1]: мелкие (менее 2 см), средние (2-4 см), большие (более 4 до 7 см). У 51/97 (52,6%) пациента в обеих группах размеры фиброзных каверн в легких варьировали от средних до больших. Поликавернозное поражение (сочетание мелких и средних каверн, средних и больших) отмечено у 46/97 (47,4%) больных (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных обеих групп по размерам каверн

Table 1. Distribution of patients from both groups as per cavity size

Размер каверн	ОГ (n = 42)		ГС (n = 55)		p*	Обе группы (n = 97)	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Одиночные каверны в одной доле							
2-4 см	13	30,9	15	27,3	0,6919	28	28,9
Более 4-7 см	10	23,8	13	23,6	0,9841	23	23,7
Множественные каверны в одной доле							
Сочетание до 2 см и 2-4 см	9	21,4	10	18,2	0,6897	19	19,6
Сочетание от 2-4 см более 4-7 см	10	23,8	17	30,9	0,4395	27	27,8

Примечание: * – χ^2 Пирсона

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и распространенности туберкулезного процесса, сопутствующей патологии, осложнениям туберкулеза легких. Средняя длительность КББ в ОГ составила $387,5 \pm 18,6$ дня (от 8 до 16 мес.). Длительность курса химиотерапии варьировала от 295 до 715 дней (от 10 до 24 мес.) в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя: в ОГ – в среднем $481,6 \pm 18,3$ дня, в ГС – $493,9 \pm 17,3$ ($p > 0,5$). Длительность поддержания лечебного пневмоперитонеума составила в ОГ $305,3 \pm 28,4$ дня, в ГС – $264,5 \pm 21,2$ дня ($p > 0,5$) и варьировала от 6 до 16 мес. ($p > 0,5$).

Результаты исследования

Эффективность отдаленных результатов лечения оценивали однократно в срок от полутора до трех с

половиной лет после завершения коллапсотерапии – в ОГ по тому, что произошло позднее – удаление ЭК или роспуск ИПП, в ГС – по роспуску ИПП. Оценку отдаленных результатов комплексного лечения туберкулеза у пациентов обеих групп проводили по критериям: клиническое излечение, рецидив, прогрессирование туберкулеза, летальный исход от туберкулеза [3, 10, 15]. Отдаленные результаты удалось проследить у 83/97 (85,6%) пациентов: у 38/42 (90,5%) в ОГ и у 45/55 (81,8%) в ГС.

Клиническое излечение наступило у 44/83 (45,4%) пациентов: у 28/45 (66,7%) пациентов ОГ и у 15/38 (27,3%) пациентов ГС ($p = 0,0005$, χ^2) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в ОГ показатели были лучше, чем в ГС, а по таким показателям, как «клиническое излечение с малыми посттуберкулезными изменениями», «клиническое излечение с большими

Таблица 2. Отдаленные результаты комплексного лечения в группах пациентов

Table 2. Postpones outcomes of comprehensive treatment in the groups of patients

Исход лечения	Известны исходы				p
	ОГ (n = 38)		ГС (n = 45)		
	абс.	%	абс.	%	
Клиническое излечение	28	66,7	16	29,1	0,01*
Клиническое излечение с малыми посттуберкулезными изменениями	10	23,8	6	10,9	0,1124**
Клиническое излечение с большими посттуберкулезными изменениями	18	42,9	9	16,4	0,0080*
Рецидив	5	11,9	11	20,0	0,2167**
Прогрессирование	3	7,1	9	16,4	0,1454**
Летальный исход вследствие туберкулеза	2	4,8	10	18,1	0,0274**

Примечание: * – χ^2 Пирсона, ** – ТТФ

посттуберкулезными изменениями», «летальный исход», достигнута статистическая значимость различий. Конечно, эти данные получены с довольно серьезными ограничениями: не удалось узнать отдаленные результаты лечения у 4 пациентов ОГ и у 10 пациентов ГС, хотя все они завершили курс химиотерапии, но у всех имелись эпизоды нарушения режима приема противотуберкулезных препаратов.

Заключение

Отдаленные результаты лечения прослежены у 83 пациентов с ФКТ распространенностью не бо-

лее одной доли легкого: у 38 из них в комплексном лечении использовалась химиотерапия, КББ и ИПП, у 45 больных – только химиотерапия и ИПП. Статистически значимые различия между исследуемыми группами отмечены по критериям «клиническое излечение» и «летальные исходы от туберкулеза». Клиническое излечение достигнуто у 28/38 (66,7%) пациентов в группе, где использовалась КББ, и у 16/45 (29,1%) в группе без использования КББ, $p < 0,01$. Летальный исход от туберкулеза зарегистрирован у 2/38 (4,8%) пациентов и у 10/45 (18,1%) больных ($p < 0,03$) по группам соответственно.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеев Д. Д. Больные туберкулезом легких с большими и гигантскими кавернами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1952. – 15 с.

REFERENCES

1. Aseev D.D. Bolnyye tuberkulezom legkikh s bolshimi i gigantskimi kavernami. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculosis patients with large and giant cavities. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 1952, 15 p.

2. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением беклаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
3. Критерии клинического излечения и оценка результатов комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания: Метод. рекомендации / М-во здравоохранения РСФСР [сост. В. С. Гавриленко]. – М.: Моск. НИИ туберкулеза. – 1990. – 20 с.
4. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е., Самуйленков А. М., Николаева О. Б., Евдокимов С. Н. Случай успешного применения клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больного фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2008. – Т. 85, № 3. – С. 35-38.
5. Ловачева О. В., Сивокозов И. В., Эргешов А. Э., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р. Использование клапанного бронхоблокатора в комплексном лечении пациентки с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2008. – Т. 85, № 10. – С. 58-61.
6. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
7. Николаева О. Б. Коллапсотерапевтические методы в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада с лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2012. – 23 с.
8. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Кобулашвили М. Г., Садовникова С. С., Амансахедов Р. Б. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких у подростков // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 53-58.
9. Перельман М. И. Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 506 с.
10. Попова Л. А., Шергина Е. А., Багдасарян Т. Р., Черных Н. А., Сидорова Н. Ф., Ловачева О. В. Динамика вентиляционной и газообменной функций легких при эффективной эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 35-44.
11. Склюев С. В. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных неэффективно леченным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и обсеменения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2012. – 22 с.
12. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения беклаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.
13. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Беклаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
14. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 314 с.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. – М., 2015. – 68 с.
16. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1. – № 4. – С. 50-56.
17. Ячичников В. П., Цеймах Е. А. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких в условиях пенитенциарных учреждений // Врач – аспирант. – 2010. – № 5. – С. 101-104.
18. Яковлева Л. П. Эффективность озонотерапии и искусственного пневмоперитонеума в лечении больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы туберкулезных возбудителей // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 11. – С. 38-42.
19. Baussano I., Williams B. G., Nunn P., Beggiato M., Fedeli U., Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review // Plos Med. – 2010. – Vol. 7, № 12. – e1000381. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>.
20. Weissberg D. Late complications of collapse therapy for pulmonary tuberculosis // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 847-851.
2. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
3. *Kriterii klinicheskogo izlecheniya i otsenka rezultatov kompleksnogo lecheniya bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: metod. rekomendatsii*. [Criteria for clinical cure and assessment of outcomes of complex treatment of respiratory tuberculosis patients. Guidelines]. M-vo Zdravookhraneniya RSFSR Publ., Compiled by V.S. Gavrilenko, Moscow, Moscow Tuberculosis Research Institute, 1990, 20 p.
4. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E., Samuylenkov A.M., Nikolaeva O.B., Evdokimov S.N. A clinical case of successful valve bronchial block in the complex treatment of fibrous cavernous tuberculosis with multiple drug resistance. *Probl. Tub.*, 2008, vol. 85, no. 3, pp. 35-38. (In Russ.)
5. Lovacheva O.V., Sivokozov I.V., Ergeshov A.E., Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R. Implantation of valve bronchial block within complex treatment of the female patient with disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2008, vol. 85, no. 10, pp. 58-61. (In Russ.)
6. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
7. Nikolaeva O.B. *Kollapsoterapevticheskie metody v kompleksnom lechenii bolnykh infiltrativnym tuberkulezom legkikh v faze raspada s lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. Avtoref. dis. kand. med. nauk. [Collapse therapy in the treatment of infiltrate destructive pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistant mycobacteria. Synopsis of Cand. Diss.]. Barnaul, 2012, 23 p.
8. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Kobulashvili M.G., Sadovnikova S.S., Amansakhedov R.B. Artificial pneumothorax in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 1, pp. 53-58. (In Russ.)
9. Perelman M.I. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthisiology. National guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 506 p.
10. Popova L.A., Shergina E.A., Bagdasaryan T.R., Chernykh N.A., Sidorova N.F., Lovacheva O.V. Changes in ventilatory and gas exchange pulmonary functions when endobronchial valve block is effectively implanted to those with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 35-44. (In Russ.)
11. Sklyuev S.V. *Primeneniye endobronkhialnogo klapana v kompleksnom lechenii bolnykh neeffektivno lechenym infiltrativnym tuberkulezom legkikh v faze raspada i obsemeneniya*. Avtoref. dis. kand. med. nauk. [The use of an endobronchial valve in the complex treatment of patients with ineffectively treated infiltrative pulmonary tuberculosis in the phase of disintegration and seeding. Synopsis of Cand. Diss.]. Barnaul, 2012, 22 p.
12. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
13. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
14. *Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 314 p.
15. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd Edition. Moscow, 2015, 68 p.
16. Shilova M.V. Tuberculosis situation in the Russian Federation and factors constraining its further improvement. *Meditsinsky Alfavit*, 2014, vol. 1, no. 4, pp. 50-56. (In Russ.)
17. Yaichnikov V.P., Tseymakh E.A. Use of endobronchial valve block in the comprehensive treatment of infiltrative destructive pulmonary tuberculosis patients staying in the penitentiary system. *Vrach – Aspirant*, 2010, no. 5, pp. 101-104. (In Russ.)
18. Yakovleva L.P. The effectiveness of ozone therapy and artificial pneumoperitoneum in the treatment of patients with drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 11, pp. 38-42. (In Russ.)
19. Baussano I., Williams B. G., Nunn P., Beggiato M., Fedeli U., Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *Plos Med.*, 2010, vol. 7, no. 12, e1000381. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000381>.
20. Weissberg D. Late complications of collapse therapy for pulmonary tuberculosis. *Chest*, 2001, vol. 120, pp. 847-851.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер»,
656045, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт,
д. 110.

Аскалонова Олеся Юрьевна

врач-фтизиатр легочно-туберкулезного отделения № 4.
Тел.: +7 (3832) 68-82-62.
E-mail: askalonova_o@mail.ru

Зимонин Павел Евгеньевич

кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист.
E-mail: pzim@mail.ru

Цеймах Евгений Александрович

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой общей хирургии, топографической
и хирургической анатомии.
656001, Алтайский край, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 24-48-73.
E-mail: yea220257@mail.ru

Левин Арнольд Вольфович

Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»,
доктор медицинских наук, профессор,
научный консультант президента РФ.
656045, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт,
д. 71А, корп. 2.
E-mail: levin@medlung.org

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai Regional TB Dispensary,
110, Zmeinogorsky Tr.,
Barnaul,
Altraï Kray, 656045.

Olesya Yu. Askalonova

Phthisiologist of Pulmonary Tuberculosis Department no. 4.
Phone: +7 (3832) 68-82-62.
Email: askalonova_o@mail.ru

Pavel E. Zimonin

Candidate of Medical Sciences, Endoscopist.
Email: pzim@mail.ru

Evgeny A. Tseymakh

Altai State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of General Surgery,
Regional and Surgical Anatomy Department.
40, Lenin Ave.,
Barnaul, Altraï Kray, 656001.
Phone: +7 (3852) 24-48-73.
Email: yea220257@mail.ru

Arnold V. Levin

All-Russia Non-Commercial Organization
of the Russian Society of Phthisiologists,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Scientific Consultant of RSP President.
Build. 2, 71A, Zmeinogorsky Tr.,
Barnaul, Altraï Kray, 656045.
Email: levin@medlung.org

Поступила 28.01.2020

Submitted as of 28.01.2020



Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом

В. А. АКСЕНОВА, Н. И. КЛЕВНО, А. В. КАЗАКОВ, Е. Б. КОВАЛЕВСКАЯ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние коротких режимов химиотерапии на результаты лечения детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Материалы и методы. В течение 2017-2019 гг. пролечен 31 ребенок в возрасте 3-17 лет короткими курсами химиотерапии – 12-15 мес. В исследование включены дети обоего пола с впервые выявленным легочным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) или риском МЛУ, с отсутствием в анамнезе указаний на прием противотуберкулезных препаратов резервного ряда, без тяжелых сопутствующих заболеваний. Перед назначением лечения всем детям, помимо общеклинического и лабораторного обследования, проведена компьютерная томография легких.

Результаты. Схему химиотерапии для каждого ребенка составляли из 4-6 препаратов персонально с учетом устойчивости МБТ собственной или у предполагаемого источника заражения. Во всех случаях в комбинацию препаратов включали фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин). Часто назначали амикацин (67,7%), аминосалициловую кислоту (80,6%) и протионамид (74,2%). Получали пирразинамид 54,8% детей, циклосерин – 48,4%. Учитывая ограниченные процессы, линезолид получали лишь 16,1% детей и 9,7% – бекваклин. Основной курс химиотерапии составил $13,2 \pm 0,5$ мес. (от 12 до 15 мес. в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса). Длительность фазы интенсивной терапии составила в среднем $4,8 \pm 0,3$ мес. Нежелательные реакции на препараты, потребовавшие их отмены, имели место у 2 ($6,5 \pm 4,4\%$) из 31 ребенка.

Заключение. Данные исследования показали удовлетворительную переносимость и хорошую эффективность подобранных схем лечения туберкулеза с МЛУ МБТ при коротких курсах. Рецидива туберкулеза ни в одном случае не отмечено.

Ключевые слова: туберкулез у детей с МЛУ МБТ, химиотерапия, короткие курсы

Для цитирования: Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Ковалевская Е. Б. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-34-39>

Short course chemotherapy in children suffering from drug resistant tuberculosis

V. A. AKSENOVA, N. I. KLEVNO, A. V. KAZAKOV, E. B. KOVALEVSKAYA

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

ABSTRACT

The objective: to study the effect of short course chemotherapy regimens on treatment outcomes in children with drug resistant tuberculosis.

Subjects and methods. In 2017-2019, 31 children at the age from 3 to 17 years old, received short course chemotherapy which lasted for 12-15 months. Children of both genders were enrolled in the study, they all were new pulmonary tuberculosis cases with multiple drug resistance or at risk of MDR, with no history of previous treatment with reserve anti-tuberculosis drugs, and without severe concomitant diseases. Before the treatment was prescribed, all children underwent lung computed tomography additionally to general clinical and laboratory tests.

Results. The chemotherapy regimen for each child consisted of 4-6 drugs selected individually with the consideration of resistance pattern of the child or suspected index case. In all cases, the combination of drugs included fluoroquinolones (levofloxacin or moxifloxacin). Amikacin (67.7%), aminosalicylic acid (80.6%) and prothionamide (74.2%) were frequently prescribed. 54.8% of children received pyrazinamide and 48.4% – cycloserine. Given the limited lesions, only 16.1% of children received linezolid and 9.7% of children received bedaquiline. The main chemotherapy course made 13.2 ± 0.5 months (from 12 to 15 months depending on the form of tuberculosis and changes during treatment). The duration of the intensive phase made 4.8 ± 0.3 on the average. 2 ($6.5 \pm 4.4\%$) of 31 children developed adverse events requiring the cancellation of the drugs causing them.

Conclusion. This study has demonstrated satisfactory tolerability and good efficacy of these short course regimens for treatment of multiple drug resistant tuberculosis. No relapses of tuberculosis were reported.

Key words: MDR tuberculosis in children, chemotherapy, short course

For citations: Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kovalevskaya E.B. Short course chemotherapy in children suffering from drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 34-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-34-39>

Для корреспонденции:

Аксенова Валентина Александровна
E-mail: va.aksenova@mail.ru

Correspondence:

Valentina A. Aksenova
Email: va.aksenova@mail.ru

В настоящее время продолжается положительная динамика эпидемической ситуации по туберкулезу у детей, проявляющаяся в снижении заболеваемости, распространенности и смертности, уменьшении частоты тяжелых форм заболевания.

Несмотря на то что среди детей и подростков 0-17 лет, больных туберкулезом, невелика частота

бактериовыделения (в возрасте 0-14 лет – 5-6%, 15-17 лет – около 30%), среди бактериовыделителей частота обнаружения штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) достаточно высока: 30,9% – у детей 0-14 лет и 39,9% – у подростков 15-17 лет [2].

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей (независимо от установленной МЛУ МБТ или риска наличия МЛУ МБТ) сопряжено с определенными трудностями, включая возрастные ограничения в применении препаратов резервного ряда, необходимость непрерывного приема лекарственных препаратов на протяжении 18-20 мес. [3].

Как выбрать оптимальный режим химиотерапии для детей с МЛУ-туберкулезом? Немногочисленные опубликованные обзоры по эффективности химиотерапии с использованием препаратов резервного ряда и ее безопасности при длительном применении не дают однозначного ответа на этот вопрос [5].

В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в Руководство по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза были внесены некоторые коррективы в стандарты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у взрослых и детей [4]. Основные изменения касались перегруппировки препаратов второго (резервного) ряда, рекомендаций по применению и изучению эффективности более коротких схем лечения МЛУ-туберкулеза, в том числе бедаквилинсодержащих.

Интерес к сокращению продолжительности лечения МЛУ-туберкулеза в последние годы привел к появлению ряда инициатив по применению коротких режимов химиотерапии в условиях клинических испытаний [6, 9, 10]. К концу 2017 г. 62 страны сообщили о внедрении короткого режима лечения МЛУ-туберкулеза; уже в 2017 г. было зарегистрировано около 10 тыс. пациентов, начавших лечение по коротким режимам. К сожалению, дети были практически исключены из числа участников исследований, лишь в одно из них включено 78 пациентов в возрасте до 18 лет [8].

Основываясь на самых последних фактических данных, в 2019 г. было опубликовано сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза [7], предписывающее использовать эти рекомендации для разработки национальных программ в сфере лечения и ухода за пациентами с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Новые рекомендации свидетельствуют о важной тенденции отхода от предыдущих принципов лечения. Приоритетными и предпочтительными для большинства пациентов должны стать режимы с пероральным приемом препаратов (инъекционные препараты более не входят в число рекомендуемых при длительных схемах лечения МЛУ-туберкулеза), также рекомендован короткий режим лечения МЛУ-туберкулеза продолжительностью 9-12 мес. с соблюдением определенных условий. В настоящем руководстве препараты, признанные высокоэффективными и настоятельно рекомендованные для включения во все режимы химиотерапии МЛУ-туберкулеза, выделены в группу А, включающую левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид. Группу В составили препараты клофазимин (не зарегистрированный в РФ), циклосерин/тери-

зидон, которые условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора. В группу С включены все другие препараты, которые могут быть использованы, когда режим не удается составить из препаратов группы А и В (этамбутол, пиразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин, этионамид/протионамид, парааминосалициловая кислота).

По мнению экспертов ВОЗ, большинство препаратов, используемых при лечении МЛУ-туберкулеза, являются частью режимов химиотерапии как у взрослых, так и у детей, в том числе бедаквилин рекомендован к применению у детей в возрасте от 6 лет [7].

Необходимо отметить, что у детей в структуре заболеваемости основной клинической формой туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), что предполагает ограниченность специфического процесса без выраженных клинических и рентгенологических признаков. В этих случаях при установленной или предполагаемой лекарственной устойчивости возбудителя (контакт с больным МЛУ-туберкулезом) вряд ли могут быть оправданы длительные режимы химиотерапии (18-20 мес.). Новое сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза содержит рекомендации по применению коротких режимов химиотерапии при ограниченных легочных процессах продолжительностью 9-12 мес. [7].

Группа разработчиков рекомендаций ВОЗ считает, что нет веских биологических оснований полагать, что короткие режимы являются менее эффективными или хуже переносимыми у детей, чем у взрослых.

При этом очевидно, необходимы дополнительные данные по изучению переносимости препаратов группы А и эффективности коротких курсов химиотерапии у детей.

Цель исследования: изучить влияние коротких режимов химиотерапии на результаты лечения детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Материалы и методы

Проведено открытое несравнительное исследование для оценки переносимости и эффективности коротких курсов химиотерапии детей в возрасте от 3 до 18 лет с подтвержденным или вероятным легочным МЛУ-туберкулезом.

Исследование выполнено на базе детско-подросткового отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в рамках клинической апробации «Метода совершенствования лечения детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, идентификационный № 1-4, 2017-2019 гг.).

Включены в клиническую апробацию дети и подростки обоего пола в возрасте от 3 до 17 лет (включительно) с впервые выявленным ограниченным легочным туберкулезом, соответствующие следующим критериям:

- установленная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину (HR), или только к рифампицину (R), или с риском МЛУ-ТБ (из контакта с больным МЛУ-туберкулезом);
- отсутствие в анамнезе приема противотуберкулезных препаратов резервного ряда или прием не более 30 дней;
- отрицательный результат на антитела к ВИЧ в крови, полученный не более чем за 3 мес. до начала исследования;
- отсутствие внелегочного туберкулеза;
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет в стадии декомпенсации, эпилепсия).

Перед включением в исследование пациенты и/или их родители (законные представители) подписывали форму информированного согласия, где указывались цель, задачи и план клинической апробации.

Схему химиотерапии составляли с учетом устойчивости и чувствительности МБТ, полученных у пациента, а при отсутствии МБТ по данным предполагаемого источника инфекции в соответствии с приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 длительность курса химиотерапии составляла 12-15 мес. в зависимости от клинической формы туберкулеза, фазы процесса, динамики на фоне лечения, переносимости лекарственных препаратов.

Перед назначением лечения всем детям, помимо общеклинического обследования, проведены тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

На протяжении исследования осуществлялся мониторинг, оценивались: сначала эффективность курса химиотерапии (сроки прекращения бактериовыделения, клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика), затем в течение 2 лет после завершения основного курса – выраженность посттуберкулезных изменений, возникновение рецидивов. Безопасность схемы химиотерапии оценивали по доле нежелательных реакций (НР) на прием противотуберкулезных препаратов (не более 10% больных с НР, повлекшими за собой отмену препаратов).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения и вычислением ошибки.

Результаты исследования

В исследование включен 31 ребенок от 3 до 17 лет, средний возраст составил $7,31 \pm 4,5$ года, медиана возраста – 5,5 года; соотношение девочек и мальчиков было примерно равным (48,4 и 51,6% соответственно).

Все пациенты были с малыми и ограниченными процессами. Из 25 пациентов 3-12 лет туберкулез ВГЛУ диагностирован у 17/31 ($54,8 \pm 8,9\%$), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – у 8/31 ($25,8 \pm 7,9\%$), из 6 детей 13 лет и старше был очаговый туберкулез у 2/31 ($6,5 \pm 4,4\%$) и ограниченный инфильтративный туберкулез у 4/31 ($12,9 \pm 6,0\%$).

Туберкулез ВГЛУ был односторонним у 10 (58,8%) из 17 пациентов, единичные очаги отсева диагностированы у 12 (70,6%) из 17 больных. ПТК у 2 детей протекал с ограниченным экссудативным плевритом. У 9 (36%) из 25 пациентов с первичным туберкулезом зарегистрирована фаза обратного развития – появились отложения кальция в некоторых лимфатических узлах. Дети с очаговым и инфильтративным туберкулезом легких были в возрасте 13-17 лет, фаза распада (ограниченная деструкция легочной ткани) наблюдалась у 2 пациентов.

Все пациенты, вошедшие в исследование в рамках клинической апробации, до выявления заболевания находились в контакте с больными туберкулезом. В группах диспансерного наблюдения у фтизиатра состояли 24/31 (78%) ребенка. Длительность контакта у 17/31 (55%) детей составляла более 2 лет.

У 31 ребенка из контакта был 31 взрослый больной – предполагаемый источник заражения, все они имели туберкулез с HR-устойчивостью, но спектр дополнительной лекарственной устойчивости МБТ был достаточно широк (табл.). У 69% взрослых больных наблюдалась устойчивость МБТ не менее чем к 4 препаратам.

Дополнительная устойчивость МБТ к этамбутолу (E) была в 19/31 ($61,3 \pm 8,7\%$) случаях, к пиразинамиду (Z) – в 13/31 ($41,0 \pm 8,9\%$), к амикацину (Am) и канамицину (Km) – в 6/31 ($19,4 \pm 7,1\%$) и 8/31 ($25,8 \pm 7,9\%$) случаях соответственно, к капреомицину (Cm) – в 1/31 ($3,2 \pm 3,2\%$), к протионамиду/этионамиду (Pto/Eto) – в 5/31 ($16,1 \pm 6,6\%$).

Таблица. Спектр лекарственной устойчивости у взрослых больных туберкулезом (предполагаемого источника)

Table. The drug resistance profiles in adult tuberculosis cases (suspected index cases)

Предполагаемый источник заражения n = 31 (100%)	Число лиц с разным спектром лекарственной устойчивости МБТ, абс. (%)								
	HR/R	HRE	HREZS	HRPto	HRESKm	HRAm	HREZ EtoKm	HRECs	HRKmCm
	2/1 (9,7)	2 (6,5)	10 (32,1)	2 (6,5)	3 (9,7)	6 (19,4)	3 (9,7)	1 (3,2)	1 (3,2)

У 29 детей туберкулез выявлен по иммунодиагностике при обследовании по контакту, лишь у 2/31 ($6,5 \pm 4,4\%$) диагностирован по клиническим симптомам при обращении к врачу. Реакция на пробу с АТР была положительной у всех пациентов, в 27/31 ($87,1 \pm 6,0\%$) случаях имела место гиперчувствительность.

Кислотоустойчивые микобактерии в мокроте при люминесцентной микроскопии обнаружены у 3 подростков. Лишь у 6/31 ($19,4 \pm 7,1\%$) детей определена собственная лекарственная чувствительность МБТ: у 2 – молекулярно-генетическим методом и у 4 – посевом на жидких питательных средах и методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде.

В 3 случаях из 6 устойчивость МБТ к HR сочеталась с устойчивостью к стрептомицину, пиразинамиду или этамбутолу (HRSE/Z), и в остальных 3 случаях дополнительно обнаружена устойчивость к инъекционным препаратам резервного ряда (HRSAmKm, HREZ EtoKm, HRAmKmCm).

При назначении химиотерапии детям из очагов туберкулезной инфекции при отсутствии бактериовыделения и данных о собственной лекарственной устойчивости МБТ учитывали лекарственную устойчивость возбудителя у предполагаемого источника, так как спектр лекарственной устойчивости практически полностью совпадает с таковым у заболевших детей [1].

Большинство детей (25 из 31) получали IV стандартный режим химиотерапии и 6 человек – IV индивидуальный. Назначали 4-6 лекарственных препаратов с учетом лекарственной чувствительности МБТ. В базовую схему химиотерапии 26 детям включили левофлоксацин, 5 – моксифлоксацин. Часто назначали инъекционные препараты: амикацин – 21/31 ($67,7 \pm 8,4\%$) пациенту, канамицин – 3/31 ($9,7 \pm 5,3\%$), капреомицин – 2/31 ($6,5 \pm 4,4\%$) подросткам. С учетом чувствительности МБТ у взрослых больных широко использовали аминосалициловую кислоту (PAS) – у 25 ($80,6 \pm 7,1\%$), протионамид – у 23 ($74,2 \pm 7,9\%$) из 31 ребенка. Получали пиразинамид 17 ($54,8 \pm 8,9\%$) и циклосерин/теризидон 15 ($48,4 \pm 9,0\%$) детей. Редко в схему химиотерапии входил этамбутол (3/31 ($9,7 \pm 5,3\%$) пациента), поскольку к нему была частая устойчивость МБТ у предполагаемого источника. Учитывая ограниченные процессы, линезолид получали лишь 5/31 ($16,1 \pm 6,6\%$) детей и 3/31 ($9,7 \pm 4,4\%$) – бедаквилин.

Основной курс химиотерапии составил $13,2 \pm 0,5$ мес. (от 12 до 15 мес. в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса). Длительность фазы интенсивной терапии составила от 4 до 6 мес., в среднем – $4,8 \pm 0,3$ мес.

На фазе продолжения химиотерапии 27 детей получали 4 препарата, включая левофлоксацин, 4 ребенка с неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов продолжали лечение тремя препаратами.

В целом дети удовлетворительно переносили сформированные схемы химиотерапии. Переносимость оценивали по клиническим признакам неблагополучия (тошнота, слабость, плохой аппетит, рвота) и лабораторным показателям (эозинофилия в периферической крови, повышение уровня АСТ и АЛТ). НР на противотуберкулезные препараты с временной их отменой и последующей заменой отмечены у 2 ($6,5 \pm 4,4\%$) из 31 ребенка, у которых на фоне жалоб показатели трансаминаз превышали исходный уровень нормы в 3 раза и более.

КТ органов грудной клетки с целью мониторинга эффективности выбранной схемы химиотерапии проводили через 2 мес. (60 принятых доз) в интенсивной фазе лечения. Значительная положительная динамика отмечалась у пациентов с инфильтративными процессами в легочной ткани (преимущественно подростки), менее выраженная у детей с первичными формами туберкулеза, что можно объяснить особенностями визуализации ВГЛУ при малых формах. Не отмечено заметной динамики у 5/31 ($16,1 \pm 6,6\%$) детей, но без признаков прогрессирования процесса.

К 2 мес. лечения МБТ при исследовании всеми методами доступного биологического материала не обнаружены ни в одном случае.

К 4-6 мес. лечения (окончание интенсивной фазы химиотерапии) положительная динамика в виде рассасывания и уплотнения инфильтративных и очаговых изменений в легочной ткани, уменьшения в размерах ВГЛУ, нарастания в них кальцинации в отдельных случаях отмечены у 26/31 ($83,9 \pm 6,6\%$) детей. Не выявлена заметная рентгенологическая динамика у 5/31 детей ($16,1 \pm 6,6\%$), что, видимо, связано с изначально стабильным процессом в лимфатических узлах (мелкие кальцинаты) при назначении лечения.

В фазе продолжения химиотерапии КТ-контроль проводили каждые 3-4 мес. (9, 12 и 15 мес. – по окончании основного курса химиотерапии).

У всех детей завершённый курс химиотерапии расценен как эффективный, без выраженных посттуберкулезных изменений в легочной ткани и ВГЛУ.

По прошествии двух лет с момента завершения короткого курса химиотерапии КТ-контроль проведен 25/31 ($80,6 \pm 7,1\%$) детям. Рецидива туберкулеза не зафиксировано ни в одном случае.

Заключение

По результатам проведенной клинической апробации «Метода совершенствования лечения детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» можно утверждать, что короткие курсы химиотерапии (продолжительностью 12-15 мес.) у детей и подростков с ограниченными процессами при установленной или предполагаемой МЛУ возбудителя являются эффективными. Так, наличие

МБТ через 2 мес. лечения не регистрировали ни в одном случае. По окончании фазы интенсивной терапии (4-6 мес.) положительная рентгенологическая динамика отмечена у 27/31 (83,9%) детей. Не было заметной рентгенологической динамики у 5/31 (16,1%) детей, что, видимо, связано с изначально стабильным процессом в лимфатических узлах (мелкие кальцинаты) при назначении лечения. Обострения туберкулезного процесса в ходе

лечения не выявлено ни в одном случае, как и рецидива туберкулеза через 2 года после окончания курса химиотерапии.

Включение в схему химиотерапии фторхинолонов, линезолида и бедаквилина не вызвало серьезных НР. У 2 детей из 31 ($6,5 \pm 4,4\%$) были НР на препараты, потребовавшие их отмечены, когда на фоне жалоб показатели трансаминаз превышали референсный уровень в 3 раза и более.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 1. – С. 16.
2. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 23.
3. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 41 с.
4. Руководство по лечению туберкулеза у детей для национальных программ борьбы с туберкулезом. ВОЗ, 2006. – 51 с. Режим доступа: <https://vokpd.ru/assets/docs/info/ruktubnac.pdf>.
5. Cruz A. T., Garcia-Prats A. J., Furin J., Seddon J. A. Treatment of multidrug resistant tuberculosis infection in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – Vol. 37, № 8. – P. 833.
6. Piubello A., Harouna S. H., Souleymane M. B., Boukary I., Morou S., Daouda M. et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses // *Internat. J. Tub. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1188-1194.
7. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. WHO/2018. – p. 14. Режим доступа: https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/
8. Seddon J. A., Hesselting A. C., Godfrey-Faussett P., Schaaf H. S. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 5. – P. 458-464.
9. Trébucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J. et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries // *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 17-25.
10. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019. – P. 99. Режим доступа: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.

Клевно Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 1, pp. 16. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 23. (In Russ.)
3. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014. 41 p.
4. *Rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza u detey dlya natsionalnykh programm borby s tuberkulezom*. [Guidelines on tuberculosis treatment for national TB control program]. WHO, 2006, 51 p. Available: <https://vokpd.ru/assets/docs/info/ruktubnac.pdf>.
5. Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of multidrug resistant tuberculosis infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 37, no. 8, pp. 833.
6. Piubello A., Harouna S.H., Souleymane M.B., Boukary I., Morou S., Daouda M. et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Internat. J. Tub. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 10, pp. 1188-1194.
7. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. WHO/2018. pp. 14. Available: https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/
8. Seddon J.A., Hesselting A.C., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 5, pp. 458-464.
9. Trébucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J. et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 17-25.
10. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019, pp. 99. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 681-92-36.

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.
Email: n.i.klevno@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая детско-подростковым отделом.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Казаков Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Ковалевская Елена Борисовна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: gulshina.lena@yandex.ru

Valentina A. Aksenova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Aleksey V. Kazakov

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru

Elena B. Kovalevskaya

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: gulshina.lena@yandex.ru

Поступила 15.03.2020

Submitted as of 15.03.2020



Бремя туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе

Б. П. ПИРМАХМАДЗОДА¹, З. Х. ТИЛЛОЕВА¹, Х. С. ШАРИФЗОДА², О. Я. КАБИРОВ³, К. А. ИМОМНАЗАРОВА¹, С. М. ОДИНАЕВА¹

¹Городской центр защиты населения от туберкулеза, г. Душанбе, Республика Таджикистан

²Управление здравоохранения города Душанбе, г. Душанбе, Республика Таджикистан

³Национальная референс-лаборатория, Национальный центр туберкулеза, болезней легких и торакальной хирургии, г. Вахдат, Республика Таджикистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить в г. Душанбе бремя туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), оценить эффективность лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов.

Методы. Проведено когортное ретроспективное исследование результатов обследования и лечения всех пациентов (1 838 человек), зарегистрированных на лечение туберкулеза с 01.06.2016 г. по 25.12.2019 г. в г. Душанбе.

Результаты. Среди новых случаев туберкулеза с МЛУ возбудителя чаще регистрируется при (ВИЧ+)-статусе пациента, чем при (ВИЧ-)-статусе (ОШ 2,3, 95%-ный ДИ 1,1-4,9, $p = 0,03$). Вероятность результата «успешное лечение» туберкулеза у пациентов с (ВИЧ-)-статусом выше, чем с (ВИЧ+)-статусом, как при лекарственно-чувствительном (ОШ 4,7, 95%-ный ДИ 3,1-7,4; $p < 0,000$), так и лекарственно-устойчивом туберкулезе (ОШ 2,5, 95%-ный ДИ 1,1-75,7; $p = 0,03$). Вероятность результата «излечение» туберкулеза среди пациентов с разным ВИЧ-статусом как при лекарственно-устойчивом, так и лекарственно-чувствительном туберкулезе статистически значимо не различалась.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, ВИЧ-статус, лечение

Для цитирования: Пирмахмадзода Б. П., Тиллоева З. Х., Шарифзода Х. С., Кабиров О. Я., Имомназарова К. А., Одинаева С. М. Бремя туберкулеза и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 40-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-40-44>

Burden of tuberculosis and TB/HIV co-infection in Dushanbe

B. P. PIRMAKHMADZODA¹, Z. KH. TILLOEVA¹, KH. S. SHARIFZODA², O. YA. KABIROV³, K. A. IMOMNAZAROVA¹, S. M. ODINAeva¹

¹City Center for Population Protection from Tuberculosis, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

²Dushanbe City Health Administration, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

³National Reference Laboratory, National Center of Tuberculosis, Lung Diseases and Thoracic Surgery, Vakhdat, the Republic of Tajikistan

ABSTRACT

The objective of the study: to determine the burden of tuberculosis with concurrent HIV infection in Dushanbe and the prevalence of multiple drug resistant tuberculosis, to assess the treatment efficacy of drug susceptible and drug resistant tuberculosis depending on the HIV status of patients.

Subjects: A cohort retrospective study was carried out assessing results of examination and treatment of all patients (1,838 people) registered for tuberculosis treatment from 01.06.2016 to 25.12.2019 in Dushanbe.

Results. Among new tuberculosis cases, MDR is more often registered in HIV positive patients versus HIV negative patients (OR 2.3, 95% CI 1.1-4.9, $p = 0.03$). The chances of successful treatment of tuberculosis in HIV negative patients were higher versus HIV positive patients as well as in drug susceptible tuberculosis (OR 4.7, 95% CI 3.1-7.4; $p < 0.000$) versus drug resistant tuberculosis (OR 2.5, 95% CI 1.1-75.7; $p = 0.03$). The chances of tuberculosis cure did not differ statistically significantly among patients with different HIV status for both drug resistant and drug susceptible tuberculosis.

Key words: tuberculosis, drug susceptibility of mycobacterium tuberculosis, HIV status, treatment

For citations: Pirmakhmadzoda B.P., Tilloeva Z.Kh., Sharifzoda Kh.S., Kabirov O.Ya., Imomnazarova K.A., Odinaeva S.M. Burden of tuberculosis and TB/HIV co-infection in Dushanbe. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 40-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-40-44>

Для корреспонденции:

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Correspondence:

Zulfia Kh. Tilloeva
Email: ztilloeva@gmail.com

Информация о сочетанном заболевании туберкулеза и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) важна для планирования и оценки деятельности по профилактике и контролю этих заболеваний [10], так как показатели заболеваемости, смертности, эффективности лечения больных туберкулезом в значительной мере связаны с распространенностью ВИЧ-инфекции [1]. ВИЧ-инфекция и туберкулез могут оказывать разрушительный эффект на мировое сообщество,

экономическое развитие стран и системы здравоохранения [6]. Кроме того, для осуществления рекомендаций Стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации туберкулеза и достижения целевых показателей – снижение смертности от туберкулеза на 90% и заболеваемости на 80% к 2030 г. – изучение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) должно быть направлено на ключевые группы риска

[7, 9]. В Республике Таджикистан в 2009-2013 гг. в структуре новых случаев туберкулеза ВИЧ-позитивные лица составили 0,6-2,1% [4]. В мире в 2015 г. их было 11% (9,1-14,0%): в странах Африканского региона ВОЗ – 31% (25-37%), Европейского региона ВОЗ – 8,4% (7,0-9,9%) [1].

В Республике Таджикистан в 2006 г. показатель смертности от туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), составил 41,4%, в дальнейшем ежегодно увеличиваясь, в 2011 г. этот показатель достиг 71,2%, а затем начал постепенно снижаться и в 2016 г. составил 45% [2].

Город Душанбе является самым крупным административным центром Республики Таджикистан, по данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан, на 1 июля 2019 г. численность постоянного населения города составляла 851,3 тыс. человек, а всего проживало 1,6 млн человек [5].

Цель исследования: определить в г. Душанбе бремя туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и распространенность МЛУ-ТБ, оценить эффективность лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективное исследование. В одну когорту вошли больные туберкулезом с положительным ВИЧ-статусом (ВИЧ+), в другую – больные туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом (ВИЧ-). Все больные обеих когорт зарегистрированы по туберкулезу в период с 01.06.2016 г. по 25.12.2019 г. в г. Душанбе. Для определения результатов лечения, согласно рекомендациям ВОЗ «Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г.», больные каждой когорты разделены на две группы: получавшие лечение по поводу лекарственно-чувствительного туберкулеза и получавшие лечение по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Для ввода, обработки и анализа данных использовалась программа Epi Info, версия 7.2/СДС. Информация о больных получена из учетных форм: журнал регистрации больных туберкулезом (ТБ 03),

карта больного туберкулезом (форма № 233у), извещение о больном туберкулезом (форма 089у).

Результаты исследования

В исследование включено 134 больных туберкулезом (ВИЧ+) и 1 704 больных туберкулезом (ВИЧ-).

Среди больных туберкулезом (ВИЧ+) «новые случаи ТБ» были у 107, из них 64 (59,8%) – с легочным туберкулезом (ЛТБ) и бактериологическим подтверждением, 30 (28%) – с ЛТБ без бактериовыделения, 13 (12,2%) – с внелегочным туберкулезом (ВЛТБ). «Ранее леченные случаи» составили 27 больных туберкулезом (ВИЧ+), из них 17 (63%) – ЛТБ с бактериологическим подтверждением, 4 (14,8) – ЛТБ без бактериовыделения, 6 (22,2%) – ВЛТБ.

Среди больных ТБ (ВИЧ-) «новые случаи ТБ» составили 1 527 человек, из них 757 (49,4%) – ЛТБ с бактериологическим подтверждением, 366 (24%) – ЛТБ без бактериовыделения, 404 (26,6%) – ВЛТБ. «Ранее леченные случаи ТБ» среди больных ТБ (ВИЧ-) составили 177 пациентов, из них 133 (75,2%) – ЛТБ с бактериологическим подтверждением, 25 (14,1%) – ЛТБ без бактериовыделения, 19 (10,7%) – ВЛТБ. Таким образом, бактериологическое подтверждение было получено у 81/115 (70,4%) больного легочным туберкулезом (ВИЧ+) и у 890 /1 281 (69,5%) больных легочным туберкулезом (ВИЧ-).

Результаты исследования микобактерий туберкулеза (МБТ) на лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам первого ряда представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, среди клинических изолятов *M. tuberculosis*, полученных от больных ЛТБ (ВИЧ+), преобладают лекарственно-устойчивые штаммы – 30 (63,9%) из 47, в отличие от клинических изолятов, выделенных от больных ЛТБ (ВИЧ-), 221 (42,2%) из 524. МЛУ МБТ среди больных ЛТБ (ВИЧ+) встречалась чаще, чем среди больных ЛТБ (ВИЧ-) (ОШ 2,4, 95%-ный ДИ 1,3-4,6; $p = 0,01$). Стратификация по истории предшествующего наблюдения показала, что среди «новых случаев» ЛТБ (ВИЧ+) МЛУ МБТ диагностируется также чаще, чем среди ЛТБ (ВИЧ-).

Таблица 1. Результат исследования мокроты на лекарственную чувствительность к ПТП первого ряда

Table 1. Results of sputum drug susceptibility tests for first line anti-tuberculosis drugs

Результат исследования на лекарственную чувствительность к ПТП первого ряда	Новые случаи ЛТБ		Ранее леченные случаи ЛТБ		Всего ЛТБ	
	ВИЧ+	ВИЧ-	ВИЧ+	ВИЧ-	ВИЧ+	ВИЧ-
Всего	38 (92,7)	446 (91,2)	9 (100)	78 (86,7)	47 (94,0)	524 (91,1)
Лекарственная чувствительность	14 (36,8)	273 (61,2)	3 (33,3)	30 (38,5)	17 (36,2)	303 (57,8)
Монорезистентность	5 (13,2)	40 (9,0)	1 (11,1)	8 (10,3)	6 (12,8)	48 (9,2)
Полирезистентность	4 (10,5)	24 (5,4)	0 (0)	4 (5,1)	4 (8,5)	28 (5,3)
МЛУ	15 (39,5)	109 (24,4)	5 (55,6)	36 (46,1)	20 (42,6)	145 (27,7)

Примечание: ЛТБ – легочный туберкулез, ПТП – противотуберкулезные препараты

больных (ОШ 2,4, 95%-ный ДИ 1,2-4,9, $p = 0,03$). Среди «раннее леченых» больных ЛТБ при разном ВИЧ-статусе статистической достоверной разницы не выявлено (ОШ 1,9, 95%-ный ДИ 0,5-8,2, $p = 0,5$).

В табл. 2 представлены результаты лечения больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса пациента и лекарственной устойчивости МБТ. Как видно из табл. 2, успешное лечение лекарствен-

Таблица 2. Результаты лечения ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ у больных с разным ВИЧ-статусом

Table 2. Treatment outcomes of drug susceptible and drug resistant tuberculosis patients with different HIV status

Результаты лечения	ЛЧ-ТБ, n = 1 420				ЛУ-ТБ, n = 266			
	ВИЧ(-)		ВИЧ(+)		ВИЧ(-)		ВИЧ(+)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Успешное лечение	1 288	(90,7)	72	(90,7)	219	(90,7)	19	(90,7)
Излечение	541	(38,1)	33	(38,1)	168	(38,1)	17	(38,1)
Лечение завершено	747	(52,6)	39	(36,5)	51	(18,9)	2	(6,7)
Безуспешное лечение	132	(9,3)	35	(90,7)	47	(90,7)	10	(90,7)
Смерть	56	(4,0)	27	(38,1)	23	(38,1)	6	(38,1)
Потерян для последующего наблюдения	59	(4,2)	5	(4,7)	23	(8,6)	4	(13,3)
Неэффективное лечение	17	(1,2)	3	(2,8)	4	(1,4)	1	(3,3)

Примечание: ЛЧ-ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез; ЛУ-ТБ – лекарственно-устойчивый туберкулез

но-чувствительного туберкулеза среди пациентов (ВИЧ-) достигало 90,7% (излечение 38,1%), а среди (ВИЧ+) – только 67,3% (излечение 30,8%). Доля умерших среди (ВИЧ-) составила 4% (56 случаев), а среди (ВИЧ+) – 25,3% (27 случаев). Сравнение показало, что результат «успешное лечение» лекарственно-чувствительного туберкулеза встречался статистически значимо чаще среди (ВИЧ-) пациентов по сравнению с (ВИЧ+) (ОШ 4,7, 95%-ный ДИ 3,1-74,4, $p < 0,000$). При этом частота результата «излечение» среди пациентов с разным ВИЧ-статусом при лекарственно- чувствительном туберкулезе статистически значимо не различалась.

Сравнение результатов лечения больных, получавших лечение по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза, показало (табл. 2), что «успешное лечение» среди (ВИЧ-) достигает 81,4% и также встречается чаще, чем среди пациентов (ВИЧ+), где достигает только 63,3% (ОШ 2,5, 95%-ный ДИ 1,1-5,7, $p = 0,03$). При этом частота результата «излечение» среди пациентов с разным ВИЧ-статусом при лекарственно-устойчивом туберкулезе статистически значимо не различалась. Низкие результаты лечения по критерию «излечение» у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом независимо от ВИЧ-статуса могут быть обусловлены недо выявлением лекарственной устойчиво-

сти возбудителя и, соответственно, назначением недостаточной схемы лечения. Доля умерших среди (ВИЧ-) составила 8,6% (23 случая), а среди (ВИЧ+) 20,0% (6 случаев).

Заключение

Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом в отобранной когорте составила 7,3% от числа пациентов с известным ВИЧ-статусом, что ниже этого показателя в Европейском регионе ВОЗ, который в 2017 г. составил 12% [8], однако выше, чем по Таджикистану в целом – 2,4% (1,8-3,2) [11]. Полученные результаты свидетельствуют, что МЛУ МБТ среди больных ЛТБ (ВИЧ+) встречалась чаще, чем среди больных ЛТБ (ВИЧ-) (ОШ 2,4, 95%-ный ДИ 1,3-4,6, $p = 0,01$). Такие же данные были получены другими авторами [3]. Результат «успешное лечение» значимо чаще встречается как среди больных лекарственно-чувствительным туберкулезом, так и лекарственно-устойчивым туберкулезом при (ВИЧ-) статусе, чем при (ВИЧ+) статусе пациентов. При этом частота результата «излечение» среди пациентов с разным ВИЧ-статусом как при лекарственно-устойчивом, так и лекарственно-чувствительном туберкулезе статистически значимо не различалась.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А., Синицын М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 8-18. DOI: 10.21292/2075- 1230-2017-95-9-8-18.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A., Sinitsyn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.) doi: 10.21292/2075- 1230-2017-95-9-8-18.

2. Махмудова Р. У., Махмудова П. У., Закирова К. А. Проблемы раннего выявления туберкулеза, сочтанного с ВИЧ-инфекцией, в современных экономических условиях Республики Таджикистан // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 240-244. [электронный ресурс], режим доступа: https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/16_240-244.pdf.
3. Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32>.
4. Сиродждинова У. Ю., Бобоходжаев О. И., Дусматова З. Ш., Мирзоева Ф. О., Пиров К. И., Джумаев Р. Р. Анализ ситуации по туберкулезу в Республике Таджикистан // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 39-45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-2-39-45>.
5. Численность населения Республики Таджикистан на 1 января 2019 г. Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан. [электронный ресурс], режим доступа: www.stat.tj.
6. Godinho J., Novotny T., Tadesse H., Vinokur A. 2004. HIV/AIDS and Tuberculosis in Central Asia: Country Profiles. World Bank Working Paper No. 20. Washington, DC: World Bank.
7. Regional Office for Europe W. Regional Committee for Europe 65th Session on Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016-2020 [Internet]. [cited 2018 Nov 15]. [электронный ресурс], режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/who-we-are/governance>.
8. Surveillance report. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. [электронный ресурс], режим доступа: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20_Mar_2019.pdf.
9. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H. M. et al. WHO's new end TB strategy. The Lancet. 2015. [электронный ресурс], режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814376/>.
10. van der Werf M. J., Ködmön C., Zucs P., Hollo V., Amato-Gauci A. J., Pharris A. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles // AIDS. – 2016. – Vol. 30, № 18. – P. 2845-2853. doi:10.1097/QAD.0000000000001252. [электронный ресурс], режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755106/>.
11. World Health Organization (2018) Tajikistan Tuberculosis country profile. Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&iso2=%22TJ%22&main_tabs=%22est_tab%22. Accessed: 25 July 2020.
2. Makhmudova R.U., Makhmudova P.U., Zakirova K.A. The problem of early detection of tuberculosis with concurrent HIV infection under current economic situation of the Republic of Tajikistan. *Vestnik Avitsenny*. 2018, vol. 20, no. 2-3, pp. 240-244. (In Russ.) Epub. Available: https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/16_240-244.pdf.
3. Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32>.
4. Sirodzhidinova U.Yu., Bobokhodzhaev O.I., Dusmatova Z.Sh., Mirzoeva F.O., Pirov K.I., Dzhumayev R.R. Analysis of tuberculosis situation in the Republic of Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 39-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-2-39-45>.
5. *Chislennost naseleniya Respubliki Tadjikistan na 1 yanvarya 2019 g.* [Population of the Republic of Tajikistan as of January 1, 2019]. Agentstvo Po Statistike Pri Prezidente Respubliki Tadjikistan Publ., Epub. Available: www.stat.tj.
6. Godinho J., Novotny T., Tadesse H., Vinokur A. 2004. HIV/AIDS and Tuberculosis in Central Asia: Country Profiles. World Bank Working Paper No. 20. Washington, DC: World Bank.
7. Regional Office for Europe W. Regional Committee for Europe 65th Session on Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016-2020. (Internet). cited 2018 Nov 15. Epub. Available: <http://www.euro.who.int/en/who-we-are/governance>.
8. Surveillance report. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. Epub. Available: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20_Mar_2019.pdf.
9. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M. et al. WHO's new end TB strategy. *The Lancet*, 2015. Epub. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814376/>.
10. van der Werf M.J., Ködmön C., Zucs P., Hollo V., Amato-Gauci A.J., Pharris A. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles. *AIDS*, 2016, vol. 30, no. 18, pp. 2845-2853. doi:10.1097/QAD.0000000000001252. Epub. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755106/>.
11. World Health Organization (2018) Tajikistan Tuberculosis country profile. Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&iso2=%22TJ%22&main_tabs=%22est_tab%22. Accessed: 25 July 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городской центр защиты населения от туберкулеза,
734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
ул. Бухоро 55«А».

Пирмахмадзода Бобочон Пирмахмад

директор.

Тел.: (+992 90) 409-18-07.

E-mail: sharipovbobojon07@gmail.com

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна

врач, специалист по противотуберкулезному
инфекционному контролю.

Тел.: (+992 93) 447-73-53.

E-mail: ztilloeva@gmail.com

Имомназарова Каромат Абдухамидовна

врач, ответственный специалист по вопросам туберкулеза
и ВИЧ.

Тел.: (+992 93) 558-85-00.

E-mail: karomat.imomnazarova@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

City Center for Population Protection from Tuberculosis,
55 A, Bukhoro St., Dushanbe,
734025, Tajikistan.

Bobochon P. Pirmakhmadzoda

Director.

Phone: (+992 90) 409-18-07.

Email: sharipovbobojon07@gmail.com

Zulfia Kh. Tilloeva

Physician, Tuberculosis

Infection Control Specialist.

Phone: (+992 93) 447-73-53.

Email: ztilloeva@gmail.com

Karomat A. Imomnazarova

Physician, Specialist Responsible
for Tuberculosis and HIV.

Phone: (+992 93) 558-85-00.

Email: karomat.imomnazarova@mail.ru

Одинаева Сурайё Мухаббатшоевна

врач-методист.

Тел.: (+992 90) 571-71-72.

E-mail: osurayo71@gmail.com

Шарифзода Хушвахт Салим

Управление здравоохранения города Душанбе,
начальник.

734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
ул. Нарзикулова, д. 8.

Телефон: (+992 37) 227-34-82.

E-mail: rt.dushanbe@mail.ru

Кабиров Олим Ятимович

Национальный центр туберкулеза,
болезней легких и торакальной хирургии,
заведующий Национальной референс-лабораторией
по туберкулезу.

Республика Таджикистан, г. Вахдат, поселок Шифо.

Тел.: (+992 91) 820-71-00.

E-mail: olim.kabirov@mail.ru

Suraye M. Odinaeva

Doctor Responsible for Statistics.

Phone: (+992 90) 571-71-72.

Email: osurayo71@gmail.com

Khushvakht S. Sharifzoda

Dushanbe City Health Administration,
Head.

8, Narzikulova St., Dushanbe,
734025, Tajikistan.

Phone: (+992 37) 227-34-82.

Email: rt.dushanbe@mail.ru

Olim Ya. Kabirov

National Center of Tuberculosis,
Lung Diseases and Thoracic Surgery,
Head of National Tuberculosis Reference Laboratory,
Shifo Settlement,

Vakhdat, Tajikistan.

Phone: (+992 91) 820-71-00.

Email: olim.kabirov@mail.ru

Поступила 17.04.2020

Submitted as of 17.04.2020



ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения

О. В. ФИЛИНЮК¹, А. С. АЛЛИЛУЕВ^{1,2}, Д. Э. АМИЧБА¹, П. Н. ГОЛУБЧИКОВ², Ю. С. ПОПЕЛО¹, М. Н. ДОБКИНА^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Томск, РФ

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

³ОГБУЗ «Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями», г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить частоту встречаемости множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) у впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса на территории Томской области, оценить исходы их лечения.

Материалы и методы. Представленные результаты получены на основе ретроспективного когортного исследования 788 больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, которые были зарегистрированы для лечения МЛУ-туберкулеза в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», в период с января 2017 г. по апрель 2019 г.

Результаты. В Томской области уровень первичной МЛУ МБТ достигает 31,3% у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом этот показатель – 24,2%. Частота первичной МЛУ/ШЛУ МБТ достигает 40% среди умерших пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции низкая – эффективный курс достигнут только у 7,3% больных. В целом (без учета данных о лекарственной устойчивости МБТ и приема антиретровирусной терапии) эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем больных туберкулезом с негативным ВИЧ-статусом: 37,7 и 61,9% соответственно, ОШ 0,38 [0,28; 0,50], $p = 0,001$.

Ключевые слова: МЛУ-туберкулез, ВИЧ-инфекция, эффективность лечения, летальность

Для цитирования: Филинчук О. В., Аллилуев А. С., Амичба Д. Э., Голубчиков П. Н., Попело Ю. С., Добкина М. Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>

HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy

O. V. FILINYUK¹, A. S. ALLILUEV^{1,2}, D. E. AMICHBA¹, P. N. GOLUBCHIKOV², YU. S. POPELO¹, M. N. DOBKINA^{1,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

³Tomsk Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: in Tomsk Region, to establish the frequency of multiple drug resistance (MDR) of mycobacterium tuberculosis (MBT) in new tuberculosis patients with the reference to their HIV status and to assess their treatment outcomes.

Subjects and methods. The presented results were obtained from a retrospective cohort study of 788 new tuberculosis patients who were registered for MDR TB treatment at Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center from January 2017 to April 2019.

Results. In Tomsk Region, the level of primary MDR reaches 31.3% in patients with TB/HIV co-infection, while in HIV negative tuberculosis patients, this rate is 24.2%. The incidence of primary MDR/XDR MTB reaches 40% among deceased patients with TB/HIV co-infection. Treatment efficacy in MDR/XDR TB patients with associated HIV infection is low – the effective treatment was achieved only in 7.3% of them. In general (excluding the data on MTB drug resistance and antiretroviral therapy), treatment efficacy of tuberculosis patients with HIV infection is significantly lower versus HIV negative tuberculosis patients: 37.7% and 61.9%, respectively, OR 0.38 [0.28; 0.50], $p = 0.001$.

Key words: MDR tuberculosis, HIV infection, treatment efficacy, lethality

For citations: Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E., Golubchikov P.N., Popelo Yu.S., Dobkina M.N. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 45-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>

Для корреспонденции:

Филинчук Ольга Владимировна
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Correspondence:

Olga V. Filinyuk
Email: filinyuk.olga@yandex.ru

Сведения о частоте туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), разнятся и находятся в диапазоне от 5,6 до 24% [5, 11, 13, 16-20]. В отечественных исследованиях показано, что первичная МЛУ МБТ у ЛЖВ встречается значительно чаще, чем среди лиц с нега-

тивным ВИЧ-статусом [4, 8, 15], а среди умерших с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции частота первичной МЛУ МБТ достигала 60,7% (в том числе первичная широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – 5,8%) [2].

Существенно различаются и данные по результатам лечения МЛУ-туберкулеза у ЛЖВ. Так, по

данным метаанализа статей до 2014 г., излечение от туберкулеза у взрослых ЛЖВ зафиксировано в 49,9% случаев и фактически не отличалось от такового у ВИЧ-негативных больных МЛУ-туберкулезом [14]. В подобном исследовании (2019 г.) результаты эффективного лечения МЛУ-туберкулеза варьировали от 28,6 до 54,7% среди ЛЖВ, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), и от 22,2 до 57,7% среди не получавших АРТ. Излечения достигают у 34,9% больных туберкулезом среди ЛЖВ, а у 18,1% наступает летальный исход [12]. По данным отечественной статистики, в 2015-2016 гг. у ЛЖВ доля эффективного лечения туберкулеза (впервые выявленный, рецидив) с лекарственной устойчивостью МБТ как минимум к рифампицину достигает 16,5%, а летальность составляет 39% [1]. По данным отечественных авторов, включение в схему терапии ЛЖВ бедаквилина существенно повышает эффективность терапии, однако не достигает показателей характерных для ВИЧ-негативных пациентов [3, 9, 10].

Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в Томской области в 2018 г. составила 33,8 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 8,5 на 100 тыс. населения. Доля МЛУ-туберкулеза среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоявших на диспансерном учете в 2018 г., зарегистрирована на уровне 56,3%, а среди впервые выявленных больных – 31,8% [6]. В регионе снижается заболеваемость ВИЧ-инфекцией (2016 г. – 120,0; 2017 г. – 115,6; 2018 г. – 86,9 на 100 тыс. населения), но доля больных с впервые выявленным туберкулезом среди ЛЖВ значительно увеличивается (2016 г. – 19,8%; 2017 г. – 26,7%; 2018 г. – 36,2%; 2019 г. – 43,3%).

Цель исследования: установить частоту встречаемости МЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса на территории Томской области, оценить исходы их лечения.

Материалы и методы

Объектом ретроспективного когортного исследования стали все достигшие 18-летнего возраста зарегистрированные для лечения больные впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в период с января 2017 г. по апрель 2019 г. в Томской области. Определены две группы пациентов: туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и)

и туберкулез без ВИЧ-инфекции (ТБ). Диагностика лекарственной устойчивости МБТ осуществлялась молекулярно-генетическими методами (система GeneXpert, ПЦР), методом посева (на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена и в автоматизированной системе Bactec MGIT 960). Химиотерапия МЛУ-туберкулеза соответствовала федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза органов дыхания. Эффективность лечения больных определяли с учетом действующих нормативных документов без учета использования АРТ в группе ТБ/ВИЧ-и. Количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме (Q_1 ; Q_3), качественные – в виде абсолютных и относительных величин – абс. (%). Сравнение данных двух групп наблюдения проводили с использованием критериев χ^2 Пирсона, Манна – Уитни, Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблицах сопряженности 2×2 определяли ОШ и 95%-ный доверительный интервал [95% ДИ] по методу Уилсона [7].

Результаты исследования

Проведен анализ данных 788 больных (группа ТБ/ВИЧ-и – 329, группа ТБ – 459). Среди больных преобладали мужчины с одинаковой частотой распределения в группах наблюдения (239, 73% – в группе ТБ/ВИЧ-и, 335, 73% – в группе ТБ). Медиана возраста больных группы ТБ/ВИЧ-и составила 37 лет с межквартильным размахом (33; 42). Медиана возраста больных группы ТБ – 47 (36; 59) лет, $p < 0,000$. По возрасту больные распределились следующим образом: 18-40 лет в группе ТБ/ВИЧ-и был 221 (67,2%) пациент, в группе ТБ – 151 (32,9%) ($p = 0,000$); 41-55 лет – 97 (29,5%) и 159 (34,6%) соответственно; 56 лет и старше – 11 (3,3%) и 140 (30,5%) соответственно. В группе ТБ/ВИЧ-и преобладали городские жители (216 – 65,6%), в группе ТБ они составили 208 (45,3%), $p = 0,000$.

Среди пациентов группы ТБ/ВИЧ-и большинство имели поздние стадии ВИЧ-инфекции: 4Б – 220 (66,9%), 4В – 53 (16,1%) пациента. Стадия 3 была у 53 (16,1%) больных.

Давность заболевания ВИЧ-инфекцией к моменту выявления туберкулеза представлена в табл. 1. Максимальная давность ВИЧ-инфекции (18 лет) зарегистрирована у 1 пациента. У пациентов с одновременным выявлением обоих заболеваний в

Таблица 1. Давность выявления ВИЧ-инфекции у больных к моменту выявления туберкулеза (n = 328)

Table 1. The time when HIV was detected in the patients with newly detected tuberculosis (n = 328)

Параметры	Длительность ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза				
	при выявлении ТБ	1 год	от 1 года до 3 лет	от 3 до 5 лет	более 5 лет
абс., % [95% ДИ]	125 (38,1) [33; 43]	32 (9,7) [6; 13]	83 (25,3) [21; 30]	63 (19,2) [15; 23]	25 (7,6) [5; 10]
CD4+ в 1 млл Ме (Q_1 ; Q_3)	215 (85; 393)	206 (64; 263)	165 (75,5; 284,5)	194 (86; 361)	96 (42; 144)

40% случаях количество CD4⁺-лимфоцитов не достигало 100 кл/мкл.

Иммуносупрессия была наиболее выражена у больных туберкулезом с давностью ВИЧ-инфекции более 5 лет. В целом у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и количество CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл на момент выявления туберкулеза значительно варьировало (рис. 1). Установлено, что число CD4⁺-лимфоцитов менее 199 кл/мкл было у 174 (52,9%) [47%; 58%], от 200 до 349 кл/мкл – у 120 (36,5%) [31%; 42%], от 350 до 499 кл/мкл – у 47 (14,3%) [11%; 18%] и 500 кл/мкл и более – у 34 (10,3%) [7%; 14%].

На рис. 2 представлено распределение больных по клиническим формам туберкулеза в группах, также указаны уровни CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл для пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (1-я группа).

В группе ТБ/ВИЧ-и преобладали пациенты с диссеминированным туберкулезом легких, а в группе ТБ – с инфильтративным туберкулезом. У пациентов с диссеминированным туберкулезом легких группы ТБ/ВИЧ-и наблюдалась глубокая иммуносупрессия (129 (52, 251) кл/мкл), у пациентов с «другими» локализациями специфического процесса (туберкулез верхних дыхательных путей: гортани, трохеи, бронхов) уровень CD4⁺-лимфоцитов был относительно высоким (488 (435; 541) кл/мкл).

Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом бактериоскопии были обнаружены у 173 (52,58% [47%; 58%]) больных группы ТБ/ВИЧ-и и у 232 (50,5% [45%; 56%]) пациентов группы ТБ

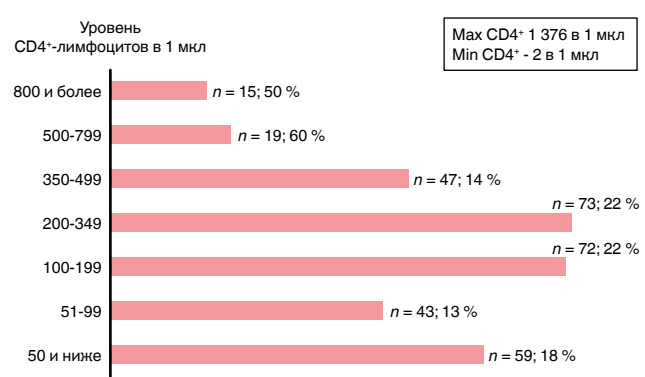


Рис. 1. Уровень CD4⁺-лимфоцитов (кл/мкл) у ВИЧ-инфицированных больных при выявлении туберкулеза (n = 328)

Fig. 1. CD4⁺ count (cells/μL) in HIV infected patients upon detection of tuberculosis (n = 328)

(p = 0,572). При этом обнаружение КУМ в мокроте у больных ТБ/ВИЧ-и сочеталось с более выраженной иммуносупрессией. Так, при КУМ(+) медиана CD4⁺-лимфоцитов составила 141,5 (54; 288) кл/мкл, при КУМ(-) – 212 (108; 389,5).

В табл. 2 представлена лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в обеих группах. Выявлено, что чувствительность МБТ ко всем лекарственным средствам была сохранена лишь у 141 (42,8% [38%; 48%]) больного группы ТБ/ВИЧ-и, что значимо

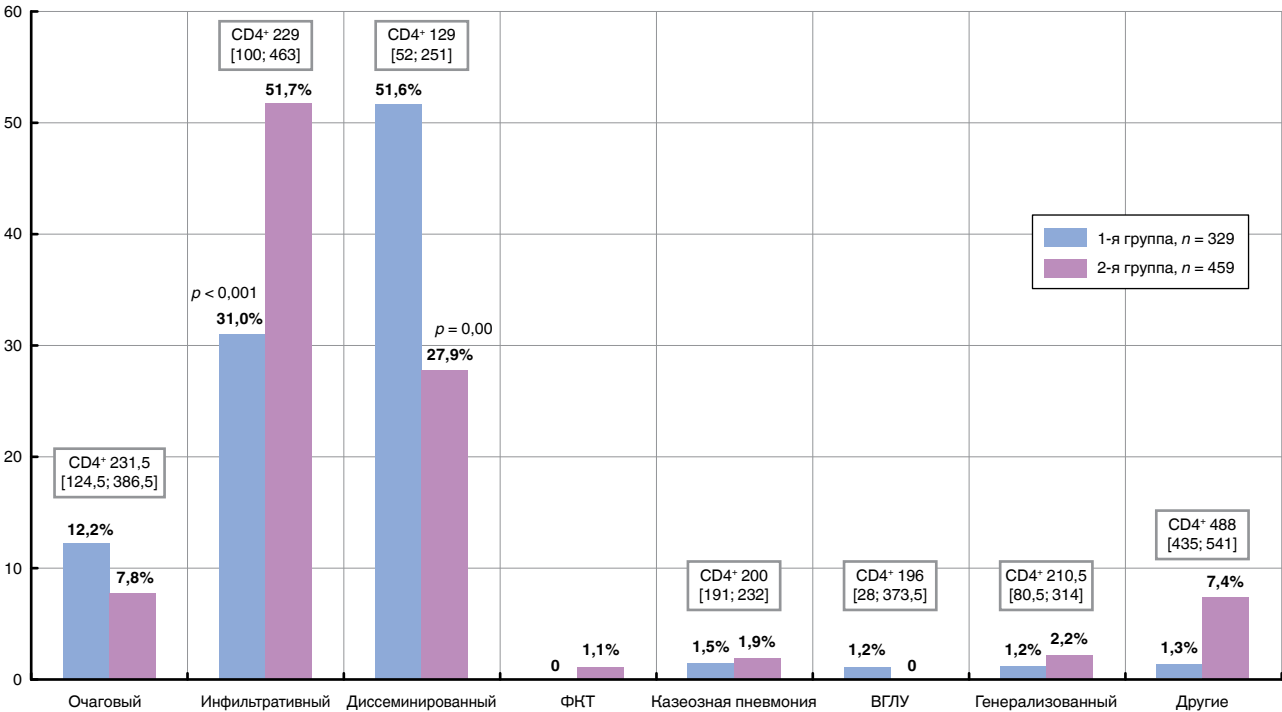


Рис. 2. Распределение (%) впервые выявленных больных туберкулезом (n = 788) по клиническим формам заболевания в зависимости от ВИЧ-статуса. В прямоугольниках обозначены уровни CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (1-я группа), Me [Q₁; Q₃]

Fig. 2. Distribution (%) of new tuberculosis patients (n = 788) by clinical forms of the disease with the reference to HIV status. The rectangles indicate the CD4⁺ number in 1 μl in TB/HIV patients (Group 1), Me [Q₁; Q₃]

Таблица 2. Лекарственная чувствительность МБТ у пациентов обеих групп (n = 787)

Table 2. Drug resistance in the patients from both groups (n = 787)

№ п/п	Вид лекарственной устойчивости МБТ	Группа ТБ/ВИЧ-и (n = 329)		Группа ТБ (n = 458)		p*	ОШ [95% ДИ]
		абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]		
0	Чувствительность сохранена	141	42,8 [38; 48]	262	57,2 [53; 62]	p < 0,001	0,6 [0,42; 0,74]
1	Н, Н + любые ПТП, но не R	39	11,8 [8; 15]	61	13,3 [11; 16]	p = 0,543	0,875 [0,57; 1,34]
2	R, Н + R + другие ПТП, но не фторхинолоны и инъекционные	103	31,3 [26; 36]	82	17,9 [15; 21]	p < 0,001	2,1 [1,50; 2,92]
3	Н + R + фторхинолоны + инъекционные + другие ПТП	29	8,8 [6; 12]	29	6,3 [4; 8]	p = 0,189	1,4 [0,84; 2,4]
4	S	17	5,2 [3; 8]	24	5,2 [4; 7]	p = 0,964	0,9 [0,52; 1,87]

Примечание: * использовался критерий χ^2 Пирсона.

Н – изониазид, R – рифампицин, S – стрептомицин, ПТП – противотуберкулезные препараты

ниже, чем в группе ТБ – 262 (57,2% [53%; 62%]), p = 0,000.

Изучение спектра лекарственной устойчивости МБТ показало неблагоприятную картину по МЛУ как в группе ТБ/ВИЧ-и, так и в группе ТБ. Лишь лекарственная устойчивость вида «R, Н + R + другие ПТП, но не фторхинолоны и инъекционные» статистически значимо чаще обнаруживалась в группе ТБ/ВИЧ-и по сравнению с группой ТБ.

На начало февраля 2020 г. были известны исходы лечения у 759 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (табл. 3). Остальные 29 больных продолжали лечение.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что в целом (без учета данных о лекарственной устойчивости МБТ и приема АРТ) эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем у больных туберкулезом с негативным ВИЧ-статусом: 37,7%; 95% ДИ [32; 43] и 61,9%; 95% ДИ [57; 66] соответственно, ОШ 0,38 [0,28; 0,50], p = 0,001. Высокий показатель

летальности «от других причин» (не от туберкулеза) в группе ТБ/ВИЧ-и был связан с глубоким иммунодефицитом и тяжелым состоянием пациентов. Так, на момент выявления туберкулеза у умерших пациентов группы ТБ/ВИЧ-и медиана CD4⁺-лимфоцитов составила 81 (37,3; 156) кл/мкл, а медиана срока лечения от туберкулеза – 27 (7; 101) дней.

Анализ эффективности лечения в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ позволил установить, что у 110 из 119 (92,4%) излеченных в группе ТБ/ВИЧ-и и у 259 из 275 (94,2%) в группе ТБ чувствительность МБТ к ПТП была сохранена или наблюдалась моно/полирезистентность. При неэффективной химиотерапии доля МЛУ МБТ достигала 88,3% в группе ТБ/ВИЧ-и и 85,9% в группе ТБ. На рис. 3 представлены виды лекарственной устойчивости МБТ среди умерших пациентов группы ТБ/ВИЧ-и, из чего следует, что в 40% (22 из 55) случаях они выделяли МЛУ/ШЛУ МБТ. Тогда как у 14 (82,3%) из 17 умерших от туберкулеза в группе ТБ чувствительность МБТ к ПТП была сохранена.

Таблица 3. Исходы лечения пациентов в обеих группах (n = 759)

Table 3. Treatment outcomes in both groups (n = 759)

№	Исходы	Группа ТБ/ВИЧ-и, (n = 315)		Группа ТБ, (n = 444)		p*	ОШ [95% ДИ]
		абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]		
		CD4* в 1 мкл Me (Q ₁ ; Q ₃)					
1	Курс завершен, излечение	119	37,7 [32; 43]	275	61,9 [57; 66]	0,001	0,38 [0,28; 0,50]
		218 (95; 377)					
2	Курс неэффективный	77	24,4 [20; 29]	81	18,2 [15; 22]	0,039	1,45 [1,01; 2,02]
		172 (76,8; 321)					
3	Умер от ТБ	0	0	17	3,8 [2; 6]	-	-
4	Умер не от ТБ	55	17,5 [12; 19]	24	5,4 [3; 8]	0,001	3.64 [2,20; 6,01]
		81 (37,3; 156)					
5	Прерывание, отрыв	49	15,5 [12; 19]	32	7,2 [5; 10]	0,009	2,33 [1,46; 3,74]
		195 (100; 283)					
6	Выбыл: перевод в другой регион	15	4,8 [2; 7]	15	3,4 [2; 5]	0,682	1,41 [0,68; 2,93]
		285 (121; 418)					

Примечание: * использовался критерий χ^2 Пирсона

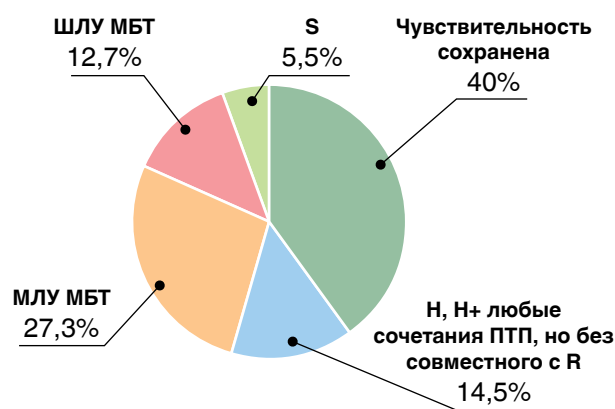


Рис. 3. Виды лекарственной устойчивости МБТ среди умерших пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (n = 55)

Fig. 3. Drug resistance patterns among deceased TB/HIV patients (n = 55)

На начало февраля 2020 г. из 135 больных группы ТБ/ВИЧ-и, приступивших к лечению МЛУ/ШЛУ-туберкулеза, были известны результаты лечения у 123 пациентов. Из них излечились от МЛУ-туберкулеза только 9 (7,3%) больных, неэффективный курс химиотерапии зафиксирован у 68 (55,3%), летальный

исход – у 22 (17,9%), отрыв от лечения – у 16 (13%), переводы – у 8 (6,5%) пациентов.

Заключение

В Томской области уровень первичной МЛУ МБТ достигает 31,3% у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, что сопоставимо с таковым в регионах РФ с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции [6]; у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом этот показатель – 24,2%. Частота первичной МЛУ/ШЛУ МБТ достигает 40% среди умерших пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции низкая – эффективный курс лечения достигнут только у 7,3% больных.

В целом (без учета данных о лекарственной устойчивости МБТ и приема АРТ) эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем у больных туберкулезом с негативным ВИЧ-статусом: 37,7%; 95% ДИ [32; 43] и 61,9%; 95% ДИ [57; 66] соответственно, ОШ 0,38 [0,28; 0,50], $p = 0,001$.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ашенова Г. Ж., Галкин В. Б., Загдын З. М. и др. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с. <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/mono2018.pdf>.
- Викторова И. Б., Ханин А. Л., Зими́на В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области // Журнал инфектологии. СПб. – 2017. – Т. 9, № 3 – С. 25-31. doi: 10.22625/2072.
- Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
- Зими́на В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Оборо́н Д. А., Дегтярева С. Ю., Сергеев В. И. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека // Терапевтический архив. – 2017. – № 11 (89). – С. 50-54.
- Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
- Краснов В. А., Ревякина О. В., Филиппова О. П., Павленок И. В., Митрофанов Р. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. – Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019. – 96 с.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32.

REFERENCES

- Ashenova G.Zh., Galkin V.B., Zagdyn Z.M. et al. TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezultaty lecheniya. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, specific clinical manifestations and treatment outcomes]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2018, 67 p. <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/mono2018.pdf>.
- Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N. Deaths in patients with HIV infection in a large TB institution in Kemerovo Region. *Journal Infektologii, St. Petersburg*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 25-31. (In Russ.) doi 10.22625/2072.
- Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
- Zimina V.N., Mikova O.E., Vareskaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergeev V.I. The pattern of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients depending on HIV status. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 11 (89), pp. 50-54. (In Russ.)
- Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyvlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV co-infection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
- Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V., Mitrofanov R.A. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okruge*. [Main indicators of tuberculosis control activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Izdatelsko-Poligraficheskiy Tsentr NGMU Publ., 2019, 96 p.
- Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32.

9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.
10. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
11. Akanbi M. O., Achenbach C., Taiwo B et al. Evaluation of Gene Xpert for routine diagnosis of HIV-associated tuberculosis in Nigeria: a prospective cohort study // BMC Pulm. Med. – 2017. – Vol. 17, № 87. doi:10.1186/s12890-017-0430-6.
12. Chem E. D., Van Hout M. C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 723. doi:10.1186/s12879-019-4317-4.
13. Dagnra A. Y., Mlaga K. D., Adjoh K., Kadanga E., Disse K., Adekambi T. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis cases among HIV-positive and HIV-negative patients eligible for retreatment regimen in Togo using GeneXpert MTB/RIF // New Microbe New Infect. – 2015. – Vol. 8. – P. 24-27. doi:10.1016/j.nmni.2015.09.001.
14. Isaakidis P., Casas E. C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – № 8 (19). – P. 969-978.
15. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia // Eur. Respir. J. – 2016. – № 48. – PA2765; doi: 10.1183/13993003.
16. Lawn S. D., Brooks S. V., Kranzer K. et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the xpert MTB/RIF assay: a prospective study // PLoS Med. – 2011. – Vol. 8, № 7. – P. e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067.
17. Magee M. J., Blumberg H. M., Broz D. et al. Prevalence of drug resistant tuberculosis among patients at high-risk for HIV attending outpatient clinics in Delhi India // Southeast Asian. J. Trop. Med. Public Health. – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 354-363.
18. Raizada N., Sachdeva K.S., Sreenivas A. et al. Catching the missing million: experiences in enhancing TB & DR-TB detection by providing upfront Xpert MTB/RIF testing for people living with HIV in India // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 2. :e0116721. doi:10.1371/journal.pone.0116721.
19. Saldanha N., Runwal K., Ghanekar C., Gaikwad S., Sane S., Pujari S. High prevalence of multi drug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western Indias // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, № 391. doi.org/10.1186/s12879-019-4042-z.
20. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives HIV/AIDS // Res. Palliat. Care. – 2020. – Vol. – 12. – P. 9-31. doi.org/10.2147/HIV.S193059.
9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
10. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
11. Akanbi M.O., Achenbach C., Taiwo B et al. Evaluation of Gene Xpert for routine diagnosis of HIV-associated tuberculosis in Nigeria: a prospective cohort study. *BMC Pulm. Med.*, 2017, vol. 17, no. 87. doi:10.1186/s12890-017-0430-6.
12. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 723. doi:10.1186/s12879-019-4317-4.
13. Dagnra A.Y., Mlaga K.D., Adjoh K., Kadanga E., Disse K., Adekambi T. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis cases among HIV-positive and HIV-negative patients eligible for retreatment regimen in Togo using GeneXpert MTB/RIF. *New Microbe New Infect.*, 2015, vol. 8, pp. 24-27. doi:10.1016/j.nmni.2015.09.001.
14. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, no. 8 (19), pp. 969-978.
15. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 48, PA2765; doi: 10.1183/13993003.
16. Lawn S.D., Brooks S.V., Kranzer K. et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med.*, 2011, vol. 8, no. 7, pp. e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067.
17. Magee M.J., Blumberg H.M., Broz D. et al. Prevalence of drug resistant tuberculosis among patients at high-risk for HIV attending outpatient clinics in Delhi India. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2012, vol. 43, no. 2, pp. 354-363.
18. Raizada N., Sachdeva K.S., Sreenivas A. et al. Catching the missing million: experiences in enhancing TB & DR-TB detection by providing upfront Xpert MTB/RIF testing for people living with HIV in India. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 2, :e0116721. doi:10.1371/journal.pone.0116721.
19. Saldanha N., Runwal K., Ghanekar C., Gaikwad S., Sane S., Pujari S. High prevalence of multi drug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western Indias. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 391. doi.org/10.1186/s12879-019-4042-z.
20. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives HIV/AIDS. *Res. Palliat. Care*, 2020, vol. 12, pp. 9-31. doi.org/10.2147/HIV.S193059.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Филинчук Ольга Владимировна

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

Аллилueв Александр Сергеевич

аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Амичба Дмитрий Эдуардович

ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: normann333@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Olga V. Filinyuk

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

Aleksandr S. Alliluev

Post-graduate Student of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: alliluev233@gmail.com

Dmitry E. Amichba

Resident of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: normann333@yandex.ru

Попело Юлия Сергеевна

ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.

E-mail: popeloyuliya@mail.ru

Добкина Марина Николаевна

*кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
инфекционных болезней и эпидемиологии.*

E-mail: domar69@mail.ru

Голубчиков Петр Николаевич

*ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медцентр»,
заместитель главного врача по медицинской части.*

634041, г. Томск, ул. Кузнецова, д. 26.

E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Yulia S. Popelo

Resident of X-ray Diagnostics and X-ray Therapy Department.

Email: popeloyuliya@mail.ru

Marina N. Dobkina

Candidate of Medical Sciences,

Assistant of Infections Diseases and Epidemiology Department.

Email: domar69@mail.ru

Petr N. Golubchikov

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,

Deputy Head Physician for Medical Activities.

26, Kuznetsova St., Tomsk, 634041.

Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Поступила 28.02.2020

Submitted as of 28.02.2020



Лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у больного сахарным диабетом с почечным аллотрансплантатом

Е. В. КОРЖ¹, Н. А. ПОДЧОС², Т. В. ИВАНИЦКАЯ²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

РЕЗЮМЕ

Приведен клинический случай лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больного сахарным диабетом 1-го типа, которому за 3 года до выявления туберкулеза была пересажена почка (от матери) в связи с диабетическим нефроангиосклерозом и развитием терминальной хронической почечной болезни. Туберкулез легких возник на фоне приема иммуносупрессивных препаратов, характеризовался наличием инфильтрата с деструкцией легочной ткани в верхней доле левого легкого, инфильтративным туберкулезом левого верхнедолевого и сегментарных бронхов, бактериовыделением, подтвержденным методами микроскопии и посева. Штамм микобактерии туберкулеза имел устойчивость к 5 препаратам, включая изониазид и рифампицин. В схему химиотерапии включены пиразинамид, капреомицин, левофлоксацин, этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота. Проводился ежемесячный мониторинг скорости клубочковой фильтрации. Был эффективно завершен полный курс противотуберкулезной химиотерапии (556 доз), скорость клубочковой фильтрации к этому моменту составляла 77,0 мл/мин. Пациент стойко абациллирован (по результатам посева мокроты), произошло заживление полости деструкции, имеются участки пневмосклероза и единичные плотные очаги.

Ключевые слова: сахарный диабет; почечный аллотрансплантат; туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, туберкулез бронха

Для цитирования: Корж Е. В., Подчос Н. А., Иванецкая Т. В. Лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у больного сахарным диабетом с почечным аллотрансплантатом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 52-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-52-57>

Treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis in a diabetic patient with renal allograft

E. V. KORZH¹, N. A. PODCHOS², T. V. IVANITSKAYA²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

The article describes a clinical case of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in the patient with type 1 diabetes mellitus who had received a kidney transplant (from his mother) 3 years before tuberculosis was diagnosed due to diabetic nephroangiosclerosis and the development of end-stage chronic renal disease. Pulmonary tuberculosis developed while taking immunosuppressive drugs, it manifested by an infiltrate with destruction of lung tissue in the upper lobe of the left lung, infiltrative tuberculosis of the left upper lobe and segmental bronchi, bacterial excretion confirmed by microscopy and culture. The strain of tuberculosis was resistant to 5 drugs including isoniazid and rifampicin. The chemotherapy regimen included pyrazinamide, capreomycin, levofloxacin, ethionamide, cycloserine, and paraaminosalicylic acid. Glomerular filtration rate was monitored every month. The full course of anti-tuberculosis chemotherapy (556 doses) was effectively completed, glomerular filtration by that time was 77.0 ml/min. Stable sputum conversion was achieved (confirmed by sputum culture), the cavity was healed, and some areas of pneumosclerosis and single solid foci persisted.

Key words: diabetes mellitus, renal allograft, multiple drug resistant tuberculosis, bronchial tuberculosis

For citations: Korzh E.V., Podchos N.A., Ivanitskaya T.V. Treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis in a diabetic patient with renal allograft. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 52-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-52-57>

Для корреспонденции:

Корж Елена Владимировна
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Correspondence:

Elena V. Korzh
Email: Elena-korg@ukr.net

Сахарный диабет (СД) существенно повышает риск заболевания туберкулезом, усиливая восприимчивость организма к инфекции за счет метаболических и иммунных нарушений [1, 9]. Диабетическая нефропатия является одним из наиболее тяжелых осложнений СД, хроническая почечная недостаточность (ХПН) занимает первое место в структуре причин смерти от СД 1-го типа [5]. Трансплантация почки на сегодняшний день является эффективным методом лечения терминальной стадии хронической почечной болезни (ХПБ) у таких

пациентов, позволяя существенно продлить жизнь и улучшить ее качество. Лица с пересаженным органом пожизненно принимают иммуносупрессивные препараты для профилактики отторжения трансплантата. Возникающие при этом иммунодефицитные состояния создают предпосылки для присоединения различных инфекций, включая туберкулез, который регистрируется у 0,4-6,4% лиц с почечным трансплантатом [8-10]. На сегодняшний день проблема туберкулеза у реципиентов почек является актуальной, существует мнение об атипич-

ном течении заболевания на фоне иммуносупрессии [2, 9, 10], о неблагоприятном влиянии туберкулезного процесса на функцию трансплантата и прогноз для жизни [8, 9], что связано как с развитием самого инфекционного процесса, так и нефротоксическим влиянием противотуберкулезных препаратов [3]. У пациентов с пересаженной почкой постоянное проведение иммуносупрессивной терапии снижает эффективность лечения туберкулеза и негативно влияет на выживаемость заболевших реципиентов [8]. Вместе с тем своевременная диагностика и комплексный подход к выбору противотуберкулезных препаратов позволяют добиться эффективного излечения туберкулеза и сохранить удовлетворительную функцию трансплантата [4, 9, 10].

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) требует очень длительного лечения, у больных с ХБП в терминальной стадии при выявлении туберкулеза такой вид лекарственной устойчивости диагностируется в 64,7% случаев (95%-ный ДИ 41,3-82,7%) [4]. Сочетание СД 1-го типа с МЛУ-ТБ увеличивает риск неблагоприятного исхода и значительно усложняет ведение пациента, а наличие в таких ситуациях почечного аллотрансплантата создает реальную угрозу жизни, поскольку предполагает не только повышение усилий для компенсации СД, но и длительное применение многокомпонентных схем противотуберкулезной химиотерапии, включающей препараты с выраженной гепато- и нефротоксичностью [3]. Сообщения о случаях развития МЛУ-ТБ у реципиентов донорской почки немногочисленны [4], имеются сообщения и о лечении больного с МЛУ-ТБ, развившимся после пересадки почки, временная отмена иммуносупрессивных средств, проведение дезинтоксикационной терапии, индивидуальный подбор противотуберкулезных препаратов позволили добиться успеха на стационарном этапе лечения [7]. Быстрая идентификация МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), использование эндоскопических методов лечения и лимфотропного введения препаратов привело к положительной клинико-рентгенологической динамике специфического процесса в легких и внутригрудных лимфоузлах, полному восстановлению структурных и функциональных характеристик бронхов у пациента, у которого МЛУ-ТБ развился через два с половиной года после трансплантации почки [6]. Мы имеем опыт лечения пациента с сочетанием трех опасных заболеваний: СД, ХБП в терминальной стадии и МЛУ-ТБ легких, развившегося на фоне иммуносупрессивных препаратов, принимаемых для профилактики отторжения почечного аллотрансплантата.

Клиническое наблюдение

Больной С. (29 лет) поступил в противотуберкулезное отделение Донецкой клинической туберкулезной больницы 31.10.2017 г. с жалобами на

периодический кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты, общую слабость, субфебрильную температуру тела по вечерам.

В возрасте 12 лет у него диагностировали СД 1-го типа с тяжелым течением, получает инсулин (лантус, айпидра). В возрасте 26 лет диагностирована диабетическая нефропатия, ХПН в терминальной стадии, с января 2014 г. находился на гемодиализе. В апреле 2014 г. выполнена родственная (от матери) аллотрансплантация почки. Функция трансплантата стабильно удовлетворительная, кризов отторжения не было. Иммуносупрессивная терапия включала адваграф, метипред, сертикан.

В середине октября 2017 г. заболел: повысилась температура тела до 38,5°C, появились кашель с мокротой, общая слабость. В течение четырех дней лечился самостоятельно, принимал лазолван, травяные настои. Состояние не улучшалось, сохранялась лихорадка, усилился кашель. При обращении в поликлинику по месту жительства рентгенологически в верхней доле левого легкого выявлен инфильтрат с деструкцией, мокроту на МБТ не исследовали. В течение 10 дней получал лечение по поводу предполагаемой пневмонии антибиотиками широкого спектра действия (азитромицин, амоксиклав). Состояние улучшилось: уменьшился кашель, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, однако на контрольной рентгенограмме изменения в легких оставались стабильными. Больному выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): слева в С₃ выявлена полость распада 4,0 × 2,0 см с неравномерно утолщенными стенками и очаговыми тенями вокруг (рис. 1.) Пациент был направлен на консультацию к фтизиатру и госпитализирован в противотуберкулезное отделение.



Рис. 1. КТ ОГК больного С. в начале заболевания (описание в тексте)

Fig. 1. Chest CT of Patient S. in the disease onset (described in the text)

При поступлении были жалобы на слабость, периодический продуктивный кашель и субфебрилитет

по вечерам. При осмотре состояние удовлетворительное, при росте 176 см масса тела – 75 кг. Кожа и видимые слизистые чистые, периферические лимфоузлы не увеличены. Язык обложен белым налетом у корня. Лицо одутловатое. Над легкими – легочной звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 18 в 1 мин. Сердце расширено влево на 2-3 см, тоны приглушены, чистые, частота сердечных сокращений – 90 в 1 мин. Артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Трансплантат безболезненный. Периферических отеков нет.

Лабораторные показатели: функция трансплантата удовлетворительная, в крови содержание мочевины – 7,5 ммоль/л, креатинина – 123,3 мкмоль/л. По результатам пробы Реберга – Тареева скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 90,4 мл/мин, канальцевая реабсорбция – 97,7%. Глюкоза крови – 7,3 ммоль/л. В общем анализе – умеренная нормохромная анемия (гемоглобин – 118 г/л), содержание лейкоцитов – $8,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитов – 16% (1 360 кл/мкл), СОЭ – 42 мм/ч. Анализ мочи: удельный вес – 1018, белок – 0,06 г/л, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0-1 в поле зрения, гиалиновые цилиндры – 0-1 в поле зрения. Пациент консультирован узкими специалистами, диагностировано наличие диабетической микро- и макроангиопатии, ретинопатии, рецидивирующего двустороннего гемофтальма, диабетической энцефало- и полинейропатии. Функция трансплантата соответствовала ХПН 2-й стадии.

При исследовании мокроты выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Учитывая данные клинического обследования, КТ ОГК и КУМ+, пациенту выставлен диагноз «туберкулез легких» и начато лечение препаратами 1-го ряда: изониазидом (Н), рифампицином (R), пиразинамидом (Z), этамбутолом (Е). На фоне лечения отмечались тошнота и ухудшение аппетита, сохранялась лихорадка. Через 5 дней от начала лечения стал известен результат молекулярно-генетического анализа мокроты методом (GeenXpertMBT/Rif) – обнаружены ДНК МБТ и устойчивость к R. Для оценки состояния бронхиального дерева выполнена фибробронхоскопия, выявлен инфильтративный туберкулез левого верхнедолевого и сегментарных (Б_{1,2,3}) бронхов. В смыве из бронхов методом GeenXpertMBT/Rif также обнаружены МБТ с устойчивостью к R.

Случай туберкулеза зарегистрирован как риск МЛУ-ТБ, назначена схема химиотерапии, включающая 5 препаратов: Z в дозе 2,0 г, капреомицин (См) – 1,0 г внутримышечно, левофлоксацин (Lfx) – 1,0 г, этионамид (Et) – 0,75 г, циклосерин (Cs) – 0,75 г. Раз в неделю выполняли лечебные бронхоскопии с эндобронхиальным введением раствора капреомицина 1 г, в этот день препарат внутримышечно не вводили.

После коррекции схемы лечения отмечено улучшение состояния пациента: уменьшились слабость

и кашель, улучшился аппетит, нормализовалась температура тела. В дальнейшем из мокроты и смывов из бронхов методом посева (Bactec 960 MGIT и среду Левенштейна – Йенсена) выделены МБТ, резистентные к H, R, Z, E и канамицину (Km). Чувствительность к Sm и фторхинолонам была сохранена.

Больному выставлен окончательный клинический диагноз «инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада, туберкулез верхнедолевого бронха и сегментарных бронхов (Б_{1,2,3}), МБТ+, МЛУ (H R Z E Km)». Сопутствующие заболевания: СД 1-го типа, ХБП, почечный трансплантат. Продолжено лечение МЛУ-ТБ препаратами II ряда. Переносимость лечения была удовлетворительной, периодически после приема препаратов беспокоили тошнота, слабость и головокружение. Возникающие нежелательные эффекты успешно купированы при разделении суточной дозы препаратов на два приема в течение дня, применением небольших доз метаклопрамида и витаминов группы B. С учетом негативного влияния Sm и Cs на почечную функцию пациенту проводили контрольные определения СКФ при помощи пробы Реберга – Тареева, дозы нефротоксических препаратов корректировали в зависимости от полученных результатов (рис. 2).

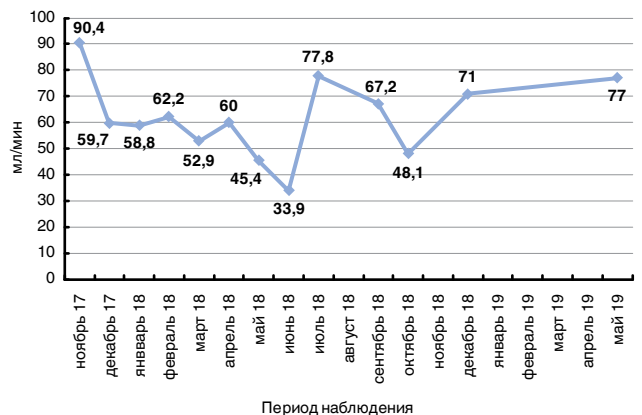


Рис. 2. Показатели скорости клубочковой фильтрации больного С. в период проведения противотуберкулезной химиотерапии (описание в тексте)

Fig. 2. Glomerular filtration parameters of Patient S. during anti-tuberculosis chemotherapy (described in the text)

При снижении показателей СКФ ниже 50 мл/мин дозу капреомицина уменьшали до 0,5 г, остаток вводили ингаляционно. Для прогнозирования возможных исходов выполнена иммунограмма, содержание в крови CD4-лимфоцитов составляло 868 кл/мкл (32,8%), CD8 – 987 кл/мкл (37,3%). Консультирован трансплантологом, который для уменьшения нефротоксического влияния снизил дозу адваграфа до 5 мг.

Через 3 мес. достигнута полная регрессия туберкулезного воспаления в бронхах, отмечена поло-

жительная рентгенологическая динамика в виде значительного рассасывания инфильтрации и уменьшения размеров полости распада, при ежемесячном бактериологическом исследовании мокроты дважды получены отрицательные результаты микроскопии и однократно – отрицательный результат посева. Лечение продолжили до окончания интенсивной фазы по прежней схеме с коррекцией дозы капреомицина и циклосерина в зависимости от значений СКФ. С 6-го по 8-й мес. интенсивной фазы отмечали дальнейшую положительную клинико-рентгенологическую динамику, стойкое прекращение бактериовыделения. Больной был переведен на поддерживающую фазу, продолжил лечение в условиях стационара.

За весь период нахождения в отделении добиться эффективной компенсации углеводного обмена не удавалось, в крови сохранялся повышенный уровень глюкозы (содержание утром натощак колебалось от 8,0 до 14,5 ммоль/л), больной неоднократно консультирован эндокринологом, проводилась коррекция доз и схемы инсулинотерапии. Всего в стационаре находился 363 дня, в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии принял 70 доз по схеме ZCmLfxEtCs, 100 доз – ZCmLfxEtCsPAS, 74 дозы – ZCmLfxEtCs, в поддерживающей фазе принял 23 дозы по схеме ZLfxEtCs и 51 дозу – LfxEtCs. В результате наступило стойкое абациллирование, подтвержденное шесть раз методом микроскопии и четырежды – методом посева. В верхней доле левого легкого при бронхоскопии установлено излечение туберкулеза бронхов, на обзорной рентгенограмме определялась положительная динамика – рассасывание инфильтрации, полость деструкции четко не определялась. При КТ ОГК обнаружено сохранение полости в С_{1,2} левого легкого, стенки ее истончены, на месте инфильтрата имеется группа плотных очагов.

Больной выписан из отделения 29.10.2018 г. для продолжения лечения в амбулаторных условиях. На момент выписки жалоб не предъявлял, в крови содержание гемоглобина – 139 г/л, СОЭ – 7 мм/ч. В моче: удельный вес 1018, белок – 0,13 г/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, эритроциты – 0-1 в поле зрения, лейкоциты – до 10 в поле зрения. Содержание мочевины составляло 7,4 ммоль/л, креатинина – 172,8 мкмоль/л. По данным пробы Реберга – Тареева наблюдалось снижение СКФ до 48,1 мл/мин.

Дальнейшее лечение туберкулеза в амбулаторных условиях проводили по схеме: моксифлоксацин (Mfx) – 0,4 г, Et – 0,75 г, Cs – 0,5 г. Переносимость препаратов была удовлетворительной, через 2 мес. наблюдалось улучшение показателей функции почечного трансплантата с увеличением СКФ до 71,0 мл/мин, содержание креатинина в крови снизилось до 125,0 мкмоль/л. При обзорной рентгенографии ОГК отмечалась положительная динамика – уменьшение количества и размеров очагов, полость не определялась. До окончания полного

курса противотуберкулезной химиотерапии изменения схемы и дозы препаратов не потребовалось, всего пациент принял 556 доз противотуберкулезных препаратов. При контрольной КТ ОГК, выполненной по завершении всего курса лечения, в С_{1,2} левого легкого сохранялась тонкостенная полость 27,0 × 13,0 мм, сообщающаяся с бронхом, вокруг – участки пневмосклероза, единичные плотные очаги (рис. 3).

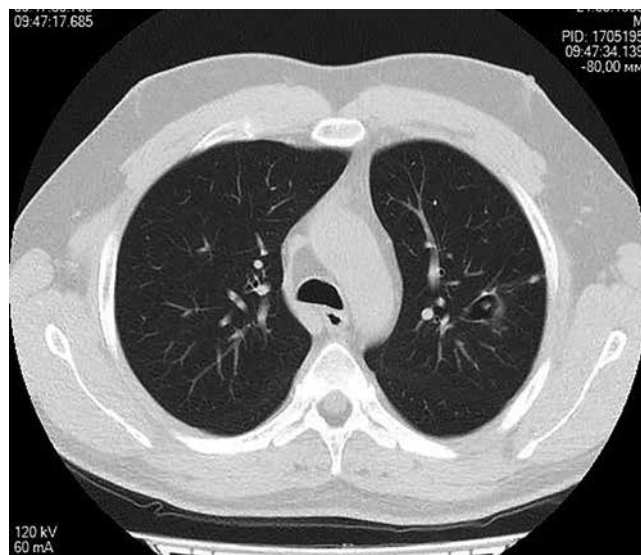


Рис. 3. КТ ОГК больного С. на момент окончания полного курса противотуберкулезной химиотерапии (описание в тексте)

Fig. 3. Chest CT of Patient S. upon completion of chemotherapy course (described in the text)

Данные изменения были расценены как посттуберкулезные, курс химиотерапии завершен, пациент переведен в категорию диспансерного наблюдения у

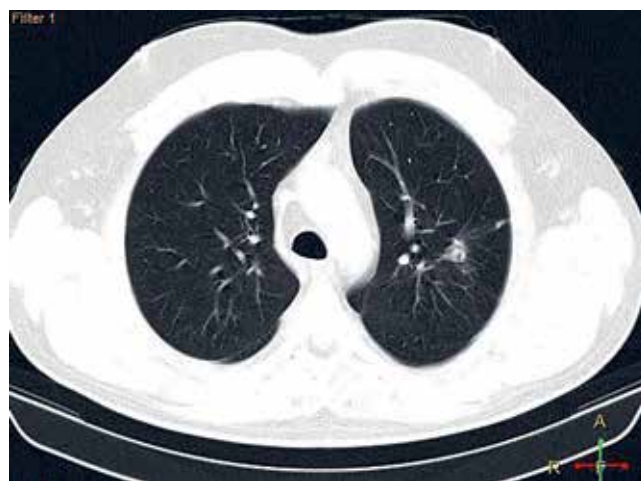


Рис. 4. КТ ОГК больного С. спустя 6 мес. после завершения противотуберкулезного лечения (описание в тексте)

Fig. 4. Chest CT of Patient S. in 6 months after anti-tuberculosis treatment completion (described in the text)

фтизиатра. На момент завершения лечения туберкулеза содержание креатинина находилось в пределах 171,4 мкмоль/л, мочевины – 6,2 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации составляла 77,0 мл/мин. В связи с высоким риском возможных осложнений от оперативного лечения решено воздержаться.

После завершения лечения пациент вел активный образ жизни, продолжал работать (служащий), наблюдался у эндокринолога и трансплантолога. Была восстановлена полная доза иммуносупрессивной терапии. Нарушений здоровья не отмечалось. После 6 мес. наблюдения выполнена контрольная КТ ОГК, отмечены заживление полости с формированием

фиброзного рубца, наличие вокруг плотных очагов и участков пневмофиброза (рис. 4).

Заключение

Индивидуальный подход к выбору схемы химиотерапии и применяемых доз лекарственных препаратов у пациента с тяжелым течением СД 1-го типа и почечным трансплантатом позволил добиться успеха в лечении МЛУ-ТБ в виде стойкого абацил-лирования, подтвержденного методом микроскопии и посева, излечения туберкулеза бронхов, рассасывания инфильтрации и заживления каверны.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Михайловский А. М. Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 18. – С. 1324-1327. https://www.rmj.ru/articles/bolezni-dykhatelynykh-putey/Immunologicheskie_i_biohimicheskie_mehanizmy_vospriimchivosti_tuberkuleza_pri_saharnom_diabete/
2. Артюхина Л. Ю., Иванова Е. С., Фролова Н. Ф., Котенко О. Н., Ширинский В. Г., Хохлатов Д. Э., Варясин В. В., Томила Н. А. Особенности течения туберкулезной инфекции на фоне иммуносупрессии у реципиентов почки // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 11-17. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleznoy-infektsii-na-fone-immunosupressii-u-retsipientov-pochki>
3. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 141-146. <https://cyberleninka.ru/article/n/nezhelatelnnye-pobochnnye-reaktsii-na-himioterapiyu-tuberkuleza>
4. Гордеева О. М., Карпина Н. Л., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Киселева Е. А., Ловачева О. В. Аспекты верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 14-21. DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-5-14-20.
5. Готье С. В. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 54-60. <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-1-tipa-diabeticheskaya-nefroptiya-vozmozhnosti-transplantologii>
6. Карпина Н. Л., Гордеева О. М., Набокова Т. С., Шабалина И. Ю., Багдасарян А. Р. Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания у больного после трансплантации почки // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 82-87. <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1057/1059>
7. Комиссарова О. Г., Черных Н. А., Коссий Ю. Е., Абдуллаев Р. Ю., Набокова Т. С., Васильева И. А. Случай эффективного лечения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* в сочетании с хронической почечной недостаточностью после пересадки почки // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 53-58. https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/40?locale=ru_RU
8. Прокопенко Е. И., Шербакова Е. О., Агафонова С. Г., Ватазин А. В., Круглов Е. Е., Будникова Н. Е., Борисов С. Е., Владимирский М. А., Шипина Л. К. Диагностика и лечение туберкулеза у больных с почечным аллотрансплантатом: одноцентровое ретроспективное исследование // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 247-253. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1217>
9. Anand M., Nayyar E., Concepcion B., Salani M., Schaefer H. Tuberculosis in kidney transplant recipients: A case series // World J. Transplant. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 213-221. doi: 10.5500/wjt.v7.i3.213.
10. Canet E., Dantal J., Blanco G., Hourmant M., Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years // Nephrology Dialys. Transplant. – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 3773-3778. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr156>

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Mikhaylovskiy A.M. Immunological and biochemical mechanisms of susceptibility to tuberculosis in diabetes mellitus. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2017, no. 18, pp. 1324-1327. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/bolezni-dykhatelynykh-putey/Immunologicheskie_i_biohimicheskie_mehanizmy_vospriimchivosti_tuberkuleza_pri_saharnom_diabete/
2. Artyukhina L.Yu., Ivanova E.S., Frolova N.F., Kotenko O.N., Shirinskiy V.G., Khokhlatov D.E., Varyasin V.V., Tomilina N.A. Specific parameters of the course of tuberculosis infection against the background of immunosuppression in kidney recipients. *Lechebnoye Delo*, 2015, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleznoy-infektsii-na-fone-immunosupressii-u-retsipientov-pochki>
3. Volf S.B. Adverse events of tuberculosis chemotherapy. *Vestnik Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2016, no. 3, pp. 141-146. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/nezhelatelnnye-pobochnnye-reaktsii-na-himioterapiyu-tuberkuleza>
4. Gordeeva O.M., Karpina N.L., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Kiseleva E.A., Lovacheva O.V. Aspects of pulmonary tuberculosis verification in those at the terminal stage of chronic kidney disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 14-21. (In Russ.) doi 10.21292/2075-1230-2018-96-5-14-20.
5. Gotye S.V. Type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy: the possibilities of transplantation. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 1, pp. 54-60. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-1-tipa-diabeticheskaya-nefroptiya-vozmozhnosti-transplantologii>
6. Karpina N.L., Gordeeva O.M., Nabokova T.S., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan A.R. Diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in the patient after kidney transplantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 82-87. (In Russ.) <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/1057/1059>
7. Komissarova O.G., Chernykh N.A., Kossiy Yu.E., Abdullaev R.Yu., Nabokova T.S., Vasilyeva I.A. The clinical case of successful treatment of pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance of *M. tuberculosis* with concurrent chronic kidney disease after kidney transplantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 53-58. (In Russ.) https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/40?locale=ru_RU
8. Prokopenko E.I., Scherbakova E.O., Agafonova S.G., Vatazin A.V., Kruglov E.E., Budnikova N.E., Borisov S.E., Vladimirovskiy M.A., Shipina L.K. Diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with renal allograft: a single-center retrospective study. *Nefrologiya i Dializ*, 2004, vol. 6, no. 3, pp. 247-253. (In Russ.) <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1217>
9. Anand M., Nayyar E., Concepcion B., Salani M., Schaefer H. Tuberculosis in kidney transplant recipients: A case series. *World J. Transplant.*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 213-221. doi: 10.5500/wjt.v7.i3.213.
10. Canet E., Dantal J., Blanco G., Hourmant M., Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrology Dialys. Transplant.*, 2011, vol. 26, no. 11, pp. 3773-3778. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr156>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Корж Елена Владимировна

ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького»,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16.
Тел.: (062) 300-12-95.
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 104-а.

Подчос Нина Анатольевна

заведующая туберкулезно-легочным отделением
для взрослых.
E-mail: trushinanina@rambler.ru

Иваницкая Татьяна Витальевна

председатель консилиума по химиорезистентному
туберкулезу.
E-mail: tubalab@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Elena V. Korzh

M. Gorky Donetsk National Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Phthisiology
and Pulmonology Department.
16, Iliicha Ave., Donetsk, 283003.
Phone: (062) 300-12-95.
Email: Elena-korg@ukr.net

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
104-a, Iliicha Ave., Donetsk, 283003.

Nina A. Podchos

Head of Pulmonary Tuberculosis
Department for Adults.
Email: trushinanina@rambler.ru

Tatiana V. Ivanitskaya

Head of Council on Drug
Resistant Tuberculosis.
Email: tubalab@mail.ru

Поступила 18.02.2020

Submitted as of 18.02.2020



Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы

В. Н. ЗИМИНА^{1,2}, И. Б. ВИКТОРОВА³

¹Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

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

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 61 публикации об использовании деламанида – нового препарата для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза. Приведены сведения об особенностях фармакокинетики, эффективности и безопасности, а также месте деламанида в составе комбинированной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Представлены особенности применения деламанида у детей и больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: деламанид, туберкулез, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Зими́на В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>

Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects

V. N. ZIMINA^{1,2}, I. B. VIKTOROVA³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

³Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT

The review analyses 61 publications on the use of delamanid, a new drug for the treatment of drug resistant tuberculosis. It presents information about pharmacokinetic parameters, efficacy and safety, as well as the place of delamanid in the combination therapy of multiple drug resistant tuberculosis. It tells about specific parameters of delamanid use in children and HIV patients.

Key words: delamanid, tuberculosis, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, HIV infection

For citations: Zimina V.N., Viktorova I.B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 58-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

Пациенты с туберкулезом (ТБ) при наличии множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) демонстрируют существенно худшие результаты лечения и более высокую смертность, чем пациенты с лекарственно-чувствительными МБТ. Недостаточная эффективность лечения столь многочисленной группы пациентов ставит под угрозу общемировые успехи в достижении целей, закрепленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [17].

Появление новых противотуберкулезных и пере-профилированных препаратов сыграло решающую роль в формировании современной концепции лечения резистентного ТБ. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат, включенный ВОЗ в перечень основных лекарственных средств с 2015 г. и зарегистрированный уже в 44 странах. В мае 2020 г. деламанид получил регистрационное удостоверение в России в качестве противотуберкулезного

препарата для лечения у взрослых ТБ легких, вызванного МБТ с МЛУ.

Созданный японской компанией Otsuka препарат относится к дигидронитроимидазолам – новому классу противотуберкулезных препаратов. Доказано таргетное воздействие деламанида исключительно на МБТ путем ингибирования синтеза компонентов бактериальной стенки – кетомиколовой и метоксимиколовой кислот [7], что делает препарат бактерицидным для МБТ. Прекращение бактериовыделения в течение 14 дней у лиц с лекарственно-чувствительным ТБ при использовании деламанида сопоставимо с эталонным бактерицидным противотуберкулезным препаратом рифампицином. Деламанид аккумулируется внутри макрофагов. Это означает, что препарат оказывает бактерицидный эффект не только в отношении активных, но и «дремлющих» внутриклеточно локализованных МБТ, которые могут быть причиной рецидива ТБ легких [8, 30].

Способ применения и фармакокинетика. Деламаид рекомендован взрослым пациентам для перорального применения в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед. При приеме во время еды биодоступность деламаида увеличивается примерно в 2,7 раза по сравнению с приемом натощак. Деламаид в высокой степени связывается со всеми белками плазмы ($\geq 99,5\%$). Главным путем биотрансформации деламаида является каталитическое превращение его альбумином плазмы в метаболит DM-6705, период полувыведения деламаида из плазмы составляет 30-38 ч, выводится преимущественно с калом, с мочой выделяется только 5% препарата [51].

Резистентность МБТ к деламаиду. В ходе клинических исследований зарегистрированы случаи развития устойчивости МБТ к деламаиду, однако 98-99,1% пациентов сохраняли чувствительность к препарату [16, 55]. Предполагаемым механизмом резистентности является мутация одного из пяти генов коэнзима F420. Перекрестная резистентность деламаида с другими противотуберкулезными препаратами отсутствует [39].

Клиническая эффективность и безопасность деламаида. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость деламаида изучены в рамках двух клинических исследований II фазы и одного исследования III фазы, которые стали крупнейшими в мире исследованиями противотуберкулезного препарата для лечения ТБ с МЛУ (МЛУ-ТБ). Программа клинических исследований разработана для оценки эффективности деламаида при добавлении его к оптимизированному фоновому режиму, рекомендованному ВОЗ. Преимущество данного метода исследования в том, что благоприятные эффекты деламаида, наблюдаемые в гетерогенной выборке, могут рассматриваться в качестве приближенных к условиям реальной клинической практики. Международное двойное слепое стратифицированное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы с участием 402 взрослых пациентов [16] показало, что у 45,4% лиц, получавших деламаид в дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у 41,9%, получавших деламаид в дозе 200 мг 2 раза в сутки, конверсия посева мокроты отмечалась через 2 мес. терапии, установлено статистически значимое различие с группой плацебо (26 и 53%; 95%-ный ДИ 11-112). Анализ безопасности показал, что деламаид не обладал дозозависимой кардиотоксичностью; однако у пациентов, получавших деламаид, отмечалось больше эпизодов увеличения интервала QT при проведении плановых электрокардиографических исследований (ЭКГ), чем в группе плацебо, но ни один из этих эпизодов не сопровождался клиническими проявлениями. По остальным нежелательным явлениям достоверных различий в группах не получено.

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

III фазы в параллельных группах для оценки эффективности добавления деламаида к уже имеющейся высокоэффективной схеме лечения МЛУ-ТБ проводилось в семи странах с участием 511 пациентов с МЛУ-ТБ [46]. Результат исследования не показал статистически значимых различий между медианами срока конверсии мокроты в группах сравнения: 51 день в группе деламаида и 57 дней в группе плацебо (ОР 1,17; 95%-ный ДИ 0,91-1,51, $p = 0,22$). По крайней мере одна нежелательная реакция (НР) зарегистрирована у 98% ($n = 501$) из 511 пациентов; у 26,6% ($n = 136$) она была расценена как «серьезная».

Общая частота НР в группах деламаида и плацебо не различалась; ни одновременный прием моксифлоксацина, ни низкий уровень альбумина не приводили к клинически значимой пролонгации интервала QTcF (скорректированный интервал QT по формуле Fredericia) по сравнению с группой плацебо [55]. Долгосрочные результаты также не выявили статистических различий между группами в частоте негативации посева МБТ через 18 мес. лечения (79,6 и 82,2% соответственно; ОР 0,969; 95%-ный ДИ 0,866-1,084; $p = 0,59$) и в частоте регистрации успешного лечения через 30 мес. (77,1 и 77,6% соответственно; ОР 0,993; 95%-ный ДИ 0,899-1,097; $p = 0,9$). Однако интерпретация результатов этого исследования, которое стало первым в своем роде по оценке эффективности одного препарата в многокомпонентной схеме терапии МЛУ-ТБ, требует нескольких пояснений. В процессе набора участников исследования произошел пересмотр рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ с включением в схемы терапии фторхинолонов последнего поколения, а также линезолида и клофазимина: в результате 89% пациентов получали фторхинолон в течение 30 дней до рандомизации. В период исследования (2013 г.) ВОЗ пересмотрела определение исходов лечения ТБ, что привело к существенным изменениям при анализе результатов. Кроме того, в ходе исследования применялась не фиксированная схема терапии МЛУ-ТБ, а допускалось создание собственных оптимизированных режимов лечения. В подобной ситуации очевидно, что любой один препарат вряд ли продемонстрирует превосходство над эффективной многокомпонентной схемой лечения ТБ. Вместе с тем частота регистрации НР при лечении деламаидом и отсутствие межлекарственных взаимодействий были близки к «целевым профилям препаратов», составленным ВОЗ. Следствием III фазы исследований явилось начало более широкого применения деламаида. В дальнейшем использование деламаидсодержащего режима показало высокие результаты успешного лечения (81,6%) вне зависимости от типа устойчивости: МЛУ, преШЛУ или ШЛУ [37].

Применение в России. К настоящему времени опыт использования деламаида для лечения ТБ с МЛУ, преШЛУ и ШЛУ имеется в Архангельской

области ($n = 5$) и Чеченской Республике ($n = 43$) [1, 2, 23]. По обобщенным данным [3], конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема деламаида была достигнута у 45,8% пациентов, частота регистрации эффективного курса лечения ТБ с МЛУ или ШЛУ составила 68,7%, несмотря на значительную частоту регистрации вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и). Одновременное назначение деламаида с другими противотуберкулезными препаратами (бедаквилином, линезолидом и клофазимином) не приводило к серьезным нежелательным явлениям.

Деламаид и бедаквилин. Ранее считалось, что следует избегать одновременного применения бедаквилина и деламаида из-за потенциального усиления кардиотоксичности [57]. Вместе с тем уже в 2016 г. в литературе стали появляться первые сведения о применении такой комбинации для лечения сложных случаев лекарственно-устойчивого ТБ [28, 34, 53]. К настоящему времени исследования, отражающие опыт совместного использования бедаквилина и деламаида, не показали усиления кардиотоксичности даже в тех случаях, когда в схеме лечения присутствовали и другие потенциально пролонгирующие интервал QT препараты (в частности, клофазимин и/или фторхинолоны) [15, 19, 27, 32, 42]. Предварительные результаты недавнего исследования DELIBERATE (DELamanId BEdaquiline for ResistAnt TubErculosis, 2019) с участием 84 человек с МЛУ-ТБ и выполнением 2 062 ЭКГ показали, что совместное применение деламаида и бедаквилина является безопасным и не оказывает значительного влияния на интервал QTcF [11].

Накопленные данные о совместном применении деламаида и бедаквилина обобщены в Сводном руководстве ВОЗ 2020 г., где отмечено отсутствие их синергических кардиотоксических эффектов, что позволяет рассматривать такую комбинацию в качестве обнадеживающей для терапии сложных случаев лекарственно-резистентного ТБ [60].

Длительность назначения деламаида. В настоящее время применение деламаида дольше 6 мес. рассматривается как использование препарата вне инструкции, однако считается, что более длительные сроки использования возможны, когда ожидаемая польза превышает возможный риск [57, 58]. Skripconoka V. et al. (2013) сообщали о продлении применения деламаида свыше 6 мес.: частота благоприятных исходов лечения среди получавших деламаид в течение 8, 6, 2 мес. и плацебо составляла 74,9; 74,2; 53,8 и 57,5% соответственно, что позволяет предполагать возможность более длительных курсов лечения деламаидом [50].

Деламаид у детей. Первые сведения о результатах использования деламаида в педиатрической практике были получены в 10-дневном исследовании фармакокинетики и безопасности, проводимом для определения оптимального дозирования

препарата у детей: безопасность применения деламаида у детей старше 3 лет продемонстрирована на примере лиц с МЛУ-ТБ ($n = 37$) в возрасте 0-17 лет, принимавших деламаид в зависимости от возраста и массы тела (5-200 мг/сут) [40]. Эти же пациенты приняли участие в долгосрочном (6-месячном) исследовании безопасности, эффективности и фармакокинетики деламаида при МЛУ-ТБ в педиатрической практике (Otsuka 233, фаза II) [4], результаты которого продемонстрировали безопасность применения деламаида у детей старше 3 лет [20, 21].

При использовании деламаида в рамках со-страдательного применения у 19 детей с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ из разных стран (в том числе России) в большинстве случаев ($n = 18$) НР либо отсутствовали, либо наблюдались только легкие, не требовавшие его отмены [13, 52]. В 2016 г. ВОЗ допустила возможность применения деламаида у детей в возрасте 6 лет и старше [59]. В последующем препарат стал перспективным для применения в педиатрической практике и дальнейшего изучения [10, 22, 33], и в 2020 г. ВОЗ рекомендовала использование деламаида у детей с 3 лет [60]. В будущем планируется разработка так называемых "child-friendly"-форм препарата с оптимальными педиатрическими дозами и приятными на вкус.

Mohr-Holland E. et al. (2020) опубликовали данные о положительном опыте применения деламаида, бедаквилина или их комбинации среди подростков 10-19 лет с МЛУ-ТБ ($n = 22$), треть из которых были ВИЧ-позитивными. В исследуемой группе не выявлено случаев аритмии или удлинения QTcF > 500 мс, несмотря на одновременный прием других потенциально кардиотоксичных препаратов, а эффективность лечения МЛУ-ТБ в этой когорте составила 77% [36]. В настоящее время проводятся исследования по оценке применения деламаида в комбинации с другими препаратами для лечения МЛУ-ТБ у детей с различным ВИЧ-статусом [44]. По мнению некоторых авторов, в дальнейшем деламаид может заменить инъекционные препараты в схемах лечения МЛУ-ТБ у детей 3 лет и старше [48]. Накопленные сведения позволяют считать, что в настоящее время отсутствуют причины, по которым дети и подростки не могли бы получать современные схемы лечения ТБ с включением деламаида.

Беременность и лактация. В исследованиях на животных показано, что деламаид обладает потенциальным тератогенным действием, вызывая аномалии развития плода, кроме того, препарат также содержится в грудном молоке, где его пиковые концентрации были в 4 раза выше, чем в крови [14]. В связи с отсутствием доказательств безопасности в настоящее время считается, что деламаид не должен быть использован в период беременности или лактации [12, 38].

Внелегочный туберкулез. Сведения об эффективности деламаида при внеторакальных локали-

зациях немногочисленны и ограничиваются описанием клинических случаев [45], а рекомендации по применению деламаида экстраполируются с торакальных на внелегочные формы ТБ [57]. Данные о фармакодинамике деламаида при внелегочном ТБ вообще и при ТБ центральной нервной системы (ЦНС) в частности ограничены, но имеющиеся свидетельства о высоких концентрациях препарата в тканях, включая ЦНС [47, 49]. Tucker E. W. et al. (2019) изучали концентрации деламаида и его первичного метаболита (DM-6705) в ЦНС при экспериментально индуцированном ТБ, а также оценивали результаты лечения ТБ ЦНС с применением деламаида у 3 человек с ШЛУ-ТБ. Обнаружено, что при экспериментальной модели ТБ у кроликов концентрация деламаида в веществе головного мозга была почти в 5 раз выше, чем в плазме; в то же время концентрации деламаида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) были низкими, но все же превышали средние значения минимальной ингибирующей концентрации для МБТ [54]. Обнаружение высокой концентрации деламаида в веществе головного мозга позволяет рассматривать этот препарат в качестве важного компонента лечения ТБ ЦНС, несмотря на его невысокую концентрацию в ЦСЖ, так как известно, что низкие концентрации в ЦСЖ некоторых антимикробных препаратов (например, амфотерицина В, эхинокандинов) не препятствуют их эффективному применению в лечении грибковых нейроинфекций [18, 26].

Деламаид и ВИЧ-инфекция (ВИЧ-и). Частота регистрации ТБ ЦНС и других внелегочных форм при ВИЧ-и делает этот препарат перспективным для дальнейшего использования в терапии коинфекции ВИЧ-и/ТБ. Результаты ряда исследований показали, что НР деламаида при ВИЧ-и типичны (диспепсия, пролонгация QTcF, миалгии) и их частота не выше, чем у ВИЧ-негативных лиц [5, 25, 36]. Важно отметить, что использование деламаида при ВИЧ-и/ТБ имеет ряд преимуществ по причине отсутствия категорично негативных лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами: в частности, показано, что использование эфавиренза и тенофовира не оказывает влияния на метаболизм деламаида. Однако при совместном применении деламаида с лопинавиром, усиленным ритонавиром (LPV/r), могут возникать важные лекарственные взаимодействия, так как метаболизм первичного метаболита деламаида (DM-6705) опосредован ферментами CYP3A4. Применение деламаида совместно с LPV/r – мощным ингибитором CYP3A4 – привело к увеличению C_{max} и AUC деламаида на 18 и 22% соответственно и увеличению экспозиции DM-6705 на 25-30%, что может существенно повышать кардиотоксичность деламаида. Если же одновременное назначение LPV/r и деламаида считается необходимым, то рекомендуется более частое проведение ЭКГ (не реже одного раза в 2 нед.

в течение 1-го мес. терапии) [12, 24, 29, 31]. Важно также принимать во внимание сведения о высоком связывании деламаида с белками плазмы (99,5%), а также регуляцию его метаболизма сывороточным альбумином: эти механизмы не позволяют использовать деламаид при тяжелой гипоальбуминемии (< 28 г/л), которая иногда может определяться при ВИЧ-и [6].

Данные, полученные Mohr E. et al. (2019), могут служить примером использования деламаида при ВИЧ-и/ТБ в условиях реальной клинической практики: в когорте из 103 пациентов с рифампицин-резистентным ТБ (РУ-ТБ) в ЮАР 77% были ВИЧ-позитивными, у большинства количество CD4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл. У трети пациентов режим лечения включал комбинацию деламаида с бедаквилином, при этом у 52% длительность применения деламаида превышала 6 мес. Выявлено, что конверсия посева МБТ произошла у 52 и 81% человек в течение 2 и 6 мес. соответственно; кроме того, данное исследование еще раз продемонстрировало благоприятный профиль кардиологической безопасности при совместном применении с бедаквилином (частота регистрации увеличения интервала QTcF > 500 мс не превышала 2%) [35, 41].

Перспективы использования деламаида. Согласно действующей стратегии ВОЗ, для большинства пациентов с МЛУ/РУ-ТБ пока рекомендованы длительные (не менее 18 мес.) режимы лечения. При составлении длительного режима химиотерапии необходимо включить в схему все три препарата группы А (бедаквилин, фторхинолон и линезолид) и по крайней мере один препарат группы В (клоfazимин и/или циклосерин/теризидон). Если в схеме лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включать оба препарата группы В. Если же режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С [60]. ВОЗ рекомендует применять деламаид (группа С) при невозможности одновременного использования препаратов группы А и/или группы В, а также в случаях предполагаемой или подтвержденной резистентности к таким препаратам группы С, как этамбутол и/или пиразинамид. Таким образом, в отечественной практике деламаид целесообразно применять в тех клинических ситуациях, когда по разным причинам невозможно составление адекватной схемы лечения по IV и V режимам. Одновременное назначение деламаида и бедаквилина для терапии сложных случаев МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ может стать обычной практикой. В лечении коинфекции (ВИЧ-и/ТБ) в России деламаид может занять особое место из-за отсутствия значимых лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами.

Предстоит оценить безопасность применения деламаида в педиатрической практике с целью создания

оптимальных безынъекционных и, возможно, укороченных режимов терапии ТБ у детей и подростков. Одной из вероятных перспектив может стать применение деламанида для профилактики ТБ у взрослых

и детей из контакта с МЛУ-ТБ [43]. Конечной целью изучения деламанида является разработка короткого, безопасного, ориентированного на пациента перорального режима лечения ТБ [9, 56, 61].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 5-10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10>.
2. Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 12. - С. 62-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63>.
3. Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Гайда А. И., Привольнев В. В. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 67-68. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>.
4. A 6-month safety, efficacy and pharmacokinetic trial of delamanid in pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-233), 2013. [NCT01859923] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>.
5. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.W., Al-Marzouqi N.H., Arias-Guillén M., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Borisov S.E., Bruchfeld J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Caminero J.A., Cebrian Gallardo J.J., Centis R., Codecasa L.R., D'Ambrosio L., Dalcolmo M., Danila E., Dara M., Davidaviciene E., Davies Forsman L., De Los Rios Jefe J., Denholm J., Duarte R., Elamin S.E., Ferrarese M., Filippov A., Ganatra S., Garcia A., García-García J.M., Gayoso R., Giraldo Montoya A.M., Gomez Rosso R.G., Gualano G., Hoefsloot W., Ilievská-Poposka B., Jonsson J., Khimova E., Kuksa L., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Manga S., Marchese V., Martínez Robles E., Maryandyshev A., Matteelli A., Migliori G.B., Mullerpattan J.B., Munoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nieto Marcos M., Noordin N.M., Palmero D.J., Palmieri F., Payen M.C., Piubello A., Pontali E., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Skrahina A., Šmite A., Solovic I., Sotgiu G., Souleymane M.B., Spanevello A., Stošić M., Tadolini M., Tiberi S., Udwadia Z.F., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Visca D., Zhurkin D., Zignol M., members of the International Study Group on new anti-tuberculosis drugs and adverse events monitoring. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study // Int. J. Infect. Dis. - 2019. - Vol. 83. - P. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036. Epub. 2019 Apr 3. PMID: 30953827.
6. Alvarez-Uria G., Midde M., Pakam R., Naik P.K. Diagnostic and prognostic value of serum albumin for tuberculosis in HIV infected patients eligible for antiretroviral therapy: data from an HIV cohort study in India // Bioimpacts. - 2013. - Vol. 3, № 3. - P. 123-128.
7. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease // Curr. Med. Chem. - 2007. - Vol. 14, № 18. - P. 2000-2008. doi:10.2174/092986707781368496.
8. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // Drugs. - 2015. - Vol. 75, № 1. - P. 91-100.
9. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M., Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 382, № 10. - P. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814. PMID: 32130813; PMCID: PMC6955640.
10. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac. Dis. - 2017. - Vol. 9, № 7. - P. 2093-2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
11. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the deliberate trial. CROI. 2019.

REFERENCES

1. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10>.
2. Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B. The experience of using delamanid in the Chechen Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 62-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63>.
3. Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>.
4. A 6-month safety, efficacy and pharmacokinetic trial of delamanid in pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-233), 2013. [NCT01859923] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>.
5. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.W., Al-Marzouqi N.H., Arias-Guillén M., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Borisov S.E., Bruchfeld J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Caminero J.A., Cebrian Gallardo J.J., Centis R., Codecasa L.R., D'Ambrosio L., Dalcolmo M., Danila E., Dara M., Davidaviciene E., Davies Forsman L., De Los Rios Jefe J., Denholm J., Duarte R., Elamin S.E., Ferrarese M., Filippov A., Ganatra S., Garcia A., García-García J.M., Gayoso R., Giraldo Montoya A.M., Gomez Rosso R.G., Gualano G., Hoefsloot W., Ilievská-Poposka B., Jonsson J., Khimova E., Kuksa L., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Manga S., Marchese V., Martínez Robles E., Maryandyshev A., Matteelli A., Migliori G.B., Mullerpattan J.B., Munoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nieto Marcos M., Noordin N.M., Palmero D.J., Palmieri F., Payen M.C., Piubello A., Pontali E., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Skrahina A., Šmite A., Solovic I., Sotgiu G., Souleymane M.B., Spanevello A., Stošić M., Tadolini M., Tiberi S., Udwadia Z.F., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Visca D., Zhurkin D., Zignol M., members of the International Study Group on new anti-tuberculosis drugs and adverse events monitoring. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 83, pp. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036. Epub. 2019 Apr 3. PMID: 30953827.
6. Alvarez-Uria G., Midde M., Pakam R., Naik P.K. Diagnostic and prognostic value of serum albumin for tuberculosis in HIV infected patients eligible for antiretroviral therapy: data from an HIV cohort study in India. *Bioimpacts*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 123-128.
7. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease. *Curr. Med. Chem.*, 2007, vol. 14, no. 18, pp. 2000-2008. doi:10.2174/092986707781368496.
8. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*, 2015, vol. 75, no. 1, pp. 91-100.
9. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M., Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814. PMID: 32130813; PMCID: PMC6955640.
10. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 7, pp. 2093-2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
11. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the deliberate trial. CROI. 2019.

12. Esmail A., Sabur N. F., Okpechi I., Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill // *J. Thorac. Dis.* - 2018. - Vol. 10, № 5. - P. 3102-3118. doi:10.21037/jtd.2018.05.11.
13. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H. S., Caminero Luna J., Marais B., Centis R., Dara M., Matteelli A., Blasi F., Migliori G. B. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol. 44. - P. 811-815.
14. European Medicines Agency. Assessment Report: Delytba. London: European Medicines Agency; 2014 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delytba-epar-product-information_en.pdf.
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of drug-resistant tuberculosis patients in Armenia, India and South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 18. - P. 536-544.
16. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S. K., Shim T. S., Suh G. Y., Danilovits M., Ogata H., Kurve A., Chang J., Suzuki K., Tupasi T., Koh W. J., Seaworth B., Geiter L. J., Wells C. D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - Vol. 366, № 23. - P. 2151-2160.
17. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Groll A. H., Mickiene D., Petraitis V., Petraitiene R., Ibrahim K. H., Piscitelli S. C., Bekersky I., Walsh T. J. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2001. - Vol. 45, № 12. - P. 3322-3327.
19. Guglielmetti L., Barkane L., Le Dù D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid in multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 3. - P. 1702550. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02550-2017.
20. Hafkin J., Frias M., Hesselning A., Garcia-Prats A. J., Schaaf H. S., Gler M. et al. Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 6-17 years. Presented at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [Poster A-960]. San Diego, CA, USA: ICAAC, 17-25 September 2015. 28.
21. Hafkin J., Frias M., De Leon A., Hittel N., Geiter L., Wells C., et al. Long-term safety, tolerability, and pharmacokinetics of delamanid in children ages 12-17. EP-115-04. Presentation at 46th Union World Conference on Lung Health Cape Town, South Africa, 2-6 December 2015 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - Vol. 19 (12 suppl. 2): S91. [EP-115-04].
22. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Seddon J. A., Schaaf H. S., Hesselning A. C., Achar J., Bernheimer J., Cruz A. T., D'Ambrosio L., Detjen A., Graham S. M., Hughes J., Jonckheere S., Marais B. J., Migliori G. B., McKenna L., Skrahina A., Tadolini M., Wilson P., Furin J. Sentinel project on pediatric drug-resistant tuberculosis. new and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 195, № 10. - P. 1300-1310. doi:10.1164/rccm.201606-1227CI.
23. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., Mohr E., Sinha A., Skrahina A., Vambe D., Vasilyeva I., Lachenal N., Varaine F. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients // *Emerg. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 23, № 10. - P. 1746-1748. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170468>.
24. HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hivdruginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
25. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 9. - P. 1017-1023. doi:10.5588/ijtld.18.0651.
26. Kethireddy S., Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* - 2007. - Vol. 3, № 4. - P. 573-581.
27. Kim C. T., Kim T. O., Shin H. J., Ko Y. C., Hun Choe Y., Kim H. R., Kwon Y. S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 3. - P. 1702467. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02467-2017.
28. Lachâtre M., Rioux C., Le Dù D., Fréchet-Jachym M., Veziris N., Bouvet E., Yazdanpanah Y. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 16. - P. 294.
29. Li F., Lu J., Ma X. CYP3A4-mediated lopinavir bioactivation and its inhibition by ritonavir // *Drug. Metab. Dispos.* - 2012. - Vol. 40, № 1. - P. 18-24. doi:10.1124/dmd.111.041400.
12. Esmail A., Sabur N.F., Okpechi I., Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill. *J. Thorac. Dis.*, 2018, vol. 10, no. 5, pp. 3102-3118. doi:10.21037/jtd.2018.05.11.
13. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H.S., Caminero Luna J., Marais B., Centis R., Dara M., Matteelli A., Blasi F., Migliori G.B. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, pp. 811-815.
14. European Medicines Agency. Assessment Report: Delytba. London, European Medicines Agency, 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delytba-epar-product-information_en.pdf.
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of drug-resistant tuberculosis patients in Armenia, India and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, pp. 536-544.
16. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E., Gao M., Awad M., Park S.K., Shim T.S., Suh G.Y., Danilovits M., Ogata H., Kurve A., Chang J., Suzuki K., Tupasi T., Koh W.J., Seaworth B., Geiter L.J., Wells C.D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-2160.
17. Global tuberculosis report 2019. Geneva, World Health Organization, 2019, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Groll A.H., Mickiene D., Petraitis V., Petraitiene R., Ibrahim K.H., Piscitelli S.C., Bekersky I., Walsh T.J. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, no. 12, pp. 3322-3327.
19. Guglielmetti L., Barkane L., Le Dù D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid in multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702550. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02550-2017.
20. Hafkin J., Frias M., Hesselning A., Garcia-Prats A.J., Schaaf H.S., Gler M. et al. Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 6-17 years. Presented at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [Poster A-960]. San Diego, CA, USA, ICAAC, 17-25 September 2015. 28.
21. Hafkin J., Frias M., De Leon A., Hittel N., Geiter L., Wells C., et al. Long-term safety, tolerability, and pharmacokinetics of delamanid in children ages 12-17. EP-115-04. Presentation at 46th Union World Conference on Lung Health Cape Town, South Africa, 2-6 December 2015. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, 12 suppl. 2, S91. [EP-115-04].
22. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Seddon J.A., Schaaf H.S., Hesselning A.C., Achar J., Bernheimer J., Cruz A.T., D'Ambrosio L., Detjen A., Graham S.M., Hughes J., Jonckheere S., Marais B.J., Migliori G.B., McKenna L., Skrahina A., Tadolini M., Wilson P., Furin J. Sentinel project on pediatric drug-resistant tuberculosis. new and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 10, pp. 1300-1310. doi:10.1164/rccm.201606-1227CI.
23. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., Mohr E., Sinha A., Skrahina A., Vambe D., Vasilyeva I., Lachenal N., Varaine F. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1746-1748. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170468>.
24. HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hivdruginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
25. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 9, pp. 1017-1023. doi:10.5588/ijtld.18.0651.
26. Kethireddy S., Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2007, vol. 3, no. 4, pp. 573-581.
27. Kim C.T., Kim T.O., Shin H.J., Ko Y.C., Hun Choe Y., Kim H.R., Kwon Y.S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702467. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02467-2017.
28. Lachâtre M., Rioux C., Le Dù D., Fréchet-Jachym M., Veziris N., Bouvet E., Yazdanpanah Y. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, pp. 294.
29. Li F., Lu J., Ma X. CYP3A4-mediated lopinavir bioactivation and its inhibition by ritonavir. *Drug. Metab. Dispos.*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 18-24. doi:10.1124/dmd.111.041400.

30. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging // *Drug. Dev. Res.* - 2019. - Vol. 80, № 1. - P. 98-105.
31. Mallikaarjun S., Wells C., Petersen C., Paccaly A., Shoaf S.E., Patil S., Geiter L. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2016. - Vol. 60, № 10. - P. 5976-5985.
32. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T.D., Alffenaar J.W., Amale R., Mullerpattan J., Topgyal S., Udawadia Z.F., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Bedaquiline and Delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 23, № 10. - P. 1718-1721. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2310.170834>.
33. McAnaw S.E., Hesselning A.C., Seddon J.A., Dooley K.E., Garcia-Prats A.J., Kim S., Jenkins H.E., Schaaf H.S., Sterling T.R., Horsburgh C.R. Pediatric multidrug-resistant tuberculosis clinical trials: challenges and opportunities // *Int. J. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 56. - P. 194-199. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.423.
34. Migliori G.B., Pontali E., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Tiberi S., Tadolini M., Esposito S. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017. - Vol. 18, № 2:341. Published 2017 Feb 7. doi:10.3390/ijms18020341.
35. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S.J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 6. - P. 1800017. Published 2018 Jun 14. doi:10.1183/13993003.00017-2018.
36. Mohr-Holland E., Reuter A., Furin J., Garcia-Prats A., De Azevedo V., Mudaly V., Kock Y., Trivino-Duran L., Isaakidis P., Hughes J. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa // *Clin. Med.* - 2020. - Vol. 20. - P. 100290. doi:10.1016/j.clinim.2020.100290.
37. Mok J., Kang H., Koh W.J., Jhun B.W., Yim J.J., Kwak N., Lee T., Kang B., Jeon D. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 54. - P. 1900811 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00811-2019>].
38. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., Chen L., Daley C.L., Dalton T.L., Duarte R., Fregonese F., Horsburgh C.R.Jr., Ahmad Khan F., Kheir F., Lan Z., Lardizabal A., Lauzardo M., Mangan J.M., Marks S.M., McKenna L., Menzies D., Mitnick C.D., Nilsen D.M., Parvez F., Peloquin C.A., Raftery A., Schaaf H.S., Shah N.S., Starke J.R., Wilson J.W., Wortham J.M., Chorbha T., Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - Vol. 200, № 10. - P. e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
39. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H., Nguyen N.V., Alffenaar J.C. Delamanid resistance: update and clinical management // *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa755. doi:10.1093/cid/ciaa755.
40. Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-232). 2013. [NCT01856634] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>.
41. Pontali E., Centis R., D'Ambrosio L., Toscanini F., Migliori G.B. Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Dis.* - 2019. - Vol. 11 (Suppl. 3). - P. S457-S460. doi:10.21037/jtd.2018.11.26.
42. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: A systematic review // *Eur. Respir. J.* 2018. - Vol. 52, № 1. - P. 1800934. Published 2018 Jul 4. doi:10.1183/13993003.00934-2018.
43. Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB) [NCT03568383] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>.
44. Resist-TB. Drug resistant TB clinical trials progress report, http://www.resisttb.org/?page_id=1602.
45. Rodriguez C.A., Brooks M.B., Guglielmetti L., Hewison C., Jachym M.F., Lessem E., Varaine F., Mitnick C.D. Barriers and facilitators to early access of bedaquiline and delamanid for MDR-TB: a mixed-methods study // *Public. Health Action.* - 2019. - Vol. 9, № 1. - P. 32-41. doi:10.5588/pha.18.0078.
46. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants with Multidrug-Resistant Tuberculosis [NCT01424670] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>.
30. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug. Dev. Res.*, 2019, vol. 80, no. 1, pp. 98-105.
31. Mallikaarjun S., Wells C., Petersen C., Paccaly A., Shoaf S.E., Patil S., Geiter L. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 10, pp. 5976-5985.
32. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T.D., Alffenaar J.W., Amale R., Mullerpattan J., Topgyal S., Udawadia Z.F., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Bedaquiline and Delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1718-1721. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2310.170834>.
33. McAnaw S.E., Hesselning A.C., Seddon J.A., Dooley K.E., Garcia-Prats A.J., Kim S., Jenkins H.E., Schaaf H.S., Sterling T.R., Horsburgh C.R. Pediatric multidrug-resistant tuberculosis clinical trials: challenges and opportunities. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 56, pp. 194-199. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.423.
34. Migliori G.B., Pontali E., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Tiberi S., Tadolini M., Esposito S. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 2:341, Published 2017 Feb 7. doi:10.3390/ijms18020341.
35. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S.J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017. Published 2018 Jun 14. doi:10.1183/13993003.00017-2018.
36. Mohr-Holland E., Reuter A., Furin J., Garcia-Prats A., De Azevedo V., Mudaly V., Kock Y., Trivino-Duran L., Isaakidis P., Hughes J. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Clin. Med.*, 2020, vol. 20, pp. 100290. doi:10.1016/j.clinim.2020.100290.
37. Mok J., Kang H., Koh W.J., Jhun B.W., Yim J.J., Kwak N., Lee T., Kang B., Jeon D. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, pp. 1900811 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00811-2019>].
38. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., Chen L., Daley C.L., Dalton T.L., Duarte R., Fregonese F., Horsburgh C.R.Jr., Ahmad Khan F., Kheir F., Lan Z., Lardizabal A., Lauzardo M., Mangan J.M., Marks S.M., McKenna L., Menzies D., Mitnick C.D., Nilsen D.M., Parvez F., Peloquin C.A., Raftery A., Schaaf H.S., Shah N.S., Starke J.R., Wilson J.W., Wortham J.M., Chorbha T., Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 10, pp. e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
39. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H., Nguyen N.V., Alffenaar J.C. Delamanid resistance: update and clinical management. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, ciaa755. doi:10.1093/cid/ciaa755.
40. Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-232). 2013. [NCT01856634] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>.
41. Pontali E., Centis R., D'Ambrosio L., Toscanini F., Migliori G.B. Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Dis.*, 2019, vol. 11, suppl. 3, pp. S457-S460. doi:10.21037/jtd.2018.11.26.
42. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: A systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 1, pp. 1800934. Published 2018 Jul 4. doi:10.1183/13993003.00934-2018.
43. Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB) [NCT03568383] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>.
44. Resist-TB. Drug resistant TB clinical trials progress report, http://www.resisttb.org/?page_id=1602.
45. Rodriguez C.A., Brooks M.B., Guglielmetti L., Hewison C., Jachym M.F., Lessem E., Varaine F., Mitnick C.D. Barriers and facilitators to early access of bedaquiline and delamanid for MDR-TB: a mixed-methods study. *Public. Health Action*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 32-41. doi:10.5588/pha.18.0078.
46. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants with Multidrug-Resistant Tuberculosis [NCT01424670] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>.

47. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Umehara K. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo // *Drug. Metab. Dispos.* - 2015. - Vol. 43, № 8. - P. 1267-1276. doi:10.1124/dmd.115.064527.
48. Seddon J. A., Schaaf H. S., Marais B. J., McKenna L., Garcia-Prats A. J., Hesselring A. C., Hughes J., Howell P., Detjen A., Amanullah F., Singh U., Master I., Perez-Velez C. M., Misra N., Becerra M. C., Furin J. J. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis // *Lancet Respir. Med.* - 2018. - Vol. 6, № 9. - P. 662-664. doi:10.1016/S2213-2600(18)30329-1.
49. Shibata M., Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N., Sasabe H., Suzuki M., Umehara K. Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis // *Biopharm. Drug. Dispos.* - 2017. - Vol. 38, № 4. - P. 301-312.
50. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., Leimane V., Kurve A., Levina K., Geiter L. J., Manissero D., Wells C. D. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41. - P. 1393-1400; DOI: 10.1183/09031936.00125812.
51. Szumowski J. D., Lynch J. B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Drug. Des. Devel. Ther.* - 2015. - Vol. 9. - P. 677-682. doi:10.2147/DDDT.S60923.
52. Tadolini M., Garcia-Prats A. J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H. S., Marais B. J., Ferreira H., Caminero J. A., Jonckheere S., Sinha A., Herbocek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I. a., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G. B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48, № 3. - P. 938-943. doi:10.1183/13993003.00705-2016.
53. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48. - P. 935-938.
54. Tucker E. W., Pieterse L., Zimmerman M. D., Udawadia Z. F., Peloquin C. A., Gler M. T., Ganatra S., Tornheim J. A., Chawla P., Caoili J. C., Ritchie B., Jain S. K., Dartois V., Dooley K. E. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 10. - P. e00913- e00919. Published 2019 Sep 23. doi:10.1128/AAC.00913-19].
55. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr, Ticona E., Segura P., Cadena E., Yu C., Cirule A., Lizarbe V., Davidaviciene E., Damente L., Variava E., Caoili J., Danilovits M., Bielskiene V., Staples S., Hittel N., Petersen C., Wells C., Hafkin J., Geiter L. J., Gupta R. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Trial* 213 // *Lancet Respir. Med.* - 2019. - Vol. 7, № 3. - P. 249-259.
56. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 38, № 7. - P. 1293-1296. doi:10.1007/s10096-019-03551-w.
57. World Health Organization (WHO). (2017). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2017 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
58. World Health Organization (WHO). Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>.
59. World Health Organization (WHO). The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.
60. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020].
61. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
47. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Umehara K. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo. *Drug. Metab. Dispos.*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1267-1276. doi:10.1124/dmd.115.064527.
48. Seddon J.A., Schaaf H.S., Marais B.J., McKenna L., Garcia-Prats A.J., Hesselring A.C., Hughes J., Howell P., Detjen A., Amanullah F., Singh U., Master I., Perez-Velez C.M., Misra N., Becerra M.C., Furin J.J. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 9, pp. 662-664. doi:10.1016/S2213-2600(18)30329-1.
49. Shibata M., Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N., Sasabe H., Suzuki M., Umehara K. Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis. *Biopharm. Drug. Dispos.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 301-312.
50. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., Leimane V., Kurve A., Levina K., Geiter L.J., Manissero D., Wells C.D. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 41, pp. 1393-1400; DOI: 10.1183/09031936.00125812.
51. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug. Des. Devel. Ther.*, 2015, vol. 9, pp. 677-682. doi:10.2147/DDDT.S60923.
52. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herbocek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I. a., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 938-943. doi:10.1183/13993003.00705-2016.
53. Tadolini M., Lingsang R.D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T.D., Centis R., Migliori G.B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 935-938.
54. Tucker E.W., Pieterse L., Zimmerman M.D., Udawadia Z.F., Peloquin C.A., Gler M.T., Ganatra S., Tornheim J.A., Chawla P., Caoili J.C., Ritchie B., Jain S.K., Dartois V., Dooley K.E. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 10, pp. e00913- e00919. Published 2019 Sep 23. doi:10.1128/AAC.00913-19].
55. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V.Jr, Ticona E., Segura P., Cadena E., Yu C., Cirule A., Lizarbe V., Davidaviciene E., Damente L., Variava E., Caoili J., Danilovits M., Bielskiene V., Staples S., Hittel N., Petersen C., Wells C., Hafkin J., Geiter L.J., Gupta R. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Trial* 213. *Lancet Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 249-259.
56. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, vol. 38, no. 7, pp. 1293-1296. doi:10.1007/s10096-019-03551-w.
57. World Health Organization (WHO). (2017). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2017 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
58. World Health Organization (WHO). Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>.
59. World Health Organization (WHO). The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Interim Policy Guidance. Geneva, World Health Organization; 2016.
60. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment, Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2020].
61. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ИНФОРМАЦИ ОБ АВТОРАХ:

Зими́на Вера Николаевна

Российский университет дружбы народов,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии медицинского института.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: vera-zim@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3726>

Викторова Ирина Борисовна

Новокузнецкий государственный
институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843)-45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Vera N. Zimina

Peoples' Friendship University of Russia,
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology
and Phthisiology of the Medical Institute.
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
Email: vera-zim@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3726>

Irina B. Viktorova

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional
Development - Branch of Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005.
Phone/Fax: +7 (3843)-45-42-19.
Email: irinaviktoroff@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>

Submitted as of 14.12.2020

Поступил 14.12.2020

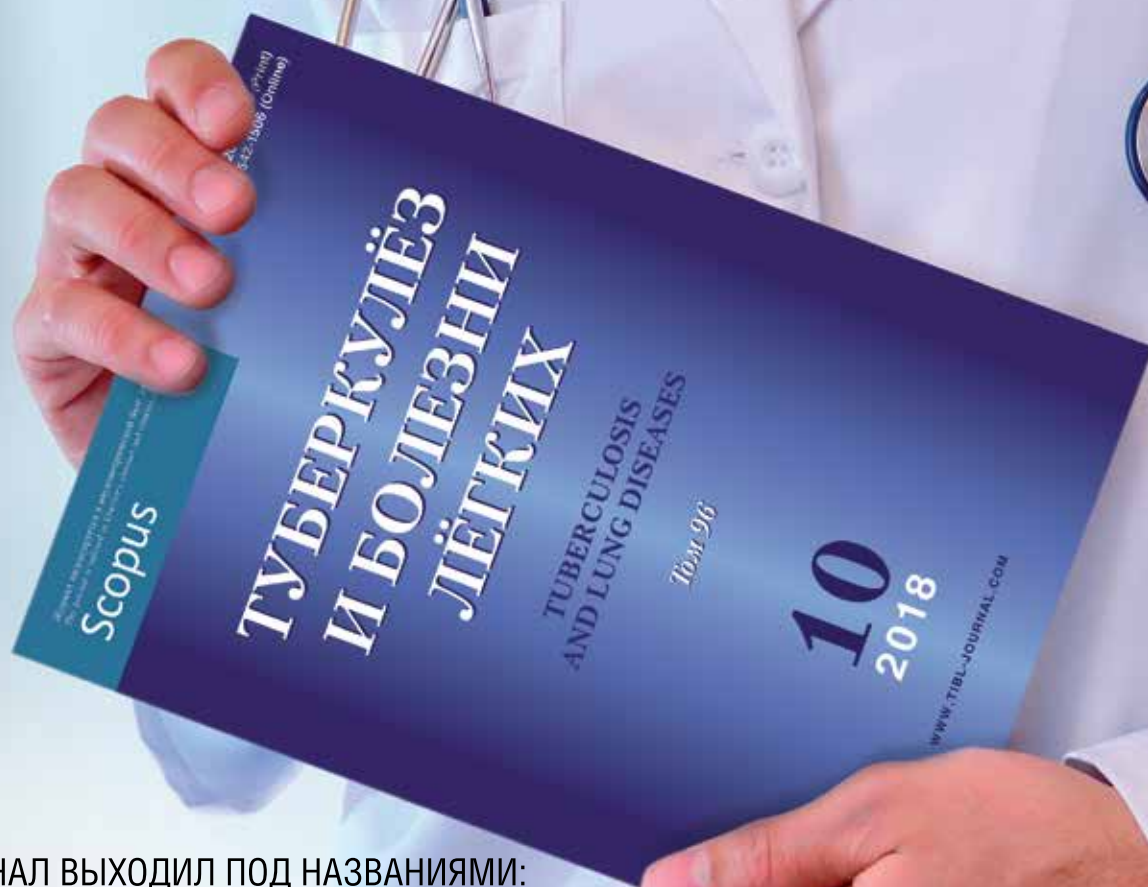
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

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

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

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

3,000+
сотрудников
2001
70+ год основания
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

www.r-pharm.com

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

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

 **Фармстандарт**

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013