

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

6
2021

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**



РУ №ЛСР-006435/08

- **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**

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

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

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 99

6

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

БРИНО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

д.м.н., профессор, ФГБУ 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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 99

6

2021

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiology Society,
Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiology 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 Phthysiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey V. SMERDIN

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

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 Phthysiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthysiopulmonology 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, № 6, 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

к.б.н. Д. В. Вахрушева

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: «Город»

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

Подписано в печать: 30 июня 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 phthiisology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 99, no. 6, 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 Phthiisopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Science Editor

Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by Gorod Printing House

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

Signed to print: June 30, 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 plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Характеристика осложнений после операций по поводу туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки
Алказ Д. В., Басек Т. С., Пантелеев А. М., Владимиров Н. Б., Елькин А. В. 7
- Функциональный статус дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких
Курпатов И. Г., Гельцер Б. И., Нотельников В. Н., Киняйкин М. Ф. 15
- Исследование генотоксических свойств противотуберкулезного препарата тиозонид
Савченко А. Ю., Буренков М. С., Байдин П. С., Раменская Г. В., Перова Н. В., Нукус В. Г. 22
- Определение длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза
Губкина М. Ф., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю. 28
- Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики
Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. 39
- Транспортные белки плазмы крови у больных туберкулезом и COVID-19 на этапах лечения
Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д., Шлык И. Ф., Сарычев А. М. 43
- ## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- Особенности диагностики спонтанной эмфиземы средостения
Романов М. Д., Ниреева Е. М., Левина Т. М. 49
- ## ОБЗОР
- Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью
Нукура А. В. 54

ORIGINAL ARTICLES

- Characteristics of complications after pulmonary tuberculosis surgery in HIV-infected patients with different CD4⁺ levels and viral load
Alkaz D.V., Basek T.S., Panteleev A.M., Vladimirov K.B., Elkin A.V. 7
- Functional state of respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease
Kurpatov I.G., Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Kinyaykin M.F. 15
- Study of genotoxic properties of thioisonide
Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baydin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G. ... 22
- Determination of duration of the intensive phase of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance
Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu. 28
- Respiratory tuberculosis in those over 70 years of age: specific course of the disease and diagnostic
Shprykov A.S., Sutyagina D.A., Dolgova M.A. 39
- Plasma transport proteins in patients with tuberculosis and COVID-19 at the stages of treatment
Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Shlyk I.F., Sarychev A.M. 43

CLINICAL CASE

- Specific diagnosis of spontaneous mediastinal emphysema
Romanov M.D., Kireeva E.M., Levina T.M. 49

REVIEW

- Pretomanid: clinical trials and prospects to be used in treatment regimens for multiple and extensive drug resistant
Kukurika A.V. 54

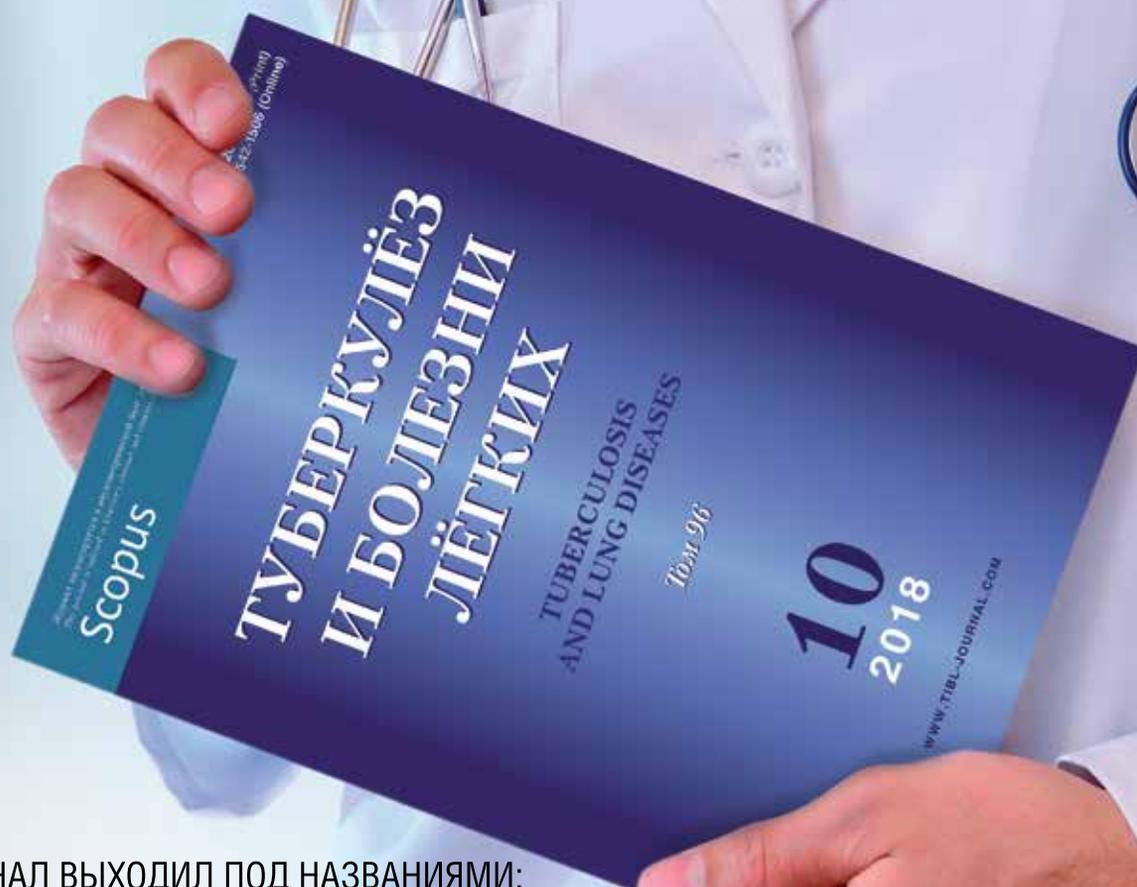
ЖУРНАЛ

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



Характеристика осложнений после операций по поводу туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки

Д. В. АЛКАЗ¹, Т. С. БАСЕК^{1,2}, А. М. ПАНТЕЛЕЕВ³, К. Б. ВЛАДИМИРОВ¹, А. В. ЕЛЬКИН^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», Санкт-Петербург, РФ

³СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение послеоперационных осложнений при туберкулезе легких у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки перед операцией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты плановых резекций легких различного объема по поводу туберкулеза у 139 ВИЧ-позитивных пациентов.

Результаты. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между исходным уровнем CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузкой с развитием послеоперационных осложнений у пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез легких, резекция легких, CD4⁺-лимфоциты, вирусная нагрузка

Для цитирования: Алказ Д. В., Басек Т. С., Пантелеев А. М., Владимиров К. Б., Елькин А. В. Характеристика осложнений после операций по поводу туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 7-13. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-7-13>

Characteristics of Complications after Pulmonary Tuberculosis Surgery in HIV-Infected Patients with Different CD4⁺ Levels and Viral Load

D. V. ALKAZ¹, T. S. BASEK^{1,2}, A. M. PANTELEEV³, K. B. VLADIMIROV¹, A. V. ELKIN^{1,2}

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²Municipal Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg, Russia

³Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to study postoperative complications in pulmonary tuberculosis HIV positive patients with the relevance to CD4⁺ count and viral load before surgery.

Subjects and methods. The results of planned lung resections of various extent for tuberculosis in 139 HIV positive patients were analyzed.

Results. There was no statistically significant correlation between baseline CD4⁺ count and viral load and the development of postoperative complications in the investigated cases.

Key words: HIV infection, pulmonary tuberculosis, lung resection, CD4⁺ lymphocytes, viral load

For citations: Alkaz D.V., Basek T.S., Pantelev A.M., Vladimirov K.B., Elkin A.V. Characteristics of complications after pulmonary tuberculosis surgery in HIV-infected patients with different CD4⁺ levels and viral load. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 7-13. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-7-13>

Для корреспонденции:

Алказ Денис Васильевич
E-mail: denis.alkaz@gmail.com

Correspondence:

Denis V. Alkaz
Email: denis.alkaz@gmail.com

Российская Федерация относится к странам с достаточно высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции. Число ВИЧ-позитивных лиц в стране на конец 2019 г. составило 1 068 839 человек. Наиболее частой причиной смерти этих пациентов является туберкулез [5, 12, 13]. Недостаточная эффективность консервативного лечения туберкулеза легких у таких пациентов обусловлена сочетанием ряда факторов: иммунными дисфункциями, часто сопутствующими вирусными гепатитами В и С, лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) и недостаточной приверженностью к лечению [3, 7, 9].

Одним из направлений повышения эффективности лечения туберкулеза легких у ВИЧ-позитив-

ных пациентов является применение хирургических методов. Ряд авторов считают, что нет различий в послеоперационном течении в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов [2, 10, 15], другие приводят свои исследования, когда по разным причинам у больных ВИЧ-инфекцией после хирургического вмешательства чаще развивались раневая инфекция, сепсис, особенно при низком уровне CD4⁺-лимфоцитов (менее 200 кл/мл) [17, 18]. Есть публикации, где указывается, что одним из критериев успешного исхода хирургического лечения являются дооперационный уровень CD4⁺-лимфоцитов более 200 кл/мкл и неопределяемая вирусная нагрузка (ВН), достигаемая применением антиретровирусной терапии

(АРВТ) [4, 16, 19]. Имеются сообщения, что на результаты хирургического лечения могут влиять медико-социальные факторы: при алкогольной и никотиновой зависимости чаще развиваются осложнения в послеоперационном периоде, а такие факторы, как наличие постоянной работы, семьи, способствуют неосложненному послеоперационному течению [1]. В Российской Федерации диагностические, экстренные и плановые оперативные вмешательства по поводу туберкулеза и его осложнений проводятся ВИЧ-позитивным пациентам по общим для больных туберкулезом показаниям [11]. Вместе с тем влияние иммунных дисфункций, обусловленных ВИЧ, на развитие специфических и неспецифических осложнений у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких, изучено недостаточно.

Цель исследования: изучение послеоперационных осложнений при туберкулезе легких у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4⁺-лимфоцитов и ВН перед операцией.

Материал и методы

Проведен ретроспективно-проспективный анализ 139 историй болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в Санкт-Петербургской городской туберкулезной больнице № 2 (в отделении хирургии туберкулеза легких) с 2007 по 2019 г. Критерием включения в исследование было выполнение плановых лечебных операций на легких по поводу туберкулеза: резекций легких различного объема, пневмонэктомий. В исследование не включались пациенты с повторными операциями на легких, а также с хирургическими вмешательствами по экстренным показаниям. Анализировались данные анамнеза заболевания, текущего состояния пациента, наличие сопутствующих заболеваний, послеоперационное течение. Изучены данные по бактериовыделению и тестированию на лекарственную чувствительность возбудителя к моменту проведения операции. Стадию ВИЧ-инфекции определяли согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции В. И. Покровского [8]. Оценена динамика уровня CD4⁺-лимфоцитов и ВН (количество копий РНК ВИЧ) в крови пациентов до и после операции в сроки от 20 до 28 дней. Выполнена стратификация пациентов по уровню CD4⁺-лимфоцитов до операции: I – уровень ≥ 200 кл/мкл, II – уровень < 200 кл/мкл [14]. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в перечне.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у включенных в исследование пациентов являлся хронический бронхит – у 81/139 (58,3%). Другими частыми сопутствующими заболеваниями были хронические вирусные гепатиты: вирусный гепатит С – у 78 (56,1%) пациентов, сочетание гепатитов В и С – у 21 (15,2%), вирусный гепатит В – у 1 (0,7%).

АРВТ до и после операции проводилась 107 (77,0%) пациентам, 27 (19,4%) пациентов отказались от АРВТ,

Перечень. Клиническая характеристика пациентов, n = 139

List. Clinical characteristics of patients (n=139)

Параметры	Значения
Возраст (в годах) М (min-max)	36,3 (19-66)
Мужчины, абс. (%)	97 (69,8)
Женщины, абс. (%)	42 (30,2)
Индекс массы тела, кг М (min-max)	22,8 (14-32)
Давность туберкулеза к моменту операции	
до 1 года, абс. (%)	20 (14,4)
1-3 года, абс. (%)	73 (52,5)
4-6 лет, абс. (%)	25 (18)
7-9 лет, абс. (%)	13 (9,4)
более 10 лет, абс. (%)	8 (5,7)
Рецидив туберкулеза	11 (7,9)
Клиническая форма туберкулеза при выявлении, абс. (%)	
инфильтративная	93 (66,9)
диссеминированная	22 (15,8)
фиброзно-кавернозная	8 (5,7)
казеозная пневмония	4 (2,8)
туберкулема	4 (2,8)
кавернозная	4 (2,8)
очаговая	2 (1,4)
туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	1 (0,7)
милиарный туберкулез	1(0,7)
Бактериовыделение к моменту операции, абс. (%)	57 (41)
Лекарственная устойчивость МБТ к моменту операции (n = 57), абс. (%)	
моно- и полирезистентность	6 (10,5)
МЛУ	6 (10,5)
ШЛУ	39 (68,4)
Давность выявления ВИЧ-инфекции к моменту операции, абс. (%)	
до 1 года	8 (5,7)
1-3 года	33 (23,8)
4-6 лет	27 (19,4)
7-9 лет	19 (13,7)
10 и более лет	52 (37,4)
Стадия ВИЧ-инфекции, абс. (%)	
IV Б	102 (73,4%)
IV В	37 (26,6%)

мотивируя это плохой переносимостью препаратов, у 5 (3,6%) больных данное лечение не назначалось в связи с высоким уровнем CD4⁺-лимфоцитов (более 1 000 кл/мкл) и низким уровнем ВН.

Проведена оценка влияния предоперационного уровня CD4⁺-лимфоцитов и ВН и развившихся послеоперационных осложнений.

Послеоперационные осложнения разделены на категории:

- неспецифические плевроролочные (замедленное расправление легкого, внутриплевральное кровотечение, несостоятельность шва бронха, послеоперационная эмпиема плевры, госпитальная пневмония, нагноение послеоперационной раны);
- специфические (прогрессирование туберкулеза легких);

• системные (нарушения в системах кровообращения, гемостаза, обменных процессах).

Статистическую обработку полученных данных проводили по программе SPSS.17 для Windows. Для сравнения непараметрических данных использовали G-критерий знаков. При уточнении влияния исходного уровня CD4⁺-лимфоцитов и ВН на развитие послеоперационных осложнений применяли точный критерий Фишера, хи-квадрат и расчет относительного риска. Таблицы расчетов выполнены на основе программы Microsoft Excel 2007. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми [6].

Результаты исследования

Всего было 139 пациентов. Средний уровень CD4⁺-лимфоцитов до операции составил $418,64 \pm 289,77$ кл/мкл (min – 5 кл.; max – 1 334 кл.).

Распределение пациентов по уровню CD4⁺-лимфоцитов представлено в табл. 1.

У 33 (23,7%) пациентов уровень CD4⁺-лимфоцитов оказался менее 200 кл /мкл, из них 2 отказались от АРВТ. Средний уровень ВН до операции составил $2,4 \pm 1,5$ log.

Распределение пациентов по уровню ВН представлено в табл. 2.

Из представленных данных следует, что 14 (10,1%) пациентов с ВН более 100 тыс. копий/мл имели выраженный иммунодефицит.

Наиболее часто операции у ВИЧ-позитивных пациентов выполняли по поводу: туберкулемы, фиброзно-кавернозного туберкулеза, кавернозного туберкулеза (табл. 3).

Всего выполнено 146 операций. Повторные операции с использованием общей анестезии по поводу послеоперационных осложнений потребовались 6 (4,3%) пациентам: по поводу внутриплеврального

Таблица 1. Распределение пациентов по уровню CD4⁺ до операции (n = 139)

Table 1. Distribution of patients by CD4⁺ count before the surgery (n=139)

Уровень CD4 ⁺ , кл/мкл	Число пациентов, абс. (%)	Среднее значение CD4 ⁺ , кл/мкл	Получали АРВТ, абс. (%)	Среднее значение CD4 ⁺ при АРВТ, кл/мкл
≥ 200	106 (76,3%)	511,42 ± 269,95	76 (54,7%)	458,39 ± 245,45
< 200	33 (23,7%)	120,60 ± 53,67	31 (22,3%)	122,35 ± 53,63
Итого	139 (100%)	418,64 ± 289,77	107 (77%)	381,10 ± 259,55

Таблица 2. Уровень вирусной нагрузки у пациентов до операции (n = 139)

Table 2. The level of viral load in the patients before the surgery (n=139)

Уровень ВН, копий/мл	Число пациентов, абс. (%)	Среднее значение ВН, копий/мл	Получали АРВТ, абс. (%)	Среднее значение ВН при АРВТ, копий/мл
0-99	78 (56,1%)	34,8 (1,3 log)	75 (53,9%)	33,7 (1,3 log)
100-9 999	30 (21,6%)	1 253,6 (2,4 log)	19 (13,7%)	725,2 (3,0 log)
10 000-99 999	17 (12,2%)	33 632,5 (4,4 log)	4 (2,9%)	45 609,8 (4,6 log)
100 000-2 999 999	14 (10,1%)	760 983,2 (5,7 log)	9 (6,5%)	924 963,9 (5,8 log)
Итого	139 (100%)	81 049,21 ± 32 245,3 (2,41 ± 1,59 log)	107 (77%)	79 665,64 ± 352 007,2 (2,04 ± 1,46 log)

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза и виды операций у пациентов

Table 3. Clinical forms of tuberculosis and surgery types in the patients

Форма туберкулеза легких	МБТ +/-	Виды операций			
		сегмент-эктомия, абс. (%)	лоб-эктомия, абс. (%)	комбинированная резекция легких, абс. (%)	пневмон-эктомия, абс. (%)
Туберкулема (n = 68)	+	8 (5,8)	3 (2,2)	1 (0,7)	0
	-	44 (31,6)	12 (8,6)	0	0
Фиброзно-кавернозная (n = 58)	+	3 (2,2)	14 (10,0)	3 (2,2)	13 (9,4)
	-	2 (1,4)	8 (5,8)	4 (2,9)	11 (7,9)
Кавернозная (n = 11)	+	2 (1,4)	0	0	0
	-	6 (4,3)	3 (2,2)	0	0
Назеозная пневмония (n = 1)	+	0	0	0	1 (0,7)
	-	0	0	0	0
Цирротическая (n = 1)	+	0	0	0	0
	-	0	0	1 (0,7)	0
Итого абс. (%)		65 (46,7)	40 (28,8)	9 (6,5)	25 (18,0)
		139 (100)			

кровотечения – у 3 (2,2%) (реторакотомия и эвакуация гемоторакса); послеоперационной эмпиемы плевры – у 1 (0,7%); замедленного расправления легкого в сочетании с хилотораксом – у 1 (0,7%); несостоятельности культи бронха – 1 (0,7%). Этому пациенту с несостоятельностью культи правого главного бронха после пневмонэктомии выполнено две повторных операции – реампутация культи бронха, а затем формирование торакастомы ввиду развившейся неспецифической эмпиемы плевры.

Интраоперационные осложнения отмечены у 6 (4,3%) пациентов. В их структуру вошли: вскрытие эмпиемного мешка – у 2 (1,4%) пациентов; повреждение сегментарных ветвей легочной артерии – у 2 (1,43%); пересечение диафрагмального нерва – у 1 (0,7%); пересечение грудного лимфатического протока – у 1 (0,7%) пациента. Данные осложнения развились в условиях тотального заражения плевральной полости. У 2 (1,4%) пациентов с интраоперационными осложнениями послеоперационное течение было без осложнений.

Послеоперационные осложнения развились у 59 (42,4%) пациентов. Структура осложнений:

- неспецифические (44 (31,6%) пациента): замедленное расправление легкого – у 33 (23,7%) пациентов; внутривисцеральное кровотечение – у 3 (2,2%); тампонада перикарда после пневмонэктомии – у 1 (0,7%); несостоятельность культи правого главного бронха – у 1 (0,7%); внутрибольничная пневмония – у 3 (2,2%); послеоперационная эмпиема плевры – у 2 (1,4%); нагноение послеоперационной раны – у 1 (0,7%) пациента;
- специфические (3 (2,2%) пациента): прогрессирование туберкулеза легких – у 2 (1 случай в опе-

рированном легком, 1 в контралатеральном легком), генерализация туберкулеза с развитием туберкулезного менингоэнцефалита – у 1 (0,7%) пациента;

- системные осложнения имелись у 12 (8,6%) пациентов: послеоперационная анемия, коррекция которой потребовала переливания эритроцитарной массы, – у 3 (2,2%); гипокоагуляция после операции – у 5 (3,6%); острый инфаркт миокарда – у 1 (0,7%); тромбоэмболия легочной артерии – у 1 (0,7%); лекарственный гепатит – у 2 (1,4%) пациентов.

Послеоперационная летальность составила 2,9% (4 случая). В 1-е сут после операции умерло 2 (1,4%) пациента – в связи с развитием острого инфаркта миокарда (1) и тромбоэмболии легочной артерии (1). Позднюю послеоперационную летальность (более 2 нед. после операции) составили 2 (1,4%) пациента – в связи с развитием неспецифической эмпиемы плевры вследствие несостоятельности культи главного бронха после пневмонэктомии и после ряда повторных операций (1), в связи с генерализацией туберкулеза (1).

У 6 пациентов с неспецифическими осложнениями уровень CD4⁺-лимфоцитов до операции составлял менее 200 кл/мкл, а у 3 пациентов ВН была более 100 000 копий/мл. Среди 12 пациентов с системными осложнениями 2 имели уровень CD4⁺ менее 200 кл/мкл, 3 – ВН более 100 000 копий/мл.

Развившиеся специфические осложнения при исходном уровне менее 200 кл/мкл установлены у 1 пациента, а у 2 была ВН более 100 000 копий/мл. Проведенные расчеты влияния исходного уровня CD4⁺ и ВН на развитие послеоперационных осложнений представлены в табл. 4.

Таблица 4. Влияние предоперационного уровня CD4⁺ и ВН на развитие послеоперационных осложнений

Table 4. The impact of pre-operative levels of CD4⁺ and viral load on the development of post-operative complications

Осложнения	До операции	
	уровень CD4 ⁺ < 200 кл/мкл	уровень CD4 ⁺ ≥ 200 кл/мкл
Неспецифические	ОР = 0,5 (95%-ный ДИ 0,23-1,09)	ОР = 1,97 (95%-ный ДИ 0,91-4,24)
	точный критерий Фишера = 0,085147	
	хи-квадрат = 3,63 (p = 0,057)	
Специфические	ОР = 1,6 (95%-ный ДИ 0,15-17,15)	ОР = 0,62 (95%-ный ДИ 0,06-6,65)
	точный критерий Фишера = 0,559532	
Системные	ОР = 0,64 (95%-ный ДИ 0,15-2,79)	ОР = 1,56 (95%-ный ДИ 0,36-6,75)
	точный критерий Фишера = 0,731112	
Неспецифические	Уровень ВН < 100 000 копий/мл	Уровень ВН ≥ 100 000 копий/мл
	ОР = 0,65 (95%-ный ДИ 0,23-1,84)	ОР = 1,53 (95%-ный ДИ 0,54-4,30)
	точный критерий Фишера = 0,548052	
Специфические	ОР = 0,05 (95%-ный ДИ 0-0,58)	ОР = 17,9 (95%-ный ДИ 1,72-184,6)
	точный критерий Фишера = 0,026802	
Системные	ОР = 0,33 (95%-ный ДИ 0,1-1,1)	ОР = 2,97 (95%-ный ДИ 0,91-9,72)
	точный критерий Фишера = 0,103814	
	хи-квадрат = 3,23 (p = 0,073)	

Примечание: здесь и в табл. 5 ОР – относительный риск, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал

Проведенный анализ не выявил статистически значимого влияния предоперационного уровня CD4⁺-лимфоцитов и ВН на развитие послеоперационных осложнений при хирургическом лечении туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Отмечено влияние исходного уровня ВН (более 100 тыс. копий/мл) на развитие специфических послеоперационных осложнений, ОР = 17,86 (95%-ный ДИ 1,72-184,65; $p \leq 0,05$). Однако ввиду малого числа наблюдений (2 пациента) сложно экстраполировать данный результат на всю популяцию таких пациентов.

У 14 из 32 пациентов, не получавших АРВТ, имелись следующие послеоперационные осложнения: неспецифические – у 11 (78,6%), специфические – у 1 (3,1%), системные – у 1 (3,1%) пациента. Отсутствие АРВТ до и после операции статистически значимо не влияло на развитие послеоперационных осложнений (табл. 5).

При сравнении динамики показателей уровня CD4⁺ до и после операции установлено, что после операции имеются незначимое повышение количества CD4⁺-лимфоцитов (с $418,64 \pm 289,77$ до $434,34 \pm 315,26$ кл/мкл, $p > 0,05$) и достоверное снижение уровня ВН (с $2,27 \pm 1,73$ lg до $1,57 \pm 1,70$ lg, $p \leq 0,01$). Установлена прямая взаимосвязь между проводимой АРВТ до и после операции и повышением уровня CD4⁺-лимфоцитов, а также снижением ВН после операции ($p < 0,05$).

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

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

Таблица 5. Влияние отсутствия АРВТ на развитие послеоперационных осложнений у пациентов

Table 5. The impact of the lack of ART on the development of post-operative complications

Осложнения	Отсутствие АРВТ
Неспецифические	ОР = 0,85 (95%-ный ДИ 0,37-1,97)
	точный критерий Фишера = 0,828781
	хи-квадрат = 0,14 ($p = 0,707$)
Специфические	ОР = 0,59 (95%-ный ДИ 0,05-6,73)
	точный критерий Фишера = 0,546826
Системные	ОР = 1,55 (95%-ный ДИ 0,32-7,45)
	точный критерий Фишера = 0,733111

Заключение

Проведенное исследование не установило статистически значимого влияния исходного уровня CD4⁺-лимфоцитов и высокой ВН на развитие осложнений хирургического лечения туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Не обнаружено и значимого влияния отсутствия АРВТ на развитие послеоперационных осложнений у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Однако противовирусная терапия значимо способствует снижению ВН у пациентов и тем самым может снизить риск интраоперационного инфицирования хирургов ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

- Алказ Д. В., Басек Т. С., Джамshedov Д. Ш., Елькин А. В. Влияние медико-социальных факторов на исход хирургического лечения туберкулеза легких у ВИЧ-положительных пациентов // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 2. - С. 11-15. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15.
- Алказ Д. В., Басек Т. С., Пашина Ю. И., Джамshedov Д. Ш., Пантелеев А. М., Елькин А. В. Частота и характер осложнений после резекций легких по поводу туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2018. - Т. 177, № 5. - С. 74-79. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79.
- Барина А. Н., Плавинский С. Л., Виноградова Н. Х. Использование одномоментных данных для оценки интенсивности заражения потребителей инъекционных наркотиков ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С – отсутствие постоянства риска // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. - 2015. - Т. 7, № 1. - С. 78-87.
- Гордон А. И., Викторова И. Б., Долгих С. А. Опыт лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 12. - С. 66-68.
- 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.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. - М.: Практическая медицина, 2021. - 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.

REFERENCES

- Alkaz D.V., Basek T.S., Dzhamshevdov D.Sh., Elkin A.V. The impact of medical and social factors on outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 11-15. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-11-15.
- Alkaz D.V., Basek T.S., Pashina Yu.I., Dzhamshevdov D.Sh., Panteleev A.M., Elkin A.V. Frequency and nature of complications after lung resections for tuberculosis in HIV-infected patients. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*, 2018, vol. 177, no. 5, pp. 74-79. (In Russ.) doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-74-79.
- Barinova A.N., Plavinskiy S.L., Vinogradova N.Kh. The use of simultaneous data to assess the intensity of infection of intravenous drug users with HIV infection and viral hepatitis C - there is no constant risk. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta Im. I. I. Mechnikova*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 78-87. (In Russ.)
- Gordon A.I., Viktorova I.B., Dolgikh S.A. The experience of drug resistant tuberculosis treatment in HIV positive patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 66-68. (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 vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 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.

7. Мордык А. В., Иванова О. Г., Ситникова С. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении // Омский научный вестник. – 2015. – № 2 (144). – С. 23-26.
7. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Sitnikova S.V. Tuberculosis with concurrent HIV-infection: causes of treatment failures. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2015, no. 2 (144), pp. 23-26. (In Russ.)
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 марта 2006 г. № 166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» – Режим доступа: <https://www.webapteka.ru/phdocs/doc11200.html> – свободный. Загл. с экрана (дата обращения 21.03.2018).
8. Edict no. 166 by the Russian Ministry of Health and Social Development as of March 17, 2006 On Approval of Instructions for Completing Annual Form of Federal State Statistical Surveillance no. 61 on Contingents of Patients with HIV Infection. (In Russ.) Available: <https://www.webapteka.ru/phdocs/doc11200.html> (Accessed 21.03.2018).
9. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ и гепатитом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29.
9. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering from TB/HIV co-infection and hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 25-29. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29.
10. Синицын М. В., Вирский Н. Ю., Титюхина М. В., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Калинина М. В. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 18-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24.
10. Sinitsyn M.V., Virskiy N.Yu., Tityukhina M.V., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Kalinina M.V. Surgical treatment of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 18-24. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-18-24.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией от 2016 г. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf – свободный. (дата обращения 21.05.2020).
11. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy ot 2016g.* [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients as of 2016]. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (Accessed 21.05.2020).
12. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора – Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (дата обращения 21.05.2020).
12. Federal Scientific Methodical Center for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. (In Russ.) Available: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (Accessed 21.05.2020).
13. Шилова М. В. Туберкулез в России. Смертность населения от туберкулеза // Мед. алфавит. – 2018. – Т. 1, № 10 (347). – С. 42-50.
13. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia. Tuberculosis mortality. *Med. Alfavit*, 2018, vol. 1, no. 10 (347), pp. 42-50. (In Russ.)
14. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (дата обращения 22.05.2020).
14. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (Accessed 22.05.2020).
15. Alexander G. R. A retrospective review comparing the treatment outcomes of emergency lung resection for massive haemoptysis with and without preoperative bronchial artery embolization // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – № 45. – P. 251-255. doi: 10.1093/ejcts/ezt336.
15. Alexander G.R. A retrospective review comparing the treatment outcomes of emergency lung resection for massive haemoptysis with and without preoperative bronchial artery embolization. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2014, no. 45, pp. 251-255. doi: 10.1093/ejcts/ezt336.
16. Alexander G. R., Biccard B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – № 49. – P. 823-828. doi: 10.1093/ejcts/ezv228.
16. Alexander G.R., Biccard B. A retrospective review comparing treatment outcomes of adjuvant lung resection for drug-resistant tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2016, no. 49, pp. 823-828. doi: 10.1093/ejcts/ezv228.
17. Jeremiah L., Jessic G., Deneve: CD4 count is predictive of outcome in HIV-positive patients undergoing abdominal operations // *Am. J. Surg.* – 2010. – № 200 (6). – P. 694-700. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.07.030.
17. Jeremiah L., Jessic G., Deneve: CD4 count is predictive of outcome in HIV-positive patients undergoing abdominal operations. *Am. J. Surg.*, 2010, no. 200 (6), pp. 694-700. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.07.030.
18. Liu B., Zhang L., Guo R., Su J., Li L., Si Y. Anti-infective treatment in HIV-infected patients during perioperative period // *AIDS Research and Therapy*. – 2012. – № 9. – P. 36. doi: 10.1186/1742-6405-9-36.
18. Liu B., Zhang L., Guo R., Su J., Li L., Si Y. Anti-infective treatment in HIV-infected patients during perioperative period. *AIDS Research and Therapy*, 2012, no. 9, pp. 36. doi: 10.1186/1742-6405-9-36.
19. Madansein R., Parida S., Padayatchi N., Singh N., Master I., Naidu K., Zumla A., Maeurer M. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2015. – № 32. – P. 61-67. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.019.
19. Madansein R., Parida S., Padayatchi N., Singh N., Master I., Naidu K., Zumla A., Maeurer M. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *Intern. J. Infect. Dis.*, 2015, no. 32, pp. 61-67. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Алказ Денис Васильевич
хирургическое отделение № 2.
E-mail: denis.alkaz@gmail.com

Басек Тауфик Садыкович
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: basekts@mail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015.

Denis V. Alkaz
Surgical Department no. 2.
Email: denis.alkaz@gmail.com

Taufik S. Basek
Candidate of Medical Sciences, Assistant
of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
Email: basekts@mail.com

Владимиров Кирилл Борисович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: kv2001@bk.ru

Елькин Алексей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
E-mail: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Пантелеев Александр Михайлович

СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»,
доктор медицинских наук, главный врач.
196142, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12.
E-mail: alpantelev@gmail.com

Kirill B. Vladimirov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
Email: kv2001@bk.ru

Aleksey V. Elkin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head
of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department.
Email: Aleksei.Elkin@szgmu.ru

Aleksandr M. Pantelev

Municipal TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, Head Physician.
12, Zvezdnaya St., St. Petersburg, 196142.
Email: alpantelev@gmail.com

Поступила 29.11.2020

Submitted as of 29.11.2020

3,000+
сотрудников

2001
год основания

70+
филиалов



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

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.

на правах рекламы

www.r-pharm.com



Функциональный статус дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких*

И. Г. КУРПАТОВ¹, Б. И. ГЕЛЬЦЕР¹, В. Н. КОТЕЛЬНИКОВ¹, М. Ф. КИНЯЙКИН²

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, г. Владивосток, РФ

²КГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка силы дыхательных мышц (ДМ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и определение роли некоторых патогенетических факторов ХОБЛ в развитии их дисфункции.

Материалы и методы. В стационаре исследованы силовые характеристики ДМ у 85 мужчин в возрасте 39-78 лет с обострением ХОБЛ. На аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания) определяли уровни максимального инспираторного, экспираторного давлений в ротовой полости, максимальную скорость их подъема на вдохе и на выдохе, а также уровень интраназального давления до и после пробы с сальбутамолом.

Результаты. Зафиксирована значительная вариабельность силовых характеристик ДМ в зависимости от стадии ХОБЛ, ее фенотипа, наличия гипоксемии или гиперкапнии. У больных ХОБЛ легкой степени регистрировалась дисфункция только экспираторных ДМ, при среднетяжелой и тяжелой – инспираторных и экспираторных, а при крайне тяжелой – преобладала дисфункция диафрагмы. Результаты теста с сальбутамолом демонстрировали максимальный прирост силы ДМ при легкой и среднетяжелой ХОБЛ и минимальный – при крайне тяжелой, что указывало на роль необратимого компонента бронхиальной обструкции в развитии их дисфункции. Для эмфизематозного фенотипа ХОБЛ была характерна инспираторная дисфункция ДМ, а для бронхитического – экспираторная. У больных с гипоксемией и гиперкапнией сила инспираторных ДМ была ниже, чем при нормоксемии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция дыхательных мышц

Для цитирования: Курпатов И. Г., Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Киняйкин М. Ф. Функциональный статус дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 15-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-15-21>

Functional State of Respiratory Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

I. G. KURPATOV¹, B. I. GELTSER¹, V. N. KOTELNIKOV¹, M. F. KINYAYKIN²

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

²Primorskaya Regional Clinical Hospital no. 1, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the strength of respiratory muscles (RM) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and determine the role of certain pathogenetic factors of COPD in the development of respiratory muscle dysfunction.

Subjects and methods. In in-patient settings, the strength characteristics of respiratory muscles were studied in 85 men aged 39-78 years suffering from COPD exacerbation. MicroRPM (CareFusion, UK) was used to determine the levels of maximum inspiratory and expiratory pressures in the oral cavity, maximum rate of their rise during inspiration and expiration as well as the level of intranasal pressure before and after the test with salbutamol.

Results. Significant variability in strength characteristics of respiratory muscles was observed depending on the stage of COPD, its phenotype, and the presence of hypoxemia or hypercapnia. In patients at early stage of COPD, only expiratory respiratory muscle dysfunction was documented; at moderate and severe stages, inspiratory and expiratory muscle dysfunction was observed, and at very severe stage – diaphragm dysfunction prevailed. The results of the salbutamol test demonstrated the maximum increase in the strength of respiratory in early and moderate COPD and the minimum increase in extremely severe COPD indicating the role of the irreversible component of bronchial obstruction in the development of respiratory muscle dysfunction. The emphysematous phenotype of COPD was characterized by inspiratory respiratory muscle dysfunction, while the bronchitic phenotype was characterized by expiratory respiratory muscle dysfunction. In patients with hypoxemia and hypercapnia, the strength of inspiratory respiratory muscle was lower versus normoxemia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory muscle dysfunction

For citations: Kurpatov I.G., Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Kinyaykin M.F. Functional state of respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 15-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-15-21>

Для корреспонденции:

Котельников Владимир Николаевич
E-mail: 671235@mail.ru

Correspondence:

Vladimir N.Kotelnikov
Email: 671235@mail.ru

Ремоделирование органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) существенно увеличивает нагрузку на дыхательные мышцы (ДМ). Их адаптивная реакция на избыточ-

ное сопротивление дыханию связана с необходимостью развивать большие усилия при мышечном сокращении для сохранения адекватного объема легочной вентиляции. В случаях, когда этих уси-

лий недостаточно, в процесс обеспечения легочной вентиляции вовлекаются различные группы вспомогательных ДМ [14]. Вместе с тем длительная резистивная нагрузка на органы дыхания ухудшает сократительную функцию ДМ. Их дисфункция проявляется десинхронизацией сократительной деятельности мышечных групп различной функциональной принадлежности [6, 8]. При этом выделяют фазу субкомпенсации, проявляющуюся биоэлектрической дискоординацией, и фазу декомпенсации, которая характеризуется тотальным снижением биоэлектрической активности ДМ [11]. В этот период в ДМ происходят существенное замедление скорости проведения миопотенциалов, накопление в мышечных волокнах молочной кислоты, снижение внутриклеточного рН и изменение вследствие этого транспорта ионов K^+ и Ca^{2+} , обеспечивающих мышечное сокращение [12].

На различных стадиях ХОБЛ реализуется классический цикл трансформации ДМ: от гиперфункции и гипертрофии миоцитов до истощения их регенераторного потенциала, метаболической активности и замещения мышечных волокон соединительной тканью [1, 7]. Снижение сократительной способности ДМ, проявляющееся их утомлением или слабостью, относят к важнейшим механизмам дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ [2]. Именно поэтому ранняя диагностика дисфункции ДМ и ее своевременная коррекция является актуальной задачей для клинической практики.

В последние годы все большее значение для оценки эффективности работы ДМ получает метод измерения максимальных статических давлений на уровне полости рта и носа, которые пациент создает при «закрытых» дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха: максимального инспираторного (MIP), экспираторного (MEP) и интраназального (SNIP) давлений. Показатель MEP является индикатором силы экспираторных ДМ, а MIP – инспираторных. Параметры SNIP-теста тесно коррелируют с уровнем трансдиафрагмального давления, что позволяет использовать данный показатель в качестве маркера функциональной активности диафрагмы [10].

Цель исследования: оценка силы ДМ у больных ХОБЛ и определение роли некоторых патогенетических факторов ХОБЛ в развитии их дисфункции.

Материалы и методы

В исследование включено 85 мужчин с ХОБЛ в стадии обострения, находившихся на лечении в Региональном пульмонологическом центре ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1». Возраст обследованных – 39-78 лет (средний возраст – $64,5 \pm 2,3$ года). Индекс курильщика (ИК) больных варьировал от 20 до 100 пачка/лет. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2017 год). Пациенты были ранжированы на 4 группы в зависимости от степени тяжести заболевания согласно классификации GOLD: GOLD I ($n = 16$), GOLD II ($n = 30$), GOLD III ($n = 24$) и GOLD IV ($n = 15$). По результатам клинико-рентгенологических и функциональных исследований среди больных с ХОБЛ III-IV выделяли эмфизематозный ($n = 25$) и бронхитический ($n = 14$) фенотипы заболевания. Контрольную группу составили 48 здоровых некурящих мужчин той же возрастной группы. Обследование выполнялось после подписания участниками информированного согласия. Комплексная оценка функционального статуса больных проводилась с использованием шкал Медицинского исследовательского центра (modified Medical Research Council – mMRC) и CAT (COPD Assessment Test). Функцию внешнего дыхания исследовали на спирометре Spirolab III (Италия). Показатели функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ) определяли на бодиплетизмографе Q-box (Германия). Сатурацию кислородом артериальной крови (PaO_2) фиксировали на пульсоксиметре Elega (Великобритания). Парциальное напряжение кислорода (PaO_2) и углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови регистрировали на газоанализаторе Easy Blood Gas (MEDICA, США). В зависимости от газового состава крови больные разделены на 3 группы: с нормоксемией ($PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст. и $SaO_2 \geq 95\%$), гипоксемией ($PaO_2 < 80$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 95\%$) и гипоксемией с гиперкапнией ($PaO_2 < 80$ мм рт. ст., $SaO_2 < 95\%$ и $PaCO_2 \geq 45$ мм рт. ст.) [11].

Оценка силовых характеристик ДМ (MEP, MIP и SNIP) у пациентов выполнялась на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). С помощью дополнительного программного обеспечения PUMA (Micro Medical, Великобритания) определяли максимальную скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (maximal rate of pressure development – MRPD_{выд} и MRPD_{вд}) [12]. Рассчитывали отношение показателей MEP к MIP. Регистрация данных величин у обследуемых проводилась в положении сидя после трехкратного выполнения дыхательных маневров. При этом фиксировалась попытка с максимальным результатом. Должные величины для MEP, MIP и SNIP вычисляли, используя ранее разработанные линейные регрессионные модели [13]. Для уточнения влияния бронхообструктивных нарушений вентиляции на силу ДМ ее оценку проводили до и после стандартной пробы с сальбутамолом. Предложенный авторами «разгрузочный» индекс (РИ) рассчитывали как отношение разности показателей силы ДМ после и до пробы с бронхолитиком к исходной величине, выраженное в процентах. РИ вычисляли отдельно для MEP, MIP и SNIP.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Использовали описательный и сравнительный анализ количественных переменных. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ выполняли методом Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [4].

Результаты исследования

При легкой форме ХОБЛ у большинства больных уже регистрируется значимое снижение показателя МЕР (на 21,1% по отношению к контролю), что может свидетельствовать о некотором ограничении кинетической энергии выдыхаемого воздуха, обусловленном дисфункцией экспираторных ДМ (табл. 1). При нарастании тяжести ХОБЛ величина МЕР заметно снижалась, а ее уровень при крайне тяжелой форме заболевания достигал минимальных значений (в 1,94 раза ниже контроля). Вместе с тем отсутствовали различия между средними значениями МЕР у больных ХОБЛ легкой и средней тяжести, а также при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания. Сопоставление фактически измеренных величин МЕР с должными показало, что степень их отклонения от персонафицированных нормативов зависит от тяжести заболевания. Так, при крайне тяжелом течении ХОБЛ уровень МЕР составлял лишь 53,8% от должного, а при легком – 79,6%. Значение МIP при легкой форме ХОБЛ статистически значимо не отличалось от контроля и соответствовало должным величинам. Вместе с тем на

более поздних стадиях заболевания сократительная функция инспираторных ДМ существенно ухудшалась. Так, при ХОБЛ средней тяжести уровень МIP по отношению к контролю снижался в 1,4 раза, а при крайне тяжелой – в 2,3 раза. При этом соотношение измеренных величин МIP с должными у больных с крайне тяжелой ХОБЛ составило 54,3%, а при среднетяжелой – 77,3%. На преобладание дисфункции экспираторных или инспираторных ДМ на различных стадиях заболевания указывает динамика индекса МЕР/МIP. Так, при ХОБЛ легкой степени регистрировалась дисфункция только экспираторных мышц, что иллюстрировалось снижением данного индекса за счет сокращения величины МЕР ($p = 0,044$). Для среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ было характерным симметричное снижение МЕР и МIP, что демонстрировало ограничение функциональной активности обеих мышечных групп. При крайне тяжелом течении заболевания индекс МЕР/МIP был значимо выше по сравнению с контролем за счет более заметного снижения МIP. Эти изменения свидетельствовали о преобладании дисфункции инспираторных мышц. Уровень SNIP, так же как и МIP, у больных с легкой формой ХОБЛ не отличался от здоровых лиц. Однако при ХОБЛ II-IV отмечалось нарастающее сокращение величины данного показателя, которое достигало минимальных значений (в 2,5 раза ниже контроля) при крайне тяжелой форме заболевания. Схожая динамика фиксировалась и при сравнении измеренных величин SNIP с должными. Так, при ХОБЛ средней тяжести это соотношение составляло 75,1%, а при крайне тяжелой – 46,2%. Указанные

Таблица 1. Показатели силы ДМ у больных ХОБЛ разной степени тяжести

Table 1. Parameters of respiratory muscle strength in COPD patients at different severity stages

Показатели	Контроль (n = 48)	Тяжесть ХОБЛ			
		легкая (n = 16)	среднетяжелая (n = 30)	тяжелая (n = 24)	крайне тяжелая (n = 15)
МЕР, см вод. ст.	132,7 ± 8,4 86-227	94,7 ± 6,3** 75-146	93,6 ± 3,6** 65-117	74,6 ± 3,5*** 57-105	68,4 ± 3,2*** 55-82
МЕР, % от должного	104,5 ± 4,6 82-152	79,6 ± 5,2*** 72-115	74,7 ± 4,3*** 59-101	61,7 ± 3,4*** 52-97	53,8 ± 3,1*** 48-81
МIP, см вод. ст.	98,5 ± 4,9 78-143	90,2 ± 5,9 71-121	71,1 ± 4,5** 59-96	55,3 ± 3,4*** 43-79	43,1 ± 3,7*** 39-65
МIP, % от должного	105,1 ± 2,1 89-147	102,9 ± 1,9 82-125	77,3 ± 1,7** 66-104	65,4 ± 2,3*** 54-84	51,3 ± 2,4*** 48-67
SNIP, см вод. ст.	100,6 ± 4,8 78-145	92,7 ± 6,2 74-130	76,7 ± 3,8** 63-103	59,7 ± 3,4*** 48-86	40,3 ± 3,2*** 37-56
SNIP, % от должного	97,7 ± 1,9 83-142	90,7 ± 3,1 83-139	75,1 ± 3,7** 68-106	61,2 ± 3,8*** 52-89	46,2 ± 3,3*** 44-52
MRPD _{выд} , см вод. ст./с	713,3 ± 25,4 345-1 630	587,6 ± 36,6* 312-1 093	503,6 ± 38,6* 283-862	422,3 ± 32,5** 262-647	378,1 ± 35,5*** 249-499
MRPD _{вд} , см вод. ст./с	484,6 ± 14,1 221-938	328,7 ± 25,4* 188-761	314,4 ± 14,5* 191-632	279,9 ± 22,1** 169-469	240,7 ± 14,7*** 162-395
МЕР/МIP	1,35 ± 0,05	1,05 ± 0,06*	1,32 ± 0,04	1,35 ± 0,04	1,59 ± 0,05*

Примечание: над чертой – средние величины, под чертой – диапазоны между минимальными и максимальными значениями; значимость различий определялась по отношению к контролю. Здесь и в табл. 2 * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

изменения свидетельствовали о резком ограничении функциональной активности диафрагмы на этой стадии заболевания. Снижение показателей $MRPD_{\text{вд}}$ и $MRPD_{\text{выд}}$ дебютировало при легкой форме ХОБЛ, а при ее прогрессировании динамика этих изменений нарастала.

В исследовании установлена существенная вариабельность силовых характеристик ДМ даже в рамках одной стадии заболевания, что иллюстрировалось широким диапазоном размаха между минимальными и максимальными значениями этих показателей. Выраженность этого размаха была максимальной у больных ХОБЛ I-III стадии, а при ХОБЛ IV стадии границы вариативности силовых показателей значительно сужались. Полученные данные позволяют предположить, что сила ДМ у больных ХОБЛ зависит не только от стадии заболевания, но и от других факторов, например типа ремоделирования органов дыхания (эмфизематозного или бронхитического), интенсивности курения и исходного функционального статуса ДМ [3].

Установлено, что при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ показатели MIP, SNIP и $MRPD_{\text{вд}}$ были значимо ниже, чем при бронхитическом, что указывало на преобладание инспираторной мышечной дисфункции. Эмфизематозные изменения легочной ткани иллюстрировались данными бодиплетизмографии (ООЛ – $175,2 \pm 13,2\%$ и ФОЕ – $158,3 \pm 10,6\%$ от должных величин), которые демонстрировали наличие выраженной гиперинфляции легких у больных этой категории. При бронхитическом фенотипе ХОБЛ доминировала дисфункция экспираторных ДМ, что проявлялось значимым снижением показателей MEP и $MRPD_{\text{выд}}$.

Влияние obstructивных нарушений вентиляции и «разгрузочных» эффектов β_2 -агонистов на силу ДМ оценивалось с использованием РИ. Результаты исследования показали, что после бронходилатационной пробы с сальбутамолом прирост силовых характеристик по отношению к исходным величинам фиксировался только при легкой и среднетяжелой ХОБЛ и составлял для MEP 15,9%, MIP – 14,4%, SNIP – 15,2% и $MRPD_{\text{вд}}$ – 25,8%. У пациентов с тяжелой формой заболевания прирост этих показателей существенно сокращался и был минимальным при

ХОБЛ IV стадии. В этих случаях увеличение MEP, MIP и SNIP составляло от 5 до 7%, а показателей $MRPD_{\text{вд}}$ – 8-10%. Динамика этих изменений ассоциируется с необратимыми последствиями ремоделирования дыхательных путей при прогрессировании ХОБЛ и угасающим влиянием β_2 -агонистов на силу ДМ.

Выявлено, что артериальная гипоксемия и ее сочетание с гиперкапнией имели место у 36 (42,3%) обследованных, которые относились к группам больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Средний уровень газометрических показателей в этих случаях составлял для PaO_2 – $76,2 \pm 2,3$ мм рт. ст., а для SaO_2 – $92,7 \pm 2,2\%$, что соответствовало дыхательной недостаточности I степени [5]. Оценка силы ДМ показала, что величины MEP, MIP, SNIP и $MRPD_{\text{вд}}$ при гипоксемии и гиперкапнии не различались между собой, но были существенно ниже, чем у обследованных с нормальным газовым составом крови (табл. 2).

Корреляционный анализ показал, что между силовыми параметрами ДМ, с одной стороны, и показателями, характеризующими выраженность одышки (шкала mMRC), функциональный статус больных (САТ-тест), $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, ООЛ, ФОЕ, ИК и МСМ – с другой, имеют место разнонаправленные взаимосвязи средней и высокой интенсивности. Так, установлены прямые тесные корреляции MEP и $MRPD_{\text{выд}}$ с $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r_1 = 0,77$ и $r_2 = 0,83$; $p = 0,0021$), а также MIP и SNIP с $ОФВ_1$ ($r_1 = 0,78$ и $r_2 = 0,75$; $p = 0,0046$). Показатели MIP и SNIP были прямо взаимосвязаны с МСМ ($r_1 = 0,74$ и $r_2 = 0,78$; $p = 0,0038$) и обратно – с ООЛ и ФОЕ ($r_1 = -0,68$ и $r_2 = -0,74$; $p = 0,0023$). Вместе с тем не зафиксированы корреляционные связи показателей силы ДМ с ИМТ. Отрицательные корреляции регистрировались также между MEP, SNIP и средними значениями баллов в тестах mMRC и САТ ($r_1 = -0,64$, $r_2 = -0,58$ и $r_3 = -0,63$, $r_4 = -0,57$; $p = 0,024$). У больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста зафиксированы обратные связи между MIP и MEP с ИК ($r_1 = -0,52$ и $r_2 = -0,54$; $p = 0,018$). Полученные результаты указывают на патофизиологическое значение различных факторов, участвующих в развитии дисфункции ДМ, и влияние последней на клинические проявления ХОБЛ.

Таблица 2. Показатели силы ДМ у больных ХОБЛ с различным газовым составом крови

Table 2. Parameters of respiratory muscle strength in COPD patients with different blood gases content

Показатели	Нормоксемия (n = 49)	Гипоксемия (n = 26)	Гипоксемия с гиперкапнией (n = 10)
MEP, см вод. ст.	95,1 ± 4,3	78,3 ± 3,8*	72,7 ± 4,5*
MIP, см вод. ст.	76,3 ± 3,4	57,9 ± 2,9*	46,4 ± 2,8**
SNIP, см вод. ст.	80,7 ± 3,6	63,7 ± 3,2*	53,1 ± 3,1**
MRPD на выдохе, см вод. ст./с	543,4 ± 28,9	446,7 ± 20,6*	408,5 ± 23,3**
MRPD на вдохе, см вод. ст./с	327,2 ± 26,3	303,9 ± 17,4	249,6 ± 16,2*

Примечание: значимость различий определялась по отношению к группе нормоксемии

Заклучение

Результаты наших исследований показали, что индикаторы силы экспираторных и инспираторных мышц тесно связаны со стадией ХОБЛ, а их уровень отличался значительной вариативностью, несмотря на гендерную однородность пациентов. В ранее проведенном исследовании было установлено, что на силу ДМ существенное влияние оказывают тип соматической конституции, возраст и гендерная принадлежность обследованных [3]. Именно поэтому в данной работе фактически измеренные показатели соотносили с их должными величинами, рассчитанными с использованием ранее предложенных моделей [13].

В ходе исследования было установлено, что при легкой форме ХОБЛ снижается сила только экспираторных мышц, а на более тяжелых стадиях заболевания развивается дисфункция инспираторных ДМ, включая диафрагму. При этом степень отклонения показателей SNIP от должных величин у больных с крайне тяжелой формой ХОБЛ составляла 46,2%, что демонстрировало резкое ограничение функциональных ресурсов главного инспиратора.

В ряде исследований было показано, что диафрагма более устойчива к утомлению, чем лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы. Однако на фоне первично развивающейся дисфункции вспомогательных ДМ и нарастания добавочного сопротивления дыханию происходит увеличение нагрузки на диафрагму и ее утомление [9]. В нашем исследовании инспираторный вариант дисфункции ДМ был характерен для эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, а преимущественно экспираторный – для бронхитического. Нарушения газообмена при ХОБЛ связаны прежде всего с дисбалансом венти-

ляционно-перфузионных отношений и гиповентиляцией альвеол, обусловленных ремоделированием кондуктивного и респираторного отделов органов дыхания. Развитие гипоксемической или гиперкапнической дыхательной недостаточности зависит от типа и темпа ремоделирования отдельных элементов респираторной системы и способности организма им противостоять. Развитие гипоксемии обычно сигнализирует о нарастающих нарушениях вентиляционно-перфузионных отношений, а гиперкапнии – о прогрессирующей гиповентиляции и неэффективной работе «респираторной помпы» [8].

Статистически значимое снижение показателей силы ДМ у больных с гипоксемией и гиперкапнией по сравнению с нормоксемией демонстрировало влияние этих факторов на развитие респираторно-мышечной дисфункции и о важной роли последней в патогенезе нарушений легочной вентиляции и газообмена. На взаимосвязь этих процессов указывают и тесные корреляционные отношения силовых характеристик ДМ с показателями ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ООЛ и ФОЕ, а также результаты «разгрузочного» теста с сальбутамолом. Использование последнего позволило оценить влияние бронхиальной обструкции на силу ДМ и уточнить эффективность бронходилатирующего действия β_2 -агонистов на их сократительную функцию. Полученные результаты показали, что «освобождение» ДМ от избыточной нагрузки с помощью β_2 -агонистов наиболее эффективно при ХОБЛ I-II, а при тяжелой и крайне тяжелой стадиях заболевания улучшение их функции было незначительным. Эти данные указывают на возрастающую роль обратимого компонента бронхиальной обструкции в патогенезе дисфункции ДМ по мере прогрессирования ХОБЛ [5].

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. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 840 с. - ISBN 978-5-9704-5545-6.
2. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. Дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь легких // *Клин. медицина*. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 581-589.
3. Гельцер Б. И., Курпатов И. Г., Котельников В. Н. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. - 2017. - Т. 103, № 12. - С. 1425-1433.
4. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. - М.: Практическая медицина, 2021. - 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.

REFERENCES

1. Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubajlo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
2. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Respiratory muscle dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Meditsina*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 581-589. (In Russ.)
3. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Strength parameters of respiratory muscles in those healthy: age, gender and bodily parameters. *Ros. Fiziol. Journ. Im. I.M. Sechenova*, 2017, vol. 103, no. 12, pp. 1425-1433. (In Russ.)
4. 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.

5. Пульмонология. Национальное руководство. Российское респираторное общество, Ассоциация медицинских обществ по качеству / под ред. А. Г. Чучалина. - М.: Гэотар Медиа, 2009. - 960 с.
6. Шанкин А. А. Связь конституции человека с физиологическими функциями. - М. - Берлин: Директ-Медиа, 2015. - 105 с.
7. Barreiro E., Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Chronic Respir. Disease*. - 2016. - Vol. 13, № 3. - P. 297-311. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316642366>.
8. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N., Leite J. J., Zanetti Feltrim M. I. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction // *Monaldi Archives for Chest Disease*. - 2016. - Vol. 67, № 4. - P. 209-216. Doi: <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2007.477>.
9. Gea J., Agustí A., Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD // *J. Applied Physiol.* - 2013. - Vol. 114, № 9. - P. 1222-1234. Doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00981.2012>.
10. Kaminska M., Noel F., Petrof B. J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) // *PLOS ONE*. - 2017. - Vol. 12, № 5. - P. e0177723. Doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177723>.
11. MacMillan N. J., Kapchinsky S., Konokhova Y., Gouspillou G., de Sousa Sena R., Jagoe R. T. et al. Eccentric ergometer training promotes locomotor muscle strength but not mitochondrial adaptation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease // *Frontiers in Physiology*. - 2017. - Vol. 8, № 114. - P. 1-14. Doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00114>.
12. Maddocks M., Kon S. S. C., Jones S. E., Canavan J. L., Nolan C. M., Higginson I. J. et al. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Nutrition*. - 2015. - Vol. 34, № 6. - P. 1245-1250. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.020>.
13. Rodrigues A., Silva M., Berton D., Faubert D., Tang J., Zapotichny A. et al. Maximal inspiratory pressure: does the choice of reference values matter? // *Clin. Physiol. Exercise Functional Imaging*. - 2016. - Vol. 152, № 1. - P. 32-39. Doi: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.pa2251>.
14. Sieck G. C., Ferreira L. F., Reid M. B., Mantilla C. B. Mechanical Properties of Respiratory Muscles // *Comprehensive Physiology*. - 2013. - Vol. 3, № 4. - P. 1533-1567. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130003>.
5. *Pulmologiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Pulmonology. National guidelines]. Russian Respiratory Society, Association of Medical Societies for Quality, A.G. Chuchalin, eds., Moscow, Geotar Media Publ., 2009, 960 p.
6. Schankin A.A. *Svyaz konstitutsii cheloveka s fiziologicheskimi funktsiyami*. [Correlation of human body type and physiological functions]. Moscow, Berlin, Direkt-Media Publ., 2015, 105 p.
7. Barreiro E., Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respir. Disease*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. 297-311. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316642366>.
8. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N., Leite J.J., Zanetti Feltrim M.I. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 2016, vol. 67, no. 4, pp. 209-216. doi: <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2007.477>.
9. Gea J., Agustí A., Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J. Applied Physiol.*, 2013, vol. 114, no. 9, pp. 1222-1234. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00981.2012>.
10. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLOS ONE*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0177723. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177723>.
11. MacMillan N.J., Kapchinsky S., Konokhova Y., Gouspillou G., de Sousa Sena R., Jagoe R.T. et al. Eccentric ergometer training promotes locomotor muscle strength but not mitochondrial adaptation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Physiology*, 2017, vol. 8, no. 114, pp. 1-14. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00114>.
12. Maddocks M., Kon S.S.C., Jones S.E., Canavan J.L., Nolan C.M., Higginson I.J. et al. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutrition*, 2015, vol. 34, no. 6, pp. 1245-1250. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.020>.
13. Rodrigues A., Silva M., Berton D., Faubert D., Tang J., Zapotichny A. et al. Maximal inspiratory pressure: does the choice of reference values matter? *Clin. Physiol. Exercise Functional Imaging*, 2016, vol. 152, no. 1, pp. 32-39. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.pa2251>.
14. Sieck G.C., Ferreira L.F., Reid M.B., Mantilla C.B. Mechanical Properties of Respiratory Muscles. *Comprehensive Physiology*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 1533-1567. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130003>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»
МО РФ, департамент клинической медицины Школы
биомедицины,
690091, Владивосток, ул. Суханова, д. 8.
Тел.: 8 (423) 245-17-83.

Курпатов Илья Геннадьевич
аспирант.
<http://0000-0002-4031-2979>

Гельцер Борис Израйльевич
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, директор.
<http://0000-0002-9250-557X>

Котельников Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: 8 (423) 267-12-35.
E-mail: 671235@mail.ru
<http://0000-0001-5830-1322>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Far Eastern Federal University,
Clinical Medicine Department,
School of Biomedicine,
8, Sukhanova St., Vladivostok, 690091.
Phone: +7 (423) 245-17-83.

Ilya G. Kurpatov
Post-Graduate Student.
<http://0000-0002-4031-2979>

Boris I. Geltser
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of the Russian Academy of Sciences, Director.
<http://0000-0002-9250-557X>

Vladimir N. Kotelnikov
Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (423) 267-12-35.
E-mail: 671235@mail.ru
<http://0000-0001-5830-1322>

Киняйкин Михаил Федорович

КГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»,
Краевой пульмонологический центр,
кандидат медицинских наук.
690091, Приморский край,
г. Владивосток, ул. Алеутская, д. 57, корп. 3.
<http://0000-0002-5498-9008>

Mikhail F. Kinyaykin

Primorskaya Regional Clinical Hospital no. 1,
Regional Pulmonology Center,
Candidate of Medical Sciences.
Build. 3, 57, Aleutskaya St.,
Vladivostok, Primorsky Kray, 690091.
<http://0000-0002-5498-9008>

Поступила 21.11.2020

Submitted as of 21.11.2020



Исследование генотоксических свойств противотуберкулезного препарата тиозонид

А. Ю. САВЧЕНКО², М. С. БУРЕНКОВ³, П. С. БАЙДИН³, Г. В. РАМЕНСКАЯ¹, Н. В. ПЕРОВА⁴, В. Г. КУКЕС⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)», Москва, РФ

²ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область, РФ

³АО «Фарм-Синтез», Москва, РФ

⁴АНО Институт медико-биологических информационных технологий, Москва, РФ

⁵Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка мутагенных свойств препарата тиозонид в тестах учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих и учета мутаций на штаммах *Salmonella typhimurium*.

Материал и методы. Проведены исследования с использованием гибридов F1 мышей линии CBA×C57BL/6, получавших тиозонид в эквиваленте терапевтической дозы и превышающей ее в 160 раз, однократно и курсом из 5 введений. Проведена оценка генетической токсичности препарата тиозонид на штаммах *Salmonella typhimurium* в тестируемых дозах 1 000, 100, 10, 1 и 0,1 мкг на чашку.

Результаты. Показано отсутствие мутагенной активности препарата тиозонид в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. Уровень aberrаций хромосом в опыте не превышал соответствующих контрольных значений. Следовательно, тиозонид на терапевтическом уровне (25 мг/кг) и при превышении его в 160 раз (4 000 мг/кг) не индуцировал хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей ни при однократном, ни при курсовом внутрижелудочном введении.

Количество колоний ревертантов в контроле с растворителем в вариантах CM- и CM+ в тесте Эймса было в пределах колебаний спонтанного уровня для данных штаммов, тиозонид во всех тестируемых дозах не показал мутагенного эффекта на штаммах TA 100, TA 98 и TA 97 как в присутствии системы метаболической активации, так и без нее.

Ключевые слова: тиозонид, мутагенная активность, хромосомные aberrации, генотоксичность, тест Эймса

Для цитирования: Савченко А. Ю., Буренков М. С., Байдин П. С., Раменская Г. В., Перова Н. В., Кукес В. Г. Исследование генотоксических свойств противотуберкулезного препарата тиозонид // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-22-27>

Study of Genotoxic Properties of Thioisonide

A. YU. SAVCHENKO², M. S. BURENKOV³, P. S. BAYDIN³, G. V. RAMENSKAYA¹, N. V. PEROVA⁴, V. G. KUKES⁵

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Research Center of Biomedical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow Region, Russia

³Pharm-Sintez, Moscow, Russia

⁴Institute of Medical Biological Information Technologies, Moscow, Russia

⁵Clinical Pharmacology Branch, Research Center of Biomedical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: evaluation of mutagenic properties of thioisonide in tests of chromosomal aberrations in mammalian bone marrow cells and mutation accounting on *Salmonella typhimurium* strains.

Subjects and methods. Studies were carried out using F1 hybrids of CBA×C57BL/6 mice, they received thioisonide in the equivalent of a therapeutic dose and 160 times above it, once and in the course of 5 injections. The genetic toxicity of thioisonide was evaluated on *Salmonella typhimurium* strains in the tested doses of 1,000, 100, 10, 1 and 0.1 µg per plate.

Results. No mutagenic activity of thioisonide in the chromosomal aberration counting test in bone marrow cells of mice was demonstrated. The level of chromosome aberrations in the experiment did not exceed the corresponding control values. Thus, thioisonide at the therapeutic dose (25 mg/kg) and 160-fold increase above it (4,000 mg/kg) did not induce chromosomal aberrations in the bone marrow cells of mice either with single dosing or several intragastric administrations.

According to the Ames test results, the number of revertant colonies in the solvent control in the CM- and CM+ variants was within the range of spontaneous fluctuations for these strains; thioisonide in all tested doses did not show mutagenic effect on the TA 100, TA 98, and TA 97 strains both with the system metabolic activation and without it.

Key words: thioisonide, mutagenic activity, chromosomal aberrations, genotoxicity, the Ames test

For citations: Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baydin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G. Study of genotoxic properties of thioisonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 22-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-22-27>

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

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

Ситуация с туберкулезом в России до сих пор неоднозначна: наряду со стабилизацией общей и детской заболеваемости, есть сообщения о росте заболеваемости туберкулезом с устойчивостью возбудителя иногда ко всем имеющимся противотуберкулезным препаратам (ПТП) [6, 7]. Этот феномен побуждает разрабатывать и вводить в практику новые ПТП, эффективные в отношении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, однако среди них преобладают зарубежные: бедаквилин (Janssen), деламанид (Otsuka), претоманид (Mylan) [10, 11]. Отечественные разработки в настоящее время представляет только разрешенный к применению перхлорон (производитель Группа компаний «Фармасинтез») [8]. В этой связи оправдан активный поиск новых противотуберкулезных средств, одним из которых является препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид (производитель АО «Фарм-Синтез»), по химической структуре представляющий собой {1R,2S+1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол [5]. Это инновационное лекарственное средство показало специфическую противотуберкулезную активность как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* в экспериментальных исследованиях на животных. На модели генерализованного туберкулеза у мышей показано, что показатели КОЕ *Mtb* в легких мышей при монотерапии тиозонидом сравнимы с таковыми при монотерапии рифампицином в аналогичной дозе. Продолжительность жизни животных при этом была выше 120 сут (максимальное время наблюдений), в контроле животные погибали в среднем на 25-й день. Показано также, что имеет место синергизм с ПТП 1-го ряда изониазидом, рифампицином и этамбутолом, в частности, совместная терапия тиозонидом с изониазидом или рифампицином приводит практически к полному выздоровлению подопытных животных, что доказано бактериологически и гистологически [1].

Неотъемлемой частью разработки нового лекарственного средства является оценка его влияния на аппарат ДНК [2], в связи с чем предпринято изучение генотоксических свойств препарата тиозонид в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и с использованием теста Эймса.

Материал и методы

Изучение мутагенного действия тиозонида в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей осуществляли на гибридах F1 мышей СВА×С57BL/6, самцах и самках массой тела 18-20 г, используя метод С. Е. Ford [10], позволяющий проводить учет и анализ клеток костного мозга млекопитающих на стадии метафазы. Тиозонид вводили в дозах 25 мг/кг (эквивалент 1 ТД) и 4 000 мг/кг (1/5 от максимальной дозы, использованной при изучении острой токсичности), превышающей терапевтическую

в 160 раз, но не оказывающей токсического действия на интактных мышей. Препарат вводили внутрижелудочно в объеме 0,2 мл. В качестве растворителя использовали 1%-ный крахмальный гель. Контрольным животным растворитель вводили в том же объеме. В качестве позитивного контроля использовали циклофосфамид в дозе 20 мг/кг, введенный однократно.

Оценку мутагенного действия тиозонида в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей проводили в 2 этапа. На первом этапе сформировано две группы животных. Препарат вводили внутрижелудочно 1 раз в сутки в дозах 25 мг/кг и 4 000 мг/кг. На втором этапе исследований также сформировано две группы животных. Одна группа состояла только из самок, вторая из самцов. Тиозонид вводили в дозе 25 мг/кг внутрижелудочно в течение 5 дней с интервалом между введениями 24 ч. В качестве позитивного контроля также использовали циклофосфамид в дозе 20 мг/кг, введенный однократно. Фиксацию клеток костного мозга мышей проводили спустя 24 ч после последнего введения препарата.

На каждый опытный и контрольный варианты брали по 5 животных и изучали 100 метафазных пластинок от каждого. Для подсчета отбирали метафазные пластинки с хорошим разбросом хромосом, без продольных наложений и модульным числом 40. Анализ проводили на микроскопах, используя иммерсионные объективы с зеленым фильтром, в метафазном тесте учитывали одиночные и парные делеции, хроматидные и хромосомные обмены и другие нарушения хромосом.

Мутационный тест на *Salmonella typhimurium* проведен с использованием набора индикаторных штаммов, позволяющих регистрировать мутации типа сдвига рамки считывания генетического кода (ТА 98 и ТА 97) и замены пар оснований (ТА 100). Штаммы получены из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов «ГосНИИгенетика».

Для метаболической активации использовали фракцию S9 печени самцов крыс линии Вистар, которым за 5 дней до забоя вводили индуктор микросомальных ферментов совол (300 мг/кг однократно внутрибрюшинно). Для контроля активности системы метаболической активации использовали этидия бромид (10 мкг на чашку) на штамме ТА 98 в присутствии системы метаболической активации (МС+).

Препарат тиозонид растворяли *ex tempore* в диметилсульфоксиде (ДМСО) до конечных концентраций 10 000, 1 000, 100, 10 и 1 мкг/мл. Тестируемые дозы препарата составили 1 000, 100, 10, 1 и 0,1 мкг на чашку. Эксперимент сопровождали положительными контролями, в качестве которых использовали вещества, индуцирующие мутации у соответствующих штаммов-тестеров при наличии или отсутствии условий активации. Для вариантов без активации (МС-) нами использованы азид

натрия 10 мкг па чашку для штамма ТА 100 при МС-; 2,7-диамино-4,9-диокси-5,10-диоксо-4,5,9,10-тетрагидро-4,9-дизаопирен (ДИАМ) – 10 мкг на чашку для штамма ТА 98 при МС- -, 9-аминоакридин (9АА) – 50 мкг на чашку для штамма ТА 97 при МС-. Для контроля активности системы метаболической активации использовали этидиум бромид 10 мкг на чашку на штамме ТА 98 при МС+. В качестве негативного контроля использовали ДМСО (0,1 мл на чашку). Параллельно в опыт включали варианты без (МС-) и в присутствии (МС+) системы метаболической активации. В каждом контрольном и опытном вариантах использовали по 2 чашки. Мутагенный эффект считали значимым, если среднее количество колоний ревертантов на чашку в опытном варианте превышало таковое в контрольном варианте в 2 раза и более [3]. Результаты эксперимента учитывали при наличии стандартного ответа во всех вариантах позитивного и негативного контроля. Рассчитывали среднее число колоний ревертантов (М) и стандартное отклонение (SD) этого показателя [4]. Полученные данные статистически обработаны при помощи программы Statistica 6.0 для Windows. Для проверки значимости различий в тесте хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей использовали критерий хи-квадрат. Значимость различий в тесте Эймса проверяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Если достигнутый уровень значимости не превышал 0,05, их считали статистически значимыми [9].

Результаты исследования

Изучение мутагенного действия тиозонида в тесте хромосомных aberrаций в клетках костного

мозга мышей показало, что aberrации в опытных и контрольном вариантах представлены хроматидными и изохроматидными фрагментами. Уровень aberrаций хромосом в опытных вариантах не превышал соответствующих контрольных значений (табл. 1).

Тиозонид на терапевтическом уровне (25 мг/кг) и при превышении его в 160 раз (4 000 мг/кг) не индуцировал хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей ни при однократном, ни при курсовом внутривенном введении, в последнем случае – у мышей обоего пола (табл. 1, 2).

Количество колоний ревертантов в контроле с растворителем в вариантах МС- и МС+ в тесте Эймса было в пределах колебаний спонтанного уровня для данных штаммов. Ответ штаммов на стандартные мутагены был в пределах обычных уровней. Препарат тиозонид во всех тестируемых дозах, от минимальной до максимальной, не показал мутагенного эффекта на штаммах ТА 100, ТА 98 и ТА 97 как в присутствии системы метаболической активации, так и без нее (табл. 3, представлены данные о числе колоний в самой большой и в самой малой дозировке препарата тиозонид на чашку). Таким образом, препарат тиозонид не оказывает мутагенного действия, судя по результатам тестов хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей и теста Эймса.

Заключение

Важным критерием безопасности ПТП является отсутствие генотоксичности, в особенности если речь идет о ПТП, предназначенных для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и применяемых длительными курсами.

Таблица 1. Результаты изучения цитогенетической активности препарата тиозонид в клетках костного мозга мышей гибридов СВА×С57ВL/6 при однократном введении

Table 1. Results of assessment of cytogenetic activity of thioisonide in bone marrow cells of СВА×С57ВL/6 mice hybrids after a single injection

Тиозонид, доза, мг/кг	Всего просмотрено метафаз	Из них aberrантных	% aberrантных	Значение χ^2 (уровень значимости различий с контролем, p)
25 мг/кг	500	4	0,8	$\chi^2 = 0,14$ ($p = 0,70$)
4 000 мг/кг	500	4	0,8	$\chi^2 = 0,14$ ($p = 0,70$)
Контроль (1%-ный раствор крахмала)	500	3	0,6	-
Позитивный контроль (циклофосфамид 20 мг/кг, однократно)	500	175	35,0	$\chi^2 = 190,4$ ($p < 0,001$)

Таблица 2. Результаты изучения цитогенетической активности препарата тиозонид в клетках костного мозга мышей гибридов СВА×С57ВL/6 при многократном введении

Table 2. Results of assessment of cytogenetic activity of thioisonide in bone marrow cells of СВА×С57ВL/6 mice hybrids after multiple injections

Тиозонид, доза, мг/кг	Всего просмотрено метафаз	Из них aberrантных	% aberrантных	Значение χ^2 (уровень значимости различий с контролем, p)
Ежедневно, 25 мг/кг, в течение 5 сут, самки	500	4	0,8	$\chi^2 = 0,7$ ($p = 0,41$)
Ежедневно, 25 мг/кг, в течение 5 сут, самцы	500	3	0,6	$\chi^2 = 0,2$ ($p = 0,65$)
Контроль (1%-ный раствор крахмала)	500	2	0,6	-
Позитивный контроль (циклофосфамид 20 мг/кг, однократно)	500	175	35,0	$\chi^2 = 193,6$ ($p < 0,001$)

Таблица 3. Результаты оценки мутагенной активности препарата тиозонид в тесте Эймса

Table 3. Results of assessment of mutagenic activity of thiosonide by the Ames test

Штамм	Наличие метаболической активации (МС- или МС+)	Доза препарата тиозонид, мкг/чашка	Число колоний ревертантов, М ± SD	Кратность превышения контроля	Значение F	Уровень значимости различий p
ТА 100	МС-	1000	79,5 ± 7,8	0,93	0,07	0,82
		0,1	100,0 ± 1,4	1,2	0,41	0,59
ТА 100	МС+	ДМСО	85,5 ± 31,8	-	-	-
		Азид натрия	1 309,0 ± 140,0	15,3	145,2	0,007
ТА 98	МС-	1000	111,0 ± 25,5	1,1	0,26	0,66
		0,1	88,0 ± 7,1	0,87	4,03	0,18
ТА 98	МС+	ДМСО	101,5 ± 6,4	-	-	-
		ДИАМ	1 208,0 ± 121,0	86,3	475212	<0,001
ТА 97	МС-	1000	9,0 ± 2,8	0,64	5,0	0,15
		0,1	13,5 ± 0,7	0,96	0,20	0,69
ТА 97	МС+	ДМСО	14,0 ± 1,4	-	-	-
		Этидиум бромид	112,0 ± 19,8	6,9	45,8	0,021
ТА 97	МС-	1000	105,5 ± 0,71	1,11	0,53	0,54
		0,1	102,5 ± 10,6	0,99	0,04	0,86
ТА 97	МС+	ДМСО	104,0 ± 2,8	-	-	-
		9АА	421,0 ± 43,8	4,05	104,13	0,009
ТА 97	МС-	1000	102,0 ± 14,1	0,88	0,62	0,51
		0,1	118,0 ± 8,5	1,01	0,01	0,94
ТА 97	МС+	ДМСО	116,5 ± 21,9	-	-	-

Примечание: подчеркнуто – значимый мутагенный эффект, ДМСО – диметилсульфамид, негативной контроль. азид натрия, ДИАМ, этидиум бромид – стандартные мутагены (позитивный контроль)

Из зарегистрированных в последнее время ПТП подобного рода только для деламанида (производитель «Отсука», Япония) опубликованы данные об отсутствии генотоксичности, а также назван вероятный механизм этого феномена [12]. В этой связи

данные об отсутствии мутагенного и генотоксического действия отечественного препарата тиозонид из группы диарилхинолинов представляются актуальными для дальнейшей разработки этого лекарственного препарата.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Бочарова И. В., Буренков М. С., Лепеха Л. Н., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Демикхова О. В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 6. - С. 46-50. doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.
- Быков В. В., Седых И. М., Быкова А. В. Оценка мутагенности в тесте Эймса производного бензопентатипина // Лабораторные животные для научных исследований. - 2018. - № 4. https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-01.
- Доржханд Балдандорж, Батцэцэг Чойдаш, Купул Жалхаа. Оценка мутагенной активности почв г. Эрдэнэт // Acta Biomedica Scientifica. - 2010. - № 6-1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mutagennoy-aktivnosti-pochv-g-erdenet (дата обращения: 26.12.2019).
- Колобродова Н. А., Снигур Г. Л., Куркин Д. В. Определение мутагенности нового вещества с антидиабетическим действием в микропланшетном варианте теста Эймса // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2015. - № 2 (46). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-mutagennosti-novogo-veschestva-s-antidiabeticheskim-deystviem-v-mikroplanshetnom-variante-testa-eymsa (дата обращения: 26.12.2019).
- Меньшикова Л. А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида: дис. ... канд. фармацевт. наук. - М., 2016.

REFERENCES

- Bocharova I.V., Burenkov M.S., Lepkha L.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Demikhova O.V. Preclinical studies of the specific activity of the new anti-tuberculosis drug of thiosonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 6, pp. 46-50. (In Russ.) doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.
- Bykov V.V., Sedykh I.M., Bykova A.V. Mutagenicity assessment of a benzopentathiepine derivative in the Ames test. *Laboratornye Zhivotnye Dlya Nauchnykh Issledovaniy*, 2018, no. 4. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-01.
- Dorjhand Baldandorz, Battsetseg Chojdash, Kupul Jalkhaa. Assessment of soils mutagenic activity in Erdenet. *Acta Biomedica Scientifica*, 2010, no. 6-1. (In Russ.) Available: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mutagennoy-aktivnosti-pochv-g-erdenet (Accessed: 26.12.2019).
- Kolobrodova N.A., Snigur G.L., Kurkin D.V. Assessment of mutagenicity of a new antidiabetic agent using microplate format mutagenicity assay. *Volgogradsky Nauchno-Meditsinsky Journal*, 2015, no. 2 (46). (In Russ.) Available: https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-mutagennosti-novogo-veschestva-s-antidiabeticheskim-deystviem-v-mikroplanshetnom-variante-testa-eymsa (Accessed: 26.12.2019).
- Menshikova L.A. *Farmakokineticheskoye issledovaniye originalnogo lekarstvennogo sredstva tiozonida. Diss. kand. farmatsevt. nauk.* [Pharmacokinetic study of the original drug thiosonide. Cand. Diss.]. Moscow, 2016.

6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 8. - С. 15-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
7. Стерликов С. А., Русакова Л. И., Сон И. М. Исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью: результаты трехлетнего наблюдения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2018. - № 2. - С. 14-26. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-sluchaev-lecheniya-tuberkulyoza-s-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivosti-vostyu-rezultaty-tryohletnego-nablyudeniya> (дата обращения: 05.08.2019).
8. Яблонский П. К., Виноградова Т. И., Левашев Ю. Н., Павлова М. В., Зильбер Э. К., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Заболотных Н. В., Витовская М. Л. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата "перхлозон" // КМАХ. - 2016. - № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/doklinicheskie-i-klinicheskie-issledovaniya-novogo-protivotuberkuleznogo-preparata-perhlozon> (дата обращения: 12.12.2019).
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. - London: Taylor and Francis, 2006. - 114 p.
10. Ford C. E., Hamerton J. L. The chromosomes of man // Nature. - 1956. - № 178 (4541). - P. 1020-1023.
11. Keam S. J. Pretomanid: First Approval // Drugs. - 2019. - № 79 (16). - P. 1797-1803. doi: 10.1007/s40265-019-01207-9.
12. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging // Drug. Dev. Res. - 2019. - № 80 (1). - P. 98-105. doi: 10.1002/ddr.21498.
6. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
7. Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M. Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis: results of three-year follow-up. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoj Statistiki*, 2018, no. 2, pp. 14-26. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-sluchaev-lecheniya-tuberkulyoza-s-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivosti-rezultaty-tryohletnego-nabl-yudeniya> (Accessed: 05.08.2019).
8. Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev Yu.N., Pavlova M.V., Zilber E.K., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Zabolotnykh N.V., Vitovskaya M.L. Nonclinical and clinical studies of the new anti-tuberculosis drug of Perchlozone". *СМАХ*, 2016, no. 1. (In Russ.) Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/doklinicheskie-i-klinicheskie-issledovaniya-novogo-protivotuberkuleznogo-preparata-perhlozon> (Accessed: 12.12.2019).
9. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London, Taylor and Francis, 2006, 114 p.
10. Ford C.E., Hamerton J.L. The chromosomes of man. *Nature*, 1956, no. 178 (4541), pp. 1020-1023.
11. Keam S.J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*, 2019, no. 79 (16), pp. 1797-1803. doi: 10.1007/s40265-019-01207-9.
12. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug. Dev. Res.*, 2019, no. 80 (1), pp. 98-105. doi: 10.1002/ddr.21498.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Савченко Алла Юрьевна

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»,
ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакоmodellирования.
143442, Московская область, п. Светлые горы, д. 1.
E-mail: alursav@mail.ru

АО «Фарм-Синтез»,
111024, Москва, Кабельная 2-я ул., д. 2, стр. 46.

Буренков Михаил Сергеевич

кандидат биологических наук,
менеджер по доклиническим исследованиям.
E-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru

Байдин Петр Сергеевич

кандидат медицинских наук,
руководитель медицинского отдела.
E-mail: pbaidin@pharm-sintez.ru

Раменская Галина Владиславовна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор фармацевтических наук, профессор,
директор Института фармации.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: ramenskaia@mail.ru

Перова Надежда Викторовна

АНО ИМБИИТ,
доктор биологических наук, заместитель директора.
123557, Москва, Б. Тишинский переулок, д. 43/20, стр. 2.
E-mail: 89266076625@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Alla Yu. Savchenko

Research Center of Biomedical Technologies,
Federal Medical Biological Agency,
Leading Researcher of Pharmacosimulation Laboratory.
1, Svetlye Gory Settlement,
Moscow Region, 143442.
Email: alursav@mail.ru

AO Pharm-Sintez,
2, Build. 46, the 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024.

Mikhail S. Burenkov

Candidate of Biological Sciences, Manager of Preclinical
Studies
Email: mburenkov@pharm-sintez.ru

Petr S. Baydin

Candidate of Medical Sciences,
Head of Medical Department.
Email: pbaidin@pharm-sintez.ru

Galina V. Ramenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Director of Pharmacy
Institute.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Email: ramenskaia@mail.ru

Nadezhda V. Perova

Institute of Medical Biological Information Technologies,
Doctor of Biological Sciences, Deputy Director.
Bd. 2, 43/20, B. Tishinskiy Lane, Moscow, 123557.
Email: 89266076625@mail.ru

Кукес Владимир Григорьевич

ФГБУН НЦБМТ ФМБА России,

Филиал «Клиническая фармакология»,

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН.

109240, г. Москва, ул. Яузская, д.11, РФ,

E-mail: Elmed@yandex.ru

Vladimir G. Kukes

Research Center of Biomedical Technologies,

Federal Medical Biological Agency,

Clinical Pharmacology Branch,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS.

11, Yauzskaya St., Moscow, 109240, Russia.

Email: Elmed@yandex.ru

Поступила 21.09.2020

Submitted as of 21.09.2020



Определение длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза*

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, С. С. СТЕРЛИКОВА¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка критериев оценки длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы. Всего 93 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Возраст 2-12 лет. Химиотерапия по стандартному III режиму: интенсивная фаза – 4 препарата (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этамбутол – HRZE).

Результаты. Интенсивная фаза в течение 2 мес. проведена в 39,8% случаев – достижение основных критериев (купирование симптомов интоксикации, нормализация анализа крови, положительная или стабильная КТ-динамика) через 2 мес. при отсутствии дополнительных показателей продления. Интенсивная фаза 3 мес. проведена в 37,6% случаев – достижение основных критериев через 2 мес. при наличии хотя бы одного дополнительного показателя продления (17,2%), а также при достижении основных критериев через 3 мес. при отсутствии дополнительных показателей продления (20,4%). Интенсивная фаза более 3 мес. (от 4 до 6 мес.) проведена в 22,6% случаев – достижение основных критериев через 3 мес. при наличии хотя бы одного дополнительного показателя продления (12,9%), а также в случаях недостижения основных критериев более 3 мес. независимо от наличия/отсутствия дополнительных показателей продления (9,7%).

Заключение. Различные сочетания выделенных основных критериев и дополнительных показателей явились основой дифференцированного подхода к определению длительности интенсивной фазы химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания, получающих лечение по III режиму.

Ключевые слова: туберкулез, дети, интенсивная фаза химиотерапии, критерии эффективности химиотерапии

Для цитирования: Губкина М. Ф., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю. Определение длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 28-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-28-36>

Determination of Duration of the Intensive Phase of Chemotherapy for Respiratory Tuberculosis in Children without Bacterial Excretion and at No Risk of Multiple and Extensive Drug Resistance

M. F. GUBKINA^{1,2}, N. V. YUKHIMENKO¹, S. S. STERLIKOVA¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹, I. YU. PETRAKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to develop criteria to evaluate the duration of the intensive phase of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance of tuberculous mycobacteria.

Subjects and methods. Totally, 93 patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance of tuberculous mycobacteria. Their age varied from 2 to 12 years old. Regimen III was used: the intensive phase – 4 drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol – HRZE).

Results. The intensive phase lasted for 2 months in 39.8% of cases – the main criteria were achieved (relief of intoxication symptoms, normal blood rates, positive or stable CT changes) after 2 months and there was no indication to extend the duration of it. The intensive phase lasted for 3 months in 37.6% of cases – the main criteria were achieved after 2 months and there was at least one additional indication to extend it (17.2%); and the main criteria were achieved after 3 months and there was no indication to extend the duration of it (20.4%). The intensive phase lasted for more than 3 months (4 to 6 months) in 22.6% of cases – the main criteria were achieved after 3 months and there was at least one additional indication to extend it (12.9%), as well as in the case of failure to achieve the main criteria after 3 months regardless of the presence/absence of additional indications to extend its duration (9.7%).

Conclusion. Various combinations of the main criteria and additional indications made the basis for differential approach to determining the duration of the intensive phase of chemotherapy in children with respiratory tuberculosis treated according to Regimen III.

Key words: tuberculosis, children, intensive phase of chemotherapy, chemotherapy efficacy criteria

For citations: Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu. Determination of duration of the intensive phase of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 28-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-28-36>

*Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-11611150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

*Для корреспонденции:*Губкина Марина Федоровна
E-mail: detstvocniit@mail.ru*Correspondence:*Marina F. Gubkina
Email: detstvocniit@mail.ru

Существующие принципы химиотерапии (ХТ) туберкулеза, закрепленные в нормативных документах, предусматривают назначение стандартных режимов ХТ, представляющих собой оптимальные комбинации противотуберкулезных препаратов, выделения интенсивной фазы и фазы продолжения лечения и их длительность [8, 12]. Необходимость выделения интенсивной фазы ХТ связана с особенностями возбудителя заболевания – *M. tuberculosis* (МБТ), имеющего мощные механизмы защиты от неблагоприятных внешних факторов, в том числе воздействия противотуберкулезных препаратов [17]. В интенсивной фазе ХТ необходимо максимально уменьшить популяцию МБТ в организме человека, что будет способствовать началу репаративных процессов в пораженном органе и ликвидации клинических проявлений заболевания.

Особое внимание в клинических рекомендациях и периодической печати уделяется ХТ пациентов с бактериовыделением и наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) МБТ как наиболее значимой в эпидемическом плане категории пациентов. Исключение из схемы лечения двух наиболее активных противотуберкулезных препаратов – изониазида и рифампицина, снижает эффективность ХТ, в первую очередь по срокам прекращения бактериовыделения, и требует продления интенсивной фазы сроком до 6 мес. [9, 13].

Туберкулез у детей по клиническим формам заболевания, клиническим и рентгенологическим характеристикам отличается от туберкулеза у взрослых, что связано с характерными для первичного туберкулеза проявлениями специфического воспаления, при котором наблюдается преимущественное поражение лимфатической системы [16]. В настоящее время основной клинической формой у детей является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов [5], бактериовыделение наблюдается редко (5-6%) [1], распространенность поражения имеет большой диапазон: от «малых форм» и ограниченных процессов до распространенных и осложненных [7], морфологические изменения разнообразны и могут проявляться как гиперплазией лимфоидной ткани, так и преимущественно казеозно-некротическим поражением [10], заживление патологических изменений в лимфатических узлах происходит медленнее, чем при поражении легочной ткани [15], формирование кальцинации во внутригрудных лимфатических узлах является этапом заживления специфического воспаления в данном месте, но не признаком отсутствия его активности в целом [2, 4]. У детей раннего возраста туберкулез протекает тяжелее, чаще отмечаются распространенные (поражение 3 групп внутригрудных лимфатических узлов и более) и осложненные

процессы, что связано с целым рядом анатомо-физиологических особенностей строения органов дыхания, лимфатической системы, незрелостью иммунной системы, создающих условия для лимфогематогенной генерализации туберкулезного процесса [11, 14].

Интенсивная фаза – наиболее значимый период ХТ, который, по сути, и определяет эффективность выбранного режима ХТ. У пациентов с бактериовыделением критерием для продления интенсивной фазы является сохранение бактериовыделения к сроку предполагаемого завершения интенсивной фазы, определяемому стандартами лечения для пациентов конкретной категории [12].

В соответствии с установленными стандартными режимами ХТ лечение туберкулеза у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ осуществляется по III режиму ХТ: интенсивная фаза для впервые выявленных больных не менее 2 мес. с использованием 4 препаратов, фаза продолжения – не менее 4 мес. с использованием 2 препаратов [12]. Допускается продление интенсивной фазы только «при возникновении бактериовыделения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя» [8] или «после приема 60 суточных доз противотуберкулезных препаратов в случае отсутствия к моменту завершения их приема результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя до момента их получения для достижения излечения» [12].

Относительно обоснования продления интенсивной фазы ХТ с учетом результатов клинико-лабораторной и рентгенологической динамики процесса у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ четких рекомендаций нет, хотя именно эти показатели являются единственными критериями, позволяющими оценить эффективность проводимого лечения у детей [3, 6].

Цель исследования: разработка критериев определения длительности интенсивной фазы ХТ туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ и ШЛУ МБТ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование в период 2012-2019 гг. В исследование включено 93 впервые выявленных больных активным туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ. Возраст детей колебался от 2 до 12 лет, в том числе дети раннего возраста (2-4 года) – 21 (22,6%) чел. Контакт с больным туберкулезом с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ ко всем препаратам отмечен в 50,5% случаев (47 чел.), контакт с больным туберкулезом без бактериовыделе-

ния – в 21,5% (20 чел.), не выявлен источник инфекции (неустановленный контакт) – 28,0% (26 чел.). В структуре клинических форм превалировал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 68,8% (64 чел.), очаговый туберкулез легких составил 17,2% (16 чел.), первичный туберкулезный комплекс – 10,8% (10 чел.), инфильтративный туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких и генерализованный туберкулез диагностированы в 3,2% случаев (по 1 чел.). В большинстве случаев туберкулез выявлен на этапе обратного развития патологического процесса: с признаками кальцинации – 64,5% (60 чел.), реже в фазе инфильтрации – 35,5% (33 чел.). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) чаще определялись «малые формы» туберкулеза и ограниченные процессы – 79,6% (74 чел.), реже распространенные – 20,4% (19 чел.). У 16 чел. из числа пациентов с распространенными процессами наблюдалось осложненное течение. Среди осложнений встречались бронхолегочное поражение – 9 чел., очаги диссеминации – 6 чел., экссудативный плеврит – 1 чел. Бактериовыделителей среди детей в данном исследовании не было. Симптомы интоксикации в основном были выражены незначительно (43,0% – 40 чел.) или умеренно (53,8% – 50 чел.), в единичных случаях расценивались как выраженные (3,2% – 3 чел.). Изменения в анализе крови выявлены в 67,7% случаев (63 чел.). Проводили ХТ с использованием препаратов основного ряда. В интенсивную фазу назначали 4 препарата (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол – HRZE), в фазу продолжения – 2 препарата (изониазид, рифампицин или изониазид, пипразинамид или изониазид, этамбутол) в возрастных суточных дозировках. В процессе проведения ХТ осуществлялся мониторинг эффективности и переносимости противотуберкулезных препаратов.

Основными критериями завершения интенсивной фазы ХТ являлись сроки купирования симптомов интоксикации, нормализации анализа крови в сочетании с положительной/стабильной динамикой первого КТ-контроля, проведенного через 2 мес. Решение о продлении интенсивной фазы

более 2 мес. принимали на врачебно-консультационной комиссии, учитывая также дополнительные факторы, препятствующие быстрой элиминации возбудителя из зоны поражения, или факторы, способствующие неблагоприятному течению заболевания: распространенные и осложненные процессы, включая диссеминированный туберкулез, туморозный туберкулез ВГЛУ, генерализованные процессы в случаях доминирующего поражения органов дыхания, ранний возраст пациентов (2-4 года), развитие неустрашимых побочных реакций на изониазид и/или рифампицин.

Данные КТ-контроля при лечении по III режиму являлись базовыми для принятия решения о дальнейшей лечебной тактике. Пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой на любом сроке обследования независимо от клинической симптоматики, а также со стабильной рентгенологической картиной через 2 и 4 мес. ХТ в сочетании с сохраняющимися симптомами интоксикации и изменениями в анализе крови были исключены из исследования как нуждающиеся в коррекции ХТ в связи с предполагаемой скрытой лекарственной устойчивостью МБТ.

Результаты исследования

По данным КТ-контроля, проведенного через 2 мес. ХТ, положительная динамика отмечена у 31 (33,3%) ребенка, динамики не было у 62 (66,7%). Купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови к 2 мес. лечения отмечены у 53 (57,0%) чел., к 3 мес. – у 31 (33,3%), в более поздние сроки – у 9 (9,7%).

Данные о сроках купирования симптомов интоксикации, нормализации анализа крови и длительности интенсивной фазы ХТ у пациентов с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ представлены в табл.

У 37 (39,8%) чел. интенсивная фаза ХТ составила 2 мес.: во всех случаях к этому сроку отмечались купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови, рентгенологическая динамика была положительной в 32,4% случаев (12 чел.), сохранялась стабильной в 67,6% случаев (25 чел.), до-

Таблица. Сроки купирования симптомов интоксикации, нормализации анализа крови и длительности интенсивной фазы химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ

Table. Timing of intoxication symptoms relief, normalization of blood count and duration of intensive phase of chemotherapy in children without bacterial excretion and at no risk of MDR/XDR

Сроки купирования симптомов интоксикации и нормализации анализа крови	Число пациентов	Длительность интенсивной фазы химиотерапии		
		2 мес.	3 мес.	более 3 мес.
Через 2 мес.	53 (57,6%)	37 (39,8%)	16 (17,2%)	-
Через 3 мес.	31 (33,3%)	-	19 (20,4%)	12 (12,9%)
Сохранялись более 3 мес.	9 (9,7%)	-	-	9 (9,7%)
Всего	93 (100%)	37 (39,8%)	35 (37,6%)	21 (22,6%)

полнительных показателей для продления (ДПП) интенсивной фазы ХТ не было.

У 35 (37,6%) чел. интенсивная фаза ХТ составила 3 мес. Положительная рентгенологическая динамика через 2 мес. ХТ отмечена в 34,3% случаев (12 чел.), рентгенологическая картина сохранялась стабильной у 65,7% пациентов (23 чел.). У 16 чел. (17,2%) купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови были отмечены через 2 мес. ХТ, но у этих пациентов наблюдался хотя бы один ДПП, обосновывающий необходимость продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес.: дети раннего возраста – 13 чел., туберкулез ВГЛУ, осложненный экссудативным плевритом, – 1 чел., осложненный очагами диссеминации в легочную ткань – 5 чел., инфильтративный туберкулез с очагами диссеминации – 1 чел., в том числе более одного дополнительного фактора имели 4 чел. У 19 (20,4%) чел. без наличия дополнительных показателей причиной продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес. являлись купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови только через 3 мес. ХТ.

У 21 (22,6%) чел. интенсивная фаза ХТ была более 3 мес. Положительная рентгенологическая динамика через 2 мес. отмечена у 33,3% (7 чел.), сохранялась стабильной – у 66,7% (14 чел.). У 12 (12,9%) чел. купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови отмечены через 3 мес. ХТ, но у этих пациентов наблюдался хотя бы один ДПП, обосновывающий продление интенсивной фазы ХТ более 3 мес.: ранний возраст – 8 чел., туберкулез ВГЛУ, осложненный бронхолегочным поражением, – 6 чел., развитие неустрашимых побочных реакций на рифампицин или изониазид – по 1 чел., в том числе более одного дополнительного фактора имели 4 чел. Еще у 9 (9,7%) чел. интенсивная фаза составила более 3 мес. в связи с сохранением симптомов интоксикации и изменений в анализе крови через 3 мес. ХТ, в том числе у 6 (6,5%) пациентов наблюдались ДПП интенсивной фазы лечения: распространенный туберкулезный процесс – у 2 чел., туберкулез ВГЛУ, осложненный бронхолегочным поражением, – у 3 чел., опухолевая форма туберкулеза ВГЛУ – у 1 чел. В остальных 3 случаях ДПП не наблюдалось.

В целом потребность в продлении интенсивной фазы ХТ более 2 мес. возникла в 60,2% случаев (56 чел.). Причинами продления интенсивной фазы более 2 мес. являлись: 1) наличие ДПП, при достижении основных показаний по клинико-лабораторной динамике через 2 мес. ХТ – 17,2% (16 чел.); 2) сохранение симптомов интоксикации и изменений в анализе крови более 2 мес. при отсутствии ДПП – 23,6% (22 чел.); 3) сочетание медленной (более 2 мес.) клинико-лабораторной динамики и ДПП, обуславливающих продление интенсивной фазы более 2 мес., – 19,4% (18 чел.).

Все пациенты завершили лечение с эффективным результатом («эффективный курс ХТ»).

Представляем клинические наблюдения, демонстрирующие обоснование продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес. у детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Н., 7 лет. Диагноз «туберкулез ВГЛУ правой бронхопульмональной группы в фазе инфильтрации и уплотнения, МБТ(-)».

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирован против туберкулеза в роддоме, рубчик 4 мм. Впервые направлен на консультацию к фтизиатру в возрасте 7 лет в связи с положительной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 14 мм, папула. При оценке данных туберкулинодиагностики за предыдущие годы установлено, что в возрасте четырех лет отмечался «вираж» туберкулиновых реакций, к фтизиатру не направляли, в последующие 2 года (в 5 и 6 лет) пробу Манту не проводили. В диспансере выполнена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – результат положительный (11 мм, папула). На КТ ОГК – правый корень расширен за счет увеличения до 12 мм ВГЛУ бронхопульмональной, структура их неоднородная за счет участков уплотнения (рис. 1). Направлен в туберкулезный стационар для дообследования и лечения.

При поступлении предъявляет жалобы на утомляемость. Симптомы интоксикации умеренно выражены: отмечаются снижение тургора тканей, бледность кожных покровов. В анализе крови относительный лимфоцитоз – 48%, моноцитоз – 12%, остальные показатели в норме. Проведена брон-

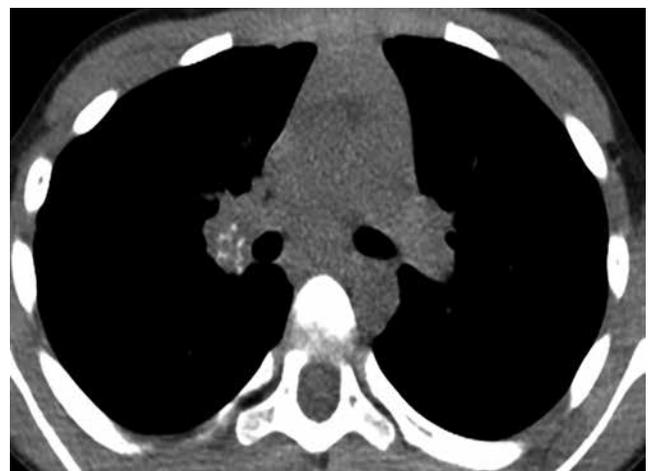


Рис. 1. Пациент Н., 7 лет. Скан КТ ОГК (мягкотканное окно) до начала ХТ

Fig. 1. Patient N., 7 years old. Chest CT scan (soft tissue window) before chemotherapy

хоскопия – патологии в бронхах не выявлено. Исследование диагностического материала (смывы с ротоглотки, бронхоальвеолярный лаваж) на МБТ

всеми методами (люминесцентная микроскопия, посев на жидких питательных средах в системе Bactec MGIT 960, ПЦР-диагностика в системе «Синтол») – результат отрицательный.

В связи с отсутствием бактериовыделения у ребенка с туберкулезом ВГЛУ, отсутствием установленного контакта с больным туберкулезом ХТ начата по III стандартному режиму ХТ. Интенсивная фаза – 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (HRZE). Купирование симптомов интоксикации, нормализация анализа крови отмечены через 3 мес. ХТ. По данным КТ ОГК через 2 мес. ХТ отмечено уменьшение размеров ВГЛУ бронхопьюльмональной группы справа с формированием кальцинации (рис. 2). Несмотря на положительную динамику со стороны ВГЛУ по данным КТ-исследования через 2 мес. лечения, интенсивная фаза ХТ была продлена с учетом сохранения симптомов интоксикации и изменений в анализе крови. На фазу продолжения лечения пациент переведен через 3 мес. после исчезновения симптомов интоксикации и нормализации анализа крови, получил два препарата: изониазид, рифампицин (HR). По данным КТ-контроля отмечалась этапная положительная динамика, к 9 мес. лечения увеличения ВГЛУ не определяется, в бронхопьюльмональной группе справа визуализируется единичный мелкий кальцинат (рис. 3). Лечение завершено через 9 мес. Диагноз при выписке «туберкулез ВГЛУ правой бронхопьюльмональной группы в фазе кальцинации, МБТ(-)».

Таким образом, сохранение симптомов интоксикации и изменений в анализе крови через 2 мес. лечения при наличии положительной рентгенологической динамики потребовало продления интенсивной фазы ХТ до купирования симптомов



Рис. 2. Пациент Н., 7 лет. Скан КТ ОГК (мягкотканное окно) через 2 мес. ХТ

Fig. 2. Patient N., 7 years old. Chest CT scan (soft tissue window) in 2 months of chemotherapy



Рис. 3. Пациент Н., 7 лет. Скан КТ ОГК (мягкотканное окно) окончание лечения (9 мес. ХТ)

Fig. 3. Patient N., 7 years old. Chest CT scan (soft tissue window) by treatment completion (9 months of chemotherapy)

интоксикации и нормализации гемограммы, что произошло к 3 мес.

Клиническое наблюдение 2. Пациент К., 7 лет. Диагноз «туберкулез ВГЛУ бронхопьюльмональной группы слева в фазе инфильтрации (туморозная форма), МБТ(-)».

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирован против туберкулеза в роддоме, рубчик отсутствует. Туберкулинодиагностика проводилась ежегодно. Впервые положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечена в возрасте 7 лет («вираж» туберкулиновых реакций), направлен на обследование в ПТД. Проведена кожная проба с АТР – реакция гиперергическая (23 мм, папула). На КТ ОГК левый корень значительно расширен с полициклическим контуром за счет увеличения ВГЛУ бронхопьюльмональной группы (рис. 4а). Возникло подозрение на лимфопролиферативное заболевание. Обследован в РДКБ г. Москвы. КТ ОГК с контрастным веществом: определяется конгломерат лимфатических узлов в задних отделах корня левого легкого размером 33 × 36 × 33 мм с бугристыми контурами (рис. 4б). Проведена бронхоскопия с браш-биопсией – данных за онкопатологию и туберкулезное поражение бронхов не выявлено. Определяется двусторонний катаральный неспецифический эндобронхит. Компрессионный синдром бронхов В3, В6 слева. Переведен на лечение в туберкулезный стационар.

При поступлении симптомы интоксикации умеренно выражены: кожные покровы бледные, тургор тканей снижен, отмечают эмоциональная лабильность, снижение двигательной активности, снижение аппетита. В анализе крови повышение СОЭ до 20 мм/ч, относительный лимфоцитоз – 49%, остальные показатели в норме.

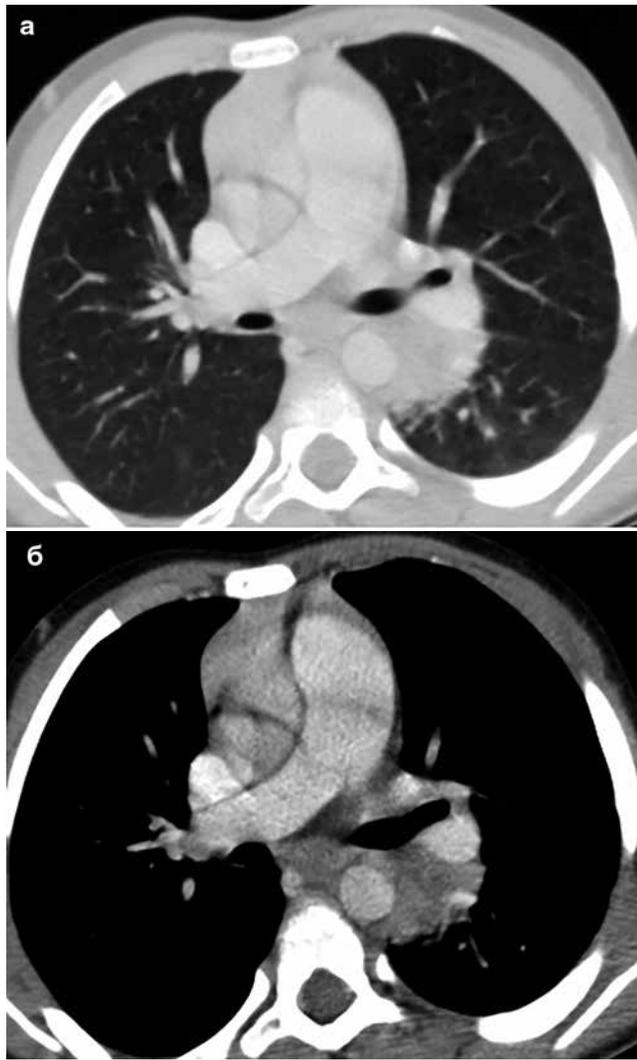


Рис. 4 а, б. Пациент К., 7 лет. Сканы КТ ОГК с контрастным усилением (а – легочное окно, б – мягкотканное окно) до начала ХТ

Fig. 4 а, б. Patient K., 7 years old. Chest CT scans with contrast enhancement (а – lung window, б – soft tissue window) before chemotherapy

Результаты микробиологического исследования смывов с ротоглотки на *M. tuberculosis* методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие питательные среды (Bactec MGIT 960), молекулярно-генетическим методом в системе «Синтол» – отрицательные.

В связи с отсутствием бактериовыделения у ребенка с опухолевой формой бронхоаденита, отсутствием установленного контакта с больным туберкулезом ХТ начата по III стандартному режиму. Интенсивная фаза – 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (HRZE). Отмечалась медленная положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса. Полное купирование симптомов интоксикации отмечено через 6 мес. ХТ, нормализация анализа крови – через 5 мес. за счет длительно сохраняющегося лимфоцитоза. По данным КТ ОГК через

2 мес. ХТ рентгенологическая картина оставалась стабильной, через 4 мес. ХТ отмечена частичная положительная динамика в виде уменьшения размеров ВГЛУ бронхопульмональной группы слева (рис. 5а, б). Длительное (более 3 мес.) сохранение симптомов интоксикации и изменений в анализе крови в сочетании с медленной положительной рентгенологической динамикой потребовало продления интенсивной фазы ХТ. Через 6 мес. при проведении повторной бронхоскопии патологии со стороны бронхов не выявлено, синдром сдавления бронхов купирован полностью. Интенсивная фаза завершена, лечение продолжено в комбинации изониазид, рифампицин (HR). По данным КТ-контроля через 12 мес. ХТ выраженная положительная динамика по сравнению с первоначальными данными в виде значительного уменьшения размеров ВГЛУ бронхопульмональной группы слева: в корне левого легкого определяются лимфатические узлы размером до 1,2 см, один из которых с мелким очажком уплотнения (рис. 6а, б). Диагноз при выписке

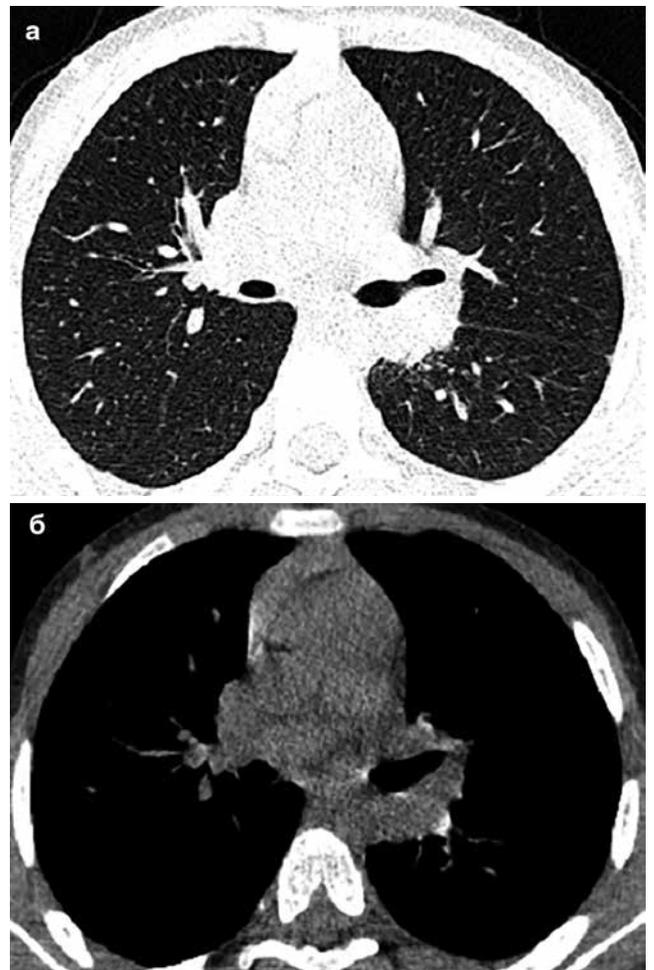


Рис. 5 а, б. Пациент К., 7 лет. Сканы КТ ОГК (а – легочное окно, б – мягкотканное окно) через 4 мес. ХТ

Fig. 5 а, б. Patient K., 7 years old. Chest CT scans with contrast enhancement (а – lung window, б – soft tissue window) in 4 months of chemotherapy

«туберкулез ВГЛУ бронхопульмональной группы слева в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ(-)».

Медленная клиническая и рентгенологическая динамика в данном случае была связана с превалярованием в лимфатических узлах казеозных изменений, что характерно для опухолевой формы бронхоаденита. Это потребовало как продления интенсивной фазы ХТ (более 3 мес.), так и общего курса лечения.

Результаты исследования показали, что туберкулезные процессы у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ и ШЛУ МБТ имеют достаточно широкий диапазон клинических и рентгенологических проявлений, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к определению длительности интенсивной фазы ХТ как наиболее значимого компонента в лечении туберкулеза.

Учитывая, что в нашем исследовании мы исключили негативные варианты течения заболевания, которые могут являться причиной скрытой лекарственной устойчивости МБТ, основными критери-

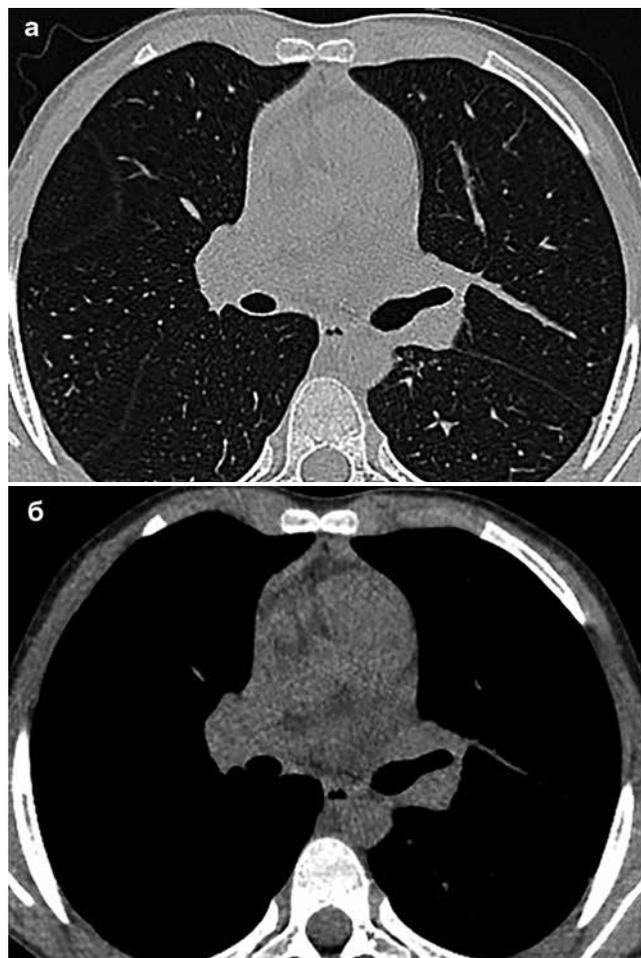


Рис. 6 а, б. Пациент К., 7 лет. Сканы КТ ОГК (а – легочное окно, б – мягкотканное окно) к окончанию лечения (12 мес. ХТ)

Fig. 6 a, b. Patient K., 7 years old. Chest CT scans with contrast enhancement (a – lung window, b – soft tissue window) by treatment completion (12 months of chemotherapy)

ями, определяющими длительность интенсивной фазы ХТ, считали сроки достижения положительной клинико-лабораторной динамики процесса в сочетании с положительной рентгенологической динамикой через 2 мес. лечения или стабильной КТ-картиной к этому сроку. К ДПП интенсивной фазы ХТ более 2 мес. отнесены:

1. Наличие распространенных и осложненных процессов, что в действующих нормативных документах учтено в качестве критерия продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес. для пациентов, получающих лечение по I режиму ХТ, и не учтено для пациентов, получающих лечение по III режиму ХТ [8, 12]. Особо выделяли диссеминированный туберкулез легких, опухолевую форму туберкулеза ВГЛУ, генерализованные поражения с доминирующими специфическими изменениями со стороны органов грудной клетки – наиболее тяжелые в клиническом аспекте и требующие индивидуального подхода к проведению ХТ.

2. Ранний возраст пациентов даже при ограниченных процессах в связи с наличием ряда анатомо-физиологических особенностей, способствующих диссеминации возбудителя с учетом незрелости фагоцитоза, характерного для этого возраста [11].

3. Исключение из комбинации наиболее активных противотуберкулезных препаратов (изониазида или рифампицина) в случаях возникновения нежелательных явлений, что, так же как и в случаях лекарственной устойчивости к ним МБТ, может снижать эффективность ХТ [9, 13].

Обобщая полученные данные, разработаны и запатентованы критерии определения длительности интенсивной фазы ХТ туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ (патент № 2737337 от 27 ноября 2020 г. «Способ определения длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза»).

Интенсивная фаза химиотерапии в течение 2 мес. может быть проведена при сочетании следующих показателей:

1. Купирование симптомов интоксикации через 2 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 2 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Отсутствие дополнительных показателей, обуславливающих необходимость продления интенсивной фазы ХТ.

Интенсивная фаза ХТ в течение 3 мес. может быть проведена при сочетании следующих показателей:

1. Купирование симптомов интоксикации через 2 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 2 мес. ХТ.

3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Наличие хотя бы одного дополнительного показателя продления интенсивной фазы ХТ.

А также в случаях:

1. Купирование симптомов интоксикации через 3 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 3 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Отсутствие ДПП интенсивной фазы ХТ.

Интенсивная фаза химиотерапии более 3 мес. может быть проведена при сочетании следующих показателей:

1. Купирование симптомов интоксикации через 3 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 3 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Наличие хотя бы одного ДПП интенсивной фазы ХТ.

А также в случаях:

1. Сохранение симптомов интоксикации через 3 мес. ХТ.
2. Сохранение изменений в анализе крови через 3 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Отсутствие ДПП или наличие хотя бы одного из них.

Заключение

Таким образом, анализ результатов проспективного когортного исследования показал необходимость дифференцированного подхода к определению длительности интенсивной фазы химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ и позволил определить критерии, обосновывающие длительность интенсивной фазы химиотерапии у пациентов этой категории.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
2. Довгальюк И. Ф., Нергачева В. В., Заховаева О. П., Вербинская В. В. Тактика ведения детей с поражением внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С. 20-22.
3. Ершова Н. Г. Эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
4. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В., Черноусова Л. Н., Абдуллаев Р. Ю. Диагностика скрытой активности первичного туберкулеза органов дыхания в фазе кальцинации у детей // Пробл. туб. – 2004. – № 1. – С. 16-20.
5. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
6. Овчинникова Ю. Э., Довгальюк И. Ф. Использование индивидуальных режимов химиотерапии при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 3. – С. 34-38.
7. Поркулевич Н. И., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Динамика структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 55-59.
8. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 42 с.
9. Смаилова Г. А., Сагинтаева Г. Л., Шаймуратов Ш. Ш. Причины продления интенсивной фазы химиотерапии в режимах химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких // Materialele Conferinței Internaționale INSPIR Iași-Chișinău, 14-16 octombrie, 2011. Buletinul academiei de Științe a Moldovei științe medicale. – 2011. – № 4 (32). – P. 43-44.
10. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 232 с.
11. Туберкулез у детей / под ред. В. А. Аксеновой – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
2. Dovgalyuk I.F., Nergacheva V.V., Zakhovaeva O.P., Verbinskaya V.V. Management tactics for children with lesion of chest lymph nodes in the phase of calcification. *Probl. Tub.*, 2001, no. 1, pp. 20-22. (In Russ.)
3. Ershova N.G. *Effektivnost lecheniya vperve vyjavlennoho tuberkuleza organov dykhaniya u detey starshego vozrasta i podrostkov. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effectiveness of treatment for newly diagnosed respiratory tuberculosis in senior children and adolescents. Syn. Cand. Diss.]. Moscow, 2009, 25 p.
4. Mitinskaya L.A., Elufimova V.F., Yukhimenko N.V., Chernousova L.N., Abdullaev R.Yu. Diagnosis of latent activity of primary respiratory tuberculosis in the calcification phase in children. *Probl. Tub.*, 2004, no. 1, pp. 16-20. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
6. Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Use of individual chemotherapy regimes in tuberculosis of chest lymph nodes in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
7. Porkulevich N.I., Mordyk A.V., Tsygankova E.A. The changes in the structure of localizations, prevalence and clinical forms of tuberculosis in children from 1985 to 2015 in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 55-59. (In Russ.)
8. Edict no. 951 by RF Ministry as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014, 42 p.
9. Smailova G.A., Sagintaeva G.L., Shaymuratov Sh.Sh. Reasons for extending the intensive phase of chemotherapy in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. *Materialele Conferinței Internaționale INSPIR Iași-Chișinău*, 14-16 octombrie, 2011. Buletinul Academiei De Științe A Moldovei Științe Medicale, 2011, no. 4 (32), pp. 43-44.
10. Strukov A.I., Solovieva I.P. *Morfologiya tuberkuloza v sovremennykh usloviyakh.* [Tuberculosis morphology in the current situation]. Moscow, Meditsina Publ., 1986, 232 p.
11. Tuberkulez u detey. [Tuberculosis in children]. V.A. Aksenova, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 272 p.

12. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. – РОФ, 2020. – 54 с. [Электронный ресурс] http://cr.rosminzdrav.ru/schema/507_1 (Дата обращения: 09.04.2021).
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2014. – 72 с.
14. Цыганкова Е. А., Мордык А. В. Возрастные особенности клинических проявлений детского туберкулеза // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 (108). – С. 72-75.
15. Штефко В. Г. Патологическая анатомия первичной туберкулезной инфекции в детском возрасте. – Л.: Медгиз, 1938. – 266 с.
16. Штефко В. Г. Патологическая анатомия туберкулеза легких. – М.: Гос. мед. изд-во, 1933. – 72 с.
17. Шульгина М. В., Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Васильева И. А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. – М.: НБЮ-ТЕРРА, 2018. – 104 с.
12. *Tuberkulez u detey. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in children. Guidelines]. ROF Publ., 2020, 54 p. Epub., Available: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/507_1 (Accessed 09.04.2021).
13. *Federalnye 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]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
14. Tsygankova E.A., Mordyk A.V. Specific age-related clinical manifestations of pediatric tuberculosis. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2012, no. 1 (108), pp. 72-75. (In Russ.)
15. Shtefko V.G. *Patologicheskaya anatomiya pervichnoy tuberkuleznoy infektsii v detskom vozraste.* [Pathological anatomy of primary tuberculous infection in childhood]. Leningrad, Medgiz Publ., 1938, 266 p.
16. Shtefko V.G. *Patologicheskaya anatomiya tuberkuleza legkikh.* [Pathological anatomy of pulmonary tuberculosis]. Moscow, Gos. Med. Izd-vo., 1933, 72 p.
17. Shulgina M.V., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vasilyeva I.A. *Patogennye i uslovno-patogennye mikobakterii.* [Pathogenic and opportunistic pathogenic mycobacteria]. Moscow, New Terra Publ., 2018, 104 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: + 7 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: disstub@gmail.com

Стерликова Светлана Сергеевна
врач младшего детского отделения.

Хохлова Юлия Юрьевна
врач младшего детского отделения.

Петракова Ирина Юрьевна
заведующая младшим детским отделением.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: + 7 (499) 785-90-27.
Email: detstvocniit@mail.ru

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: disstub@gmail.com

Svetlana S. Sterlikova
Physician of Junior Children Department.

Yulia Yu. Khokhlova
Physician of Junior Children Department.

Irina Yu. Petrakova
Head of Junior Children Department.

Поступила 12.11.2020

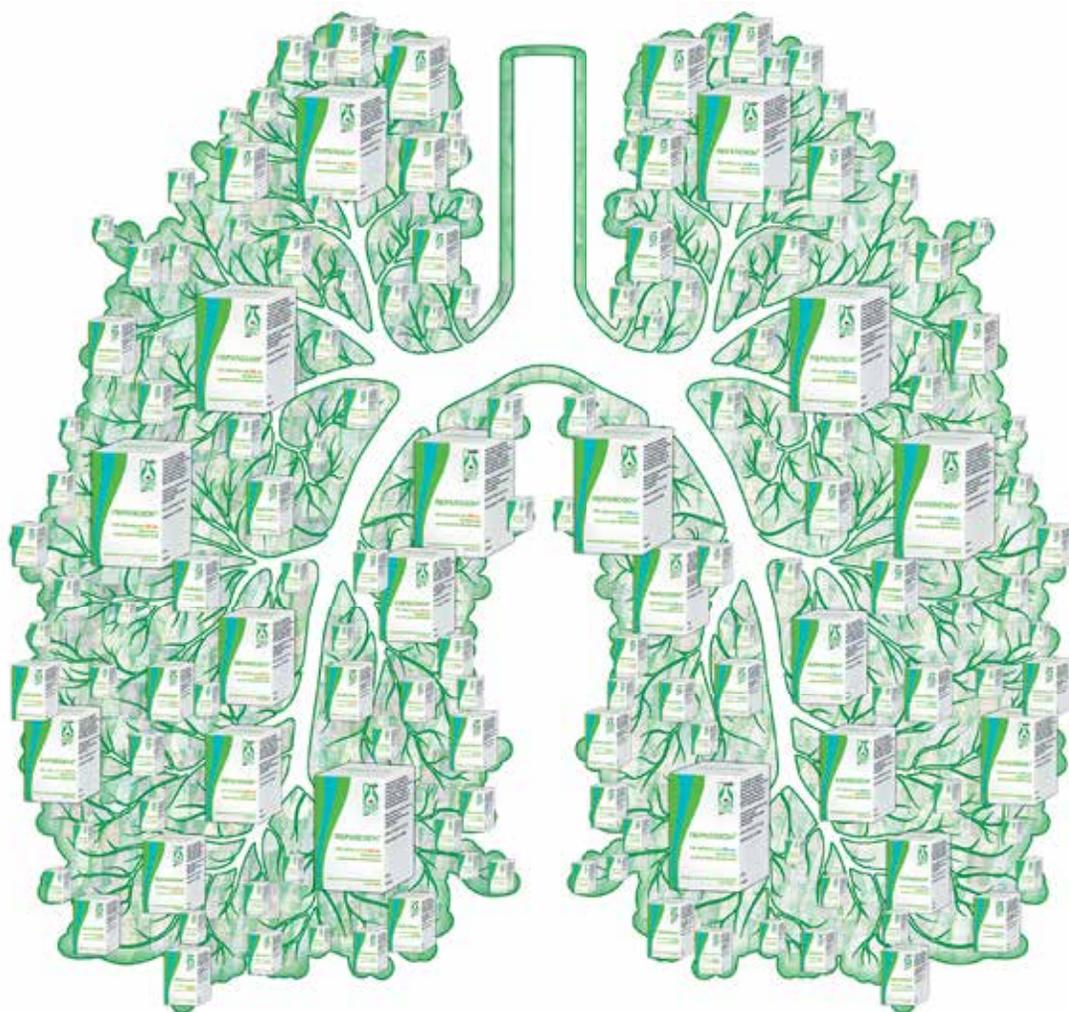
Submitted as of 12.11.2020

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**



Реклама

Оказывает строго избирательное действие на МБТ
Сокращает время заживления очагов деструкции в легких
Активизирует фагоцитарную активность макрофагов
Входит в перечень ЖНВЛП



ПРОТУБВИТА

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО

Изониазид 100 мг + Пиразинамид 400 мг + Рифампицин 150 мг
+ Пиридоксина гидрохлорид 15 мг



Показания к применению

- ▶ туберкулез легких и внелегочный туберкулез – интенсивная фаза терапии (ограниченный очаговый и инфильтративный туберкулез без распада) и фаза долечивания;
- ▶ лепра;
- ▶ профилактика туберкулеза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом;
- ▶ при выраже туберкулиновой чувствительности;
- ▶ при нарастании чувствительности к туберкулину;
- ▶ при гиперэргической чувствительности к туберкулину.

Способ применения и дозы

Дозируется по рифампицину 10 мг/кг массы тела, не более 0.6 г.

Рекомендуется принимать всю суточную дозу в один прием натощак.

Срок годности

4 года.

РУ ЛСР -002412/10. Реклама.

8 800 100 15 50

www.pharmasyntez.com



Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики

А. С. ШПРЫКОВ¹, Д. А. СУТЯГИНА¹, М. А. ДОЛГОВА²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Нижний Новгород, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение особенностей течения и диагностики туберкулеза органов дыхания у лиц в возрасте 70 лет и старше.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 93 больных в возрасте 70 лет и старше, проходивших стационарное лечение по поводу туберкулеза органов дыхания в 2000-2019 гг. Мужчин было 60,2%, женщин – 39,8%.

Результаты. Туберкулезный процесс чаще выявлялся поздно, при обращении (68,8%) за медицинской помощью. У 59,4% пациентов с момента появления первых симптомов до выявления туберкулеза прошло более 2 мес. Множественную сопутствующую патологию имели 89,2%. Деструктивные изменения выявлены у 52,7% пациентов, бактериовыделение – у 69,9% больных, остаточные посттуберкулезные изменения – у 34,4% пациентов. Прекращение бактериовыделения достигнуто у 81,5% больных, закрытие полостей распада – у 53,1%.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, возраст старше 70 лет и старше, трудности диагностики

Для цитирования: Шпрыков А. С., Сутягина Д. А., Долгова М. А. Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 39-42. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42>

Respiratory Tuberculosis in Those over 70 Years of Age: Specific Course of the Disease and Diagnostic Difficulties

A. S. SHPRYKOV¹, D. A. SUTYAGINA¹, M. A. DOLGOVA²

¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhnegorodsky Regional Clinical TB Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

The objective: to study specific features of the course and diagnosis of respiratory tuberculosis in persons aged 70 years and older.

Subjects and methods. Medical records of 93 patients aged 70 years and older who were hospitalized due to respiratory tuberculosis in 2000-2019 were retrospectively analyzed. Men made 60.2%, and women – 39.8%.

Results. Often tuberculosis was detected late when referring for medical care (68.8%). In 59.4% of patients, tuberculosis was detected later than in 2 months after the onset of the first symptoms. 89.2% had multiple co-morbidities. Destruction was detected in 52.7% of patients, bacterial excretion – in 69.9%, and remaining post-tuberculosis changes – in 34.4%. Sputum conversion was achieved in 81.5% of patients and cavities were healed in 53.1%.

Key words: respiratory tuberculosis, age over 70 years and older, diagnostic difficulties

For citations: Shprykov A.S., Sutyagina D.A., Dolgova M.A. Respiratory tuberculosis in those over 70 years of age: specific course of the disease and diagnostic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 39-42. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42>

Для корреспонденции:

Сутягина Дина Андреевна
E-mail: dina-sutyagina@yandex.ru

Correspondence:

Dina A.Sutyagina
Email: dina-sutyagina@yandex.ru

В РФ среди впервые выявленных больных туберкулезом доля пациентов старше 65 лет увеличилась с 5,8% в 2014 г. до 7,2% в 2018 г., а в структуре смертности от туберкулеза доля лиц старше 65 лет в 2018 г. составила 14,2% [1, 6]. Значительную долю лиц пожилого и старческого возраста в структуре заболеваемости и смертности от туберкулеза отмечают и в других странах [7-9, 11]. Этот факт связывают как с демографическими проблемами старения населения во многих странах, так и со снижением адаптационных, компенсаторных механизмов и общими явлениями иммуносупрессии у лиц пожилого и старческого возраста [4, 10].

По некоторым данным, среди всех заболеваний легких у пожилых лиц туберкулез занимает третье место после неспецифической легочной патологии и опухолей легких [11]. Диагностика

туберкулеза в пожилом и старческом возрасте затруднена, часто заболевание протекает атипично [2, 8, 10, 11].

Цель: изучение особенностей течения и диагностики туберкулеза органов дыхания у лиц в возрасте 70 лет и старше.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 93 больных, проходивших лечение в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2000-2019 гг. Критерии включения в исследование: впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 70 лет и старше. Критерии исключения: наличие ВИЧ-инфекции.

Возраст обследованных пациентов варьировал от 70 до 87 лет, средний возраст $74,5 \pm 0,5$ года. Мужчин было 56 (60,2%), женщин – 37 (39,8%). Все пациенты были пенсионерами по возрасту, из них 1 (1,1%) продолжал трудовую деятельность, являлись ветеранами войны и тыла или имели инвалидность по общему заболеванию – 21 (22,6%) пациент.

Изучены и проанализированы особенности выявления заболевания, клинической картины, лечения и исходов туберкулезного процесса. Всем пациентам выполнялось стандартное клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование: рентгенография, линейная томография, у некоторых пациентов – компьютерная томография органов грудной клетки. Для выявления возбудителя туберкулеза (МБТ) проводили исследование мокроты и бронхоальвеолярного лаважа методами люминесцентной микроскопии и посева на твердые питательные среды, также использовались автоматизированная система Bactec и молекулярно-генетические методы (ПЦР-РВ, GeneXpert, БИОЧИП). Для определения лекарственной чувствительности МБТ использовали метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена или метод пропорций на жидких питательных средах в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов и генотипические методы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики: качественные показатели описаны в виде долей (%), количественные – в виде средней арифметической (М) и стандартной ошибки средней величины ($\pm m$) [2]. Обработку материалов исследования выполняли с использованием компьютерных программ: Excel-2000; Statistica v.10.

Результаты исследования

В структуре клинических форм туберкулеза у обследованных больных превалировал инфильтративный туберкулез легких – 50 (53,8%). Диссеминированный туберкулез был у 17 (18,3%), очаговый – у 12 (12,9%), туберкулезный плеврит – у 5 (5,4%), туберкулема – у 4 (4,3%), кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез – у 3 (3,2%) и цирротический туберкулез – у 2 (2,1%). Частота выявления пациентов при обращении к врачу с так называемыми легочными жалобами достигала 64 (68,8%), у 19 (20,4%) больных туберкулезный процесс обнаружен при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний. Только у 9 (9,7%) больных туберкулез легких выявлен при периодической флюорографии и у 1 (1,1%) – при обследовании по контакту с больным туберкулезом. При этом давность предшествующего рентгенофлюорографического обследования была значительной: не проходили флюорографию 3 года и более 56 (60,2%) пациентов, из них 25 (26,9%) – 7-9 лет или вообще

не могли назвать примерную дату предыдущего обследования. Почти все эти больные – 83 (89,2%) – имели множественную сопутствующую патологию и относились к группам повышенного риска заболевания туберкулезом: у 28 (30,1%) имелся сахарный диабет 2-го типа, у 8 (8,6%) – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 56 (60,2%) – хроническая обструктивная болезнь легких, у 63 (67,7%) – патология сердца. Контакт с больным туберкулезом был установлен только у 13 (14%) больных. Среди пациентов, выявленных при обращении к врачу, у 38/64 (59,4%) от момента появления первых симптомов до установления диагноза туберкулеза прошло более 2 мес., у 18/64 (28,1%) больных – от 1 до 2 мес., и только у 8/64 (12,5%) диагноз туберкулеза установлен в сроки не более 1 мес.

Из всех 93 пациентов острое начало заболевания имело место у 38 (40,9%) больных, подострое – у 40 (43%), бессимптомное течение – у 15 (16,1%) пациентов. Повышение температуры тела зафиксировано у 75 (80,6%) пациентов, из них в виде малой субфебрильной или субфебрильной – у 67 пациентов. Только у 8 больных температура превышала 38°C . Общая слабость была у 57 (61,3%) пациентов, потеря аппетита и снижение массы тела – у 23 (24,7%), потливость – у 29 (31,2%) пациентов. На кашель (в основном с выделением мокроты) жаловались 74 (79,6%) пациента, на одышку – 44 (47,3%).

При поступлении в стационар состояние характеризовалось как удовлетворительное у 62 (66,7%) пациентов, как средней тяжести – у 22 (23,6%), как тяжелое – у 9 (9,7%). Следует отметить, что тяжесть состояния была обусловлена в первую очередь сопутствующей патологией, реже туберкулезным процессом (диссеминированный туберкулез, туберкулезный плеврит и т. п.). При физикальном обследовании у подавляющего большинства больных – 69 (74,2%) – при аускультации были различные хрипы, что нетипично для туберкулеза. По данным гемограммы выявлены следующие изменения: у 29 (31,2%) пациентов – лейкоцитоз, у 52 (55,9%) – повышение СОЭ, у 21 (22,6%) – различной выраженности анемия.

Таким образом, анализ жалоб больных и симптомов заболевания показывает, что проявления туберкулеза у лиц старше 70 лет были атипичными, стертыми и слабовыраженными. Эти изменения часто трактовались самими пациентами как проявления возраста, симптомов имевшихся хронических заболеваний, поэтому они своевременно не обращались к врачу.

Рентгенологические проявления туберкулеза представлены в перечне. Деструкция легочной ткани была у 52,7% пациентов. Инфильтративные изменения локализовались в пределах доли легкого в 31,2%. В 34,4% случаев имелись изменения, свидетельствующие о перенесенном ранее туберкулезном процессе, о котором пациенту известно не было.

Перечень. Рентгенологические изменения у 93 больных
List. X-ray changes in 93 patients

Рентгенологические изменения	Абсолютное число	%
Односторонний процесс	62	66,7
Двухсторонний процесс	31	33,3
Распространенность процесса при инфильтративном туберкулезе:		
1-2 сегмента	11	11,8
1 доля	29	31,2
2 доли и более	10	10,8
Деструкция легочной ткани	49	52,7
Очаги обсеменения	47	50,5
Туберкулема	4	4,3
Плевральный выпот	5	5,4
Цирроз доли, сегмента	6	6,5
Плевросклероз, фиброз	71	76,3
Кальцинаты в легких и/или лимфоузлах	32	34,4

Бактериовыделение обнаружено у 65/93 (69,9%) больных, при этом у 31/65 – 47,7%) – методом микроскопии. Следует отметить, что при первичном обращении в медицинские организации общей лечебной сети у 21/31 (67,7%) пациента МБТ не выявлены. При дальнейшем обследовании лекарственная устойчивость МБТ установлена у 33/65 (50,8%) больных, в том числе множественная лекарственная устойчивость МБТ – у 9/65 (13,8%) пациентов.

Лечение больных проводилось согласно действующим на момент госпитализации рекомендациям. При лечении больных учитывали чувствительность МБТ к химиопрепаратам, переносимость препаратов пациентами, сопутствующие заболевания и возрастные изменения. Явления плохой переносимости препаратов, требующие внесения изменений в терапию, отмечены у 61/93 (65,6%), что соответствует данным других авторов [3]. Сроки пребывания больных в стационаре были различными и трудно сравнимыми, так как зависели от пожелания самих пациентов и не всегда совпадали с рекомендациями врачей. Так, факты преждевременной выписки из стационара зафиксированы у 33/93 (35,5%) пациентов. Основными причинами преждевременной выписки было: не критичное отношение к своему здоровью, семейные обстоятельства и реже – недисциплинированность.

Прекращение бактериовыделения было отмечено у 53/65 (81,5%) пациентов, закрытие полостей распада было достигнуто у 26/49 (53,1%) больных. По данным С. А. Чуркина (2007) [8], прекращение бактериовыделения у пациентов пожилого и

старческого возраста колебалось от 80,0 до 93,4%, а закрытие полостей распада – от 27,6 до 48,3%. При сохраняющихся деструктивных изменениях хирургическое лечение было показано лишь в 5/23 (21,7%) случаях, остальным оперативное лечение не было рекомендовано в связи с большой распространенностью туберкулезного процесса или из-за сопутствующих заболеваний. Прооперированы 2/23 (8,7%) больных в возрасте 70 и 71 года, 3 пациента от операции отказались.

Заключение

Таким образом, эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у лиц 70 лет и старше составила по показателям прекращения бактериовыделения 81,5%, закрытию полостей распада – 53,1%, что соответствует данным других авторов. Невысокий уровень эффективности лечения пациентов данной возрастной группы может быть связан с комплексом взаимосвязанных особенностей течения и выявления туберкулезного процесса в данной возрастной группе, а также с общими причинами неэффективности терапии туберкулеза:

- 1) множественная сопутствующая патология и наличие медицинских факторов риска по заболеванию туберкулезом в 89,2% случаев;
- 2) высокая частота позднего выявления туберкулеза (68,8%), малая доля активного выявления при профилактических осмотрах (9,7%);
- 3) трудности диагностики, связанные с сопутствующей патологией и слабовыраженными проявлениями туберкулеза, приводящие в 59,4% случаев к установлению диагноза в сроки более 2 мес. от появления первых симптомов заболевания, позднее начало лечения;
- 4) превалирование инфильтративного туберкулеза легких (53,8%) с большой распространенностью поражения и диссеминированного туберкулеза легких (18,3%); деструкция легочной ткани в 52,7% случаев, бактериовыделение в 69,9% случаев, лекарственная устойчивость возбудителя у 50,8% пациентов;
- 5) плохая переносимость химиотерапии (65,6%);
- 6) высокая частота преждевременной досрочной выписки из стационара (35,5%);
- 7) недостаточное применение хирургического лечения (8,7%) при сохраняющихся деструктивных изменениях ввиду высокой доли пациентов с сопутствующей патологией и большой распространенностью туберкулезного процесса.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. – ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Гольдштейн В. Д. Туберкулез органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. – М.: БИНОМ, 2013. – 224 с.
- Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Пожилой больной и инфекция. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 368 с.
- Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю., Григорьев Ю. Г. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста // Туб. и болезни легких. – 2015. – Т. 93, № 11. – С. 22-27.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 году. 2019. – 78 с. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.mednet.ru> (дата обращения: 07.12.2019 г.).
- Харанги Л., Сцеменьи К. Патология туберкулеза в пожилом возрасте. – М.: Медицина, 1978. – 247 с.
- Чуркин С. А. Особенности течения туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – ГУ «ЦНИИТ РАМН». – 2007. – 24 с.
- Global tuberculosis report 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 147 p.
- Mori T., Leung C. C. Tuberculosis in the global aging population // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 751-768.
- Toyota M., Sasaki Y. The issue of tuberculosis in the elderly in Japan // Kekkaku. – 2010. – Vol. 85, № 12. – P. 881-894.
- Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubajlo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Goldshiteyn V.D. *Tuberkulez organov dykhaniya u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta*. [Respiratory tuberculosis in the elder and senile patients]. Moscow, BINOM Publ., 2013, 224 p.
- Dvoretzkiy L.I., Yakovlev S.V. *Pozhiloy bolnoy i infektsiya*. [A senile patient and the infection]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 368 p.
- Deykina O.N., Perfiliev A.V., Mishin V.Yu., Grigoriev Yu.G. Clinical and X-ray characteristics of respiratory tuberculosis in elder and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, vol. 93, no. 11, pp. 22-27. (In Russ.)
- 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.
- Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu*. [Epidemic tuberculosis situation in the Russian Federation in 2018]. 2019, 78 p. Available at: <http://www.mednet.ru> (Accessed: 07.12.2019).
- Kharangi L., Stsemenyi K. *Patologiya tuberkuleza v pozhilom vozraste*. [Pathology of tuberculosis in the old age]. Moscow, Meditsina Publ., 1978, 247 p.
- Churkin S.A. *Osobennosti techeniya tuberkuleza legkikh u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Specific features of the course of pulmonary tuberculosis in elderly and senile people. Synopsis of Cand. Diss.]. GU TSNIIT RAMN Publ., 2007, 24 p.
- Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization, 2017. 147 p.
- Mori T., Leung C.C. Tuberculosis in the global aging population. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2010, vol. 24, no. 3, pp. 751-768.
- Toyota M., Sasaki Y. The issue of tuberculosis in the elderly in Japan. *Kekkaku*, 2010, vol. 85, no. 12, pp. 881-894.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ,
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.

Шпрыков Александр Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.
E-mail: olgachpr@mail.ru

Сутягина Дина Андреевна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.
E-mail: dina-sutyagina@yandex.ru

Долгова Марина Александровна
ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по клинико-экспертной работе.
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198.
Тел.: 8 (831) 432-90-56.
E-mail: dolgova.marina65@yandex.ru

Privolzhskiy Research Medical University,
10/1, Minina and Pozharskogo Sq.,
Nizhny Novgorod, 603005.
Phone: +7 (831) 432-85-92.

Aleksandr S. Shprykov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of I.S. Nikolaev Phthisiology Department.
Email: olgachpr@mail.ru

Dina A. Sutyagina
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of I.S. Nikolaev Phthisiology Department.
Email: dina-sutyagina@yandex.ru

Marina A. Dolgova
Nizhnegorodsky Regional Clinical TB Dispensary,
Deputy Head Physician
for Clinical and Expert Activities.
198, Rodionova St.,
Nizhny Novgorod, 603093.
Phone: +7 (831) 432-90-56.
Email: dolgova.marina65@yandex.ru



Транспортные белки плазмы крови у больных туберкулезом и COVID-19 на этапах лечения

Л. А. ШОВКУН¹, Д. А. КУДЛАЙ^{2,3}, Н. Ю. НИКОЛЕНКО⁴, Е. Д. КАМПОС¹, И. Ф. ШЛЫК¹, А. М. САРЫЧЕВ⁵

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗ, Москва, РФ

⁵Моноинфекционный госпиталь МБУЗ «Клинико-диагностический центр "Здоровье"» г. Ростов-на-Дону, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить динамику содержания лактоферрина и ферритина у больных туберкулезом легких и COVID-19 в процессе лечения, определить их связь с показателями свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

Материалы и методы. Изучены уровни лактоферрина и ферритина каталазы эритроцитов, миелопероксидазы нейтрофилов на фоне успешного лечения у группы больных туберкулезом легких ($n = 80$) и группы больных COVID-19 ($n = 75$). Определена их взаимосвязь с показателями свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

Результаты. До начала лечения в обеих группах зафиксировано повышение среднего уровня лактоферрина и ферритина, но в группе COVID-19 оно было значительно более выражено. По завершении фазы интенсивной терапии в группе «туберкулез» и при достижении клинического улучшения в группе «COVID-19» средний уровень ферритина снижался. Повышение активности миелопероксидазы и снижение каталазы эритроцитов до лечения отмечалось также в обеих группах, в группе «COVID-19» средний уровень миелопероксидазы был выше, чем при туберкулезе, что коррелирует с более высоким средним уровнем ферритина и лактоферрина в этой группе. После окончания интенсивной фазы лечения при туберкулезе и достижения клинического улучшения при COVID-19 отмечалось снижение средних показателей по миелопероксидазе, что совпадало со снижением уровня лактоферрина и ферритина. Установлена прямая сильная связь уровня миелопероксидазы – ферритин ($r = 0,80; p < 0,01$) и миелопероксидазы – лактоферрин ($r = 0,73; p < 0,01$). На фоне лечения активность внутриклеточной каталазы повысилась в обеих группах, практически достигнув нормы. При этом имеется обратная сильная корреляционная зависимость каталаза – ферритин ($r = -0,79; p < 0,01$).

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, COVID-19, лактоферрин, ферритин, каталаза эритроцитов, миелопероксидаза нейтрофилов

Для цитирования: Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д., Шлык И. Ф., Сарычев А. М. Транспортные белки плазмы крови у больных туберкулезом и COVID-19 на этапах лечения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 43-48. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-43-48>

Plasma Transport Proteins in Patients with Tuberculosis and COVID-19 at the Stages of Treatment

L. A. SHOVKUN¹, D. A. KUDLAY^{2,3}, N. YU. NIKOLENKO⁴, E. D. KAMPOS¹, I. F. SHLYK¹, A. M. SARYCHEV⁵

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Immunology Research Institute by Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

⁵Monoinfection Hospital of Zdorovye Clinical Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess changes in the level of lactoferrin and ferritin in patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 during treatment, to determine their correlation with parameters of free radical oxidation and antioxidant protection.

Subjects and methods. Levels of lactoferrin and erythrocyte catalase ferritin, neutrophil myeloperoxidase were studied against the background of successful treatment in the group of pulmonary tuberculosis patients ($n = 80$) and the group of COVID-19 patients ($n = 75$). Their correlation with parameters of free radical oxidation and antioxidant protection was assessed.

Results. Before treatment, the median level of lactoferrin and ferritin increased in both groups, but in the COVID-19 Group, it was significantly more pronounced. At the end of the intensive phase in the Tuberculosis Group and when clinical improvement was achieved in the COVID-19 Group, the median ferritin level decreased. Increased myeloperoxidase activity and decreased level of erythrocyte catalase were also noted in both groups before treatment start; in the COVID-19 Group, the median level of myeloperoxidase was higher versus the Tuberculosis Group, which correlated with a higher median level of ferritin and lactoferrin in this group. After the end of the intensive phase of tuberculosis treatment and achievement of clinical improvement in COVID-19, there was a decrease in the median levels of myeloperoxidase, which coincided with a decrease in the levels of lactoferrin and ferritin. There was a direct strong correlation between myeloperoxidase-ferritin levels ($r = 0.80; p < 0.01$) and myeloperoxidase-lactoferrin levels ($r = 0.73; p < 0.01$). Against the background of treatment, intracellular catalase activity increased in both groups, almost reaching the normal value. Also, there is a strong inverse correlation between catalase and ferritin ($r = -0.79; p < 0.01$).

Key words: respiratory tuberculosis, COVID-19, lactoferrin, ferritin, erythrocyte catalase, neutrophil myeloperoxidase

For citations: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Shlyk I.F., Sarychev A.M. Plasma transport proteins in patients with tuberculosis and COVID-19 at the stages of treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 43-48. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-43-48>

*Для корреспонденции:*Шовкун Людмила Анатольевна
E-mail: lshovkun@mail.ru*Correspondence:*Lyudmila A. Shovkun
Email: lshovkun@mail.ru

Согласно исследованиям последних лет, железосодержащие белки – лактоферрин и ферритин – у человека рассматривают как хелатные соединения, являющиеся факторами антиперекисной защиты и факторами устойчивости организма к инфекционным процессам [1, 20].

Лактоферрин и ферритин – две составные части сложной системы гомеостаза железа. Они также являются важнейшей составной частью антиоксидантной системы, так как нейтрализуют основные катализаторы свободнорадикального окисления в организме [13]. Принято считать, что хелаторы в основном обеспечивают защиту от окисления белков крови и клеточных рецепторов, но лактоферрин и ферритин также можно отнести к антиоксидантам, которые связывают свободные ионы железа. Избыток же двухвалентного железа (Fe^{2+}) может участвовать в качестве катализатора реакции образования гидроксильного радикала при распаде перекиси водорода (так называемая реакция Фентона), что приводит к перекисному окислению липидов биологических мембран, повреждению белков и нуклеиновых кислот [10, 11, 15, 16].

Кроме этого, во время инфекционного процесса патогенные бактерии нуждаются в обеспечении железа, недостаток их сопровождается подавлением роста колонии микроорганизма и повышает чувствительность к влиянию антибактериальных средств и механизмов элиминации [11, 19]. Существует точка зрения, что лактоферрин оказывает бактериостатический эффект, захватывая ионы железа, что снижает их доступность для патогенных бактерий.

Молекула лактоферрина обладает уникальной способностью секвестрировать ионы железа и, таким образом, подавлять жизнедеятельность бактерий, их токсичность и биопленочную активность [3, 18].

Защитная роль лактоферрина отмечена при туберкулезе. Значительный рост уровня лактоферрина в крови на фоне снижения активности каталазы и увеличения миелопероксидазы является отражением интенсивности свободнорадикальных процессов и активности воспалительного процесса [17].

Другим металлопротеином, характеризующим острую фазу воспаления, является ферритин, который содержит 15-20% общего количества железа в организме и активно участвует в его метаболизме и перераспределении.

В физиологических условиях уровень ферритина в сыворотке крови отражает запасы железа в организме. При наличии очага воспаления или опухолевого роста повышение уровня ферритина носит характер острофазного ответа. Помимо воспаления, гиперферритинемия может наблюдаться при массивном некрозе органов и тканей, когда в плазму выходит значительное количество внутриклеточного ферритина [11, 17].

В связи с тем что лактоферрин и ферритин элиминируют ионы металлов с переменной валентностью, катализирующих реакции образования гидроксил-радикалов, они влияют на показатели свободнорадикального окисления (активность миелопероксидазы в нейтрофилах) и антиоксидантной защиты (активность каталазы эритроцитов). Миелопероксидаза относится к гемосодержащим белкам и способствует синтезу гипохлорит-аниона, который, будучи сильным окислителем, обладает неспецифическим бактерицидным действием. Каталаза также является гемопротеидом, содержащим Fe^{3+} . Внутриклеточная каталаза инактивирует перекись водорода, являющуюся субстратом для синтеза в присутствии миелопероксидазы гипохлорит-иона, повреждающего вследствие окисления и хлорирования белковые структуры клеточных мембран, а также гидроксильного радикала в присутствии Fe^{2+} [2, 4, 7].

Цель: оценить динамику содержания лактоферрина и ферритина у больных туберкулезом легких и COVID-19 в процессе успешного лечения, определить их связь с показателями свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

Материалы и методы

Обследовано 80 человек с инфильтративным туберкулезом легких, подтвержденным бактериологически (МБТ+) (группа «туберкулез») и 75 человек с COVID-19, подтвержденным выявлением РНК SARS-CoV-2 и осложненным вирусной пневмонией (группа «COVID-19»).

У всех 80 пациентов группы «туберкулез» была сохранена лекарственная чувствительность возбудителя, они получали лечение по 1-му режиму химиотерапии туберкулеза. До начала и после окончания интенсивной фазы лечения им проведено клиническое, инструментально-лабораторное обследование, включавшее биохимическое исследование крови, лучевые и микробиологические методы.

Среди больных группы «COVID-19» (75 чел.) объем поражения легких до начала лечения составлял: КТ-2 – у 58 (77,3%) человек, КТ-3 – у 17 (22,7%) больных и в процессе лечения не прогрессировал. Проводились клиническое, инструментально-лабораторное обследование, биохимическое исследование крови, коагулограмма, компьютерная томография органов грудной клетки. Выполнялись повторные ПЦР-исследования для обнаружения РНК SARS-CoV-2 [9]. Все больные обследовались до и после окончания лечения согласно протоколам 8, 9 временных методических рекомендаций МЗ РФ [5, 6].

В обеих группах оценка состояния системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты проведена по миелопероксидазе нейтрофилов и каталазе эритроцитов [8, 14]. Уровень

лактоферрина и ферритина в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческих наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» и ЗАО «Вектор-Бест-Юг».

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин), доверительный интервал для абсолютных показателей. Уровень статистической значимости различий (*p*) определяли с помощью теста Манна – Уитни. Различия считались достоверными при *p* < 0,05 [12]. Для установления связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*), полученные результаты считались значимыми при *p* < 0,05. При значениях коэффициента корреляции от 0 до ±0,299 связь считалась слабой, от ±0,3 до ±0,699 – умеренной, от ±0,7 до ±1 – сильной.

Результаты исследования

У пациентов группы «туберкулез» уровень лактоферрина до лечения превышал нормативные показатели более чем в 2 раза. На момент завершения фазы интенсивной терапии уровень лактоферрина снизился, лишь незначительно превышая уровень у здоровых лиц (табл. 1).

У пациентов с COVID-19 уровень лактоферрина превышал норму в 3 раза, после успешного лечения достиг нормы (табл. 1).

Уровень ферритина также был значительно повышен у пациентов обеих групп, определялся раздель-

но для мужчин и женщин. В группе «туберкулез» к моменту завершения фазы интенсивной терапии средний уровень достиг верхней границы нормы у мужчин и незначительно превышал таковую у женщин. При достижении клинического улучшения в группе «COVID-19» средний уровень ферритина снизился до верхних границ нормы, причем у мужчин динамика была более выражена, чем у женщин (табл. 2).

Усиление процессов свободнорадикального окисления характеризовалось повышением уровня миелопероксидазы до лечения в обеих группах. У пациентов группы «COVID-19» уровень активности миелопероксидазы в нейтрофилах был выше, чем у пациентов группы «туберкулез», что коррелирует с более высоким уровнем ферритина и лактоферрина в группе «COVID-19» по сравнению с группой «туберкулез».

Окончание интенсивной фазы лечения в группе «туберкулез» характеризовалось снижением уровня миелопероксидазы, лактоферрина и ферритина, установлена прямая сильная связь уровней миелопероксидаза – ферритин (*r* = 0,80, *p* < 0,01) и миелопероксидаза – лактоферрин (*r* = 0,73, *p* < 0,01).

Уровень каталазы эритроцитов до лечения был сниженным в обеих группах, на фоне лечения он повысился в обеих группах (табл. 3).

Учитывая саморегуляцию систем гомеостаза организма, можно предположить, что снижение прооксидации после лечения сопровождается снижением лактоферрина и ферритина в связи с отсутствием необходимости связывания железа. С другой стороны, высокая активность окислительных процессов запускает синтез ферментов

Таблица 1. Динамика уровня лактоферрина в сыворотке крови больных туберкулезом и COVID-19 до и после лечения

Table 1. Changes in lactoferrin serum levels in patients with tuberculosis and COVID-19 before and after treatment

Группы	Лактоферрин, нг/мл, М [95%-ный ДИ]	
	до лечения	после лечения
Туберкулез (n = 80)	1 600,4 [1 475,4-1 725,5]	940,6* [828,2-1 053,0]
COVID-19 (n = 32)	2 400,8 [2 252,9-1 547,7]	740,0* [690,5-789,5]
Нормативные показатели у здоровых лиц	600-800 нг/мл	

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 * – различия статистически значимы (*p* < 0,05) с показателем «до лечения» в своей группе

Таблица 2. Динамика уровня ферритина в сыворотке крови больных групп «туберкулез» и «COVID-19» до и после лечения

Table 2. Changes in ferritin serum levels in patients from the Tuberculosis and COVID-19 Groups before and after treatment

Группы	Ферритин в сыворотке крови нг/мл М [95%-ный ДИ]			
	мужчины		женщины	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Туберкулез	n = 38		n = 42	
	348,2 [294,2-402,1]	246,4* [206,3-284,5]	284,6 [252,1-317,1]	135,9* [109,7-162,1]
COVID-19	n = 36		n = 39	
	470,1 [377,0-563,2]	143,3* [100,1-186,5]	376,5 [330,2-422,8]	153,7* [102,3-205,1]
Нормативное значение у здоровых лиц	20-250 нг/мл		10-120 нг/мл	

Таблица 3. Динамика показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных туберкулезом и COVID-19 до и после лечения

Table 3. Changes of free radical oxidation and antioxidant protection parameters in patients with tuberculosis and COVID-19 before and after treatment

Группы	Каталаза эритроцитов (мкмоль H ₂ O ₂ /мин × мгНв) М [95%-ный ДИ]		Миелопероксидаза в нейтрофилах (у.е./мг в 1 мин) М [95%-ный ДИ]	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Туберкулез (n = 80)	64,1 [60,3-67,9]	90,2* [78,1-104,3]	2,7 [2,5-2,9]	1,9* [1,8-2,1]
COVID 19 (n = 32)	65,5 [61,0-70,0]	102,4* [84,2-120,6]	4,2 [3,8-4,6]	2,0* [1,7-2,3]

антиоксидантной защиты, в частности каталазы, для чего используется железо, извлекаемое из депо ферритина. Таким образом, повышение активности каталазы может также являться одной из причин снижения уровня ферритина, что косвенно подтверждается сильной обратной корреляционной зависимостью каталаза – ферритин ($r = -0,79$, $p < 0,01$). Снижение активности миелопероксидазы также связано с повышением активности внутриклеточной каталазы, так как последняя

инактивирует перекись водорода, являющейся субстратом для синтеза гипохлорит-иона.

Заключение

Таким образом, изменения уровней лактоферрина и ферритина находят отражение в динамике показателей оксидативного стресса при инфекционной патологии как бактериальной (туберкулез), так и вирусной (COVID-19) природы.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Алешина Г. М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 35–44.
- Ботерашвили Н. М., Алешина Г. М., Сорокина М. Н. и др. Миелопероксидаза и лактоферрин в сыворотке крови и ликворе детей, больных менингитом // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 4-5. – С. 565-572.
- Бухарин О. В., Вальшев А. В., Вальшева И. В. Роль лактоферрина в противoinфекционной защите // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 135-144.
- Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Болотов А. А. Показатели системы перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2008. – № 4. – С. 28-32.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 сентября 2020 г.).
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.).
- Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
- Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
- Кудлай Д. А., Ширококов Я. Е., Гладунова Е. П., Бородулина Е. А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии // Врач. – 2020. – Т. 31, № 8. – С. 5-10.
- Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях – М.: РКНПК, 2001. – 78 с.
- Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355-361.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с.
- Мильто И. В., Суходоло И. В., Прокопьева В. Д., Климентьева Т. К. Молекулярные и клеточные основы метаболизма железа у человека (обзор) // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 6. – С. 725-742.

REFERENCES

- Aleshina G.M. Lactoferrin - an endogenous regulator of the protective function of the organism. *Meditsinsky Akademicheskyy Zhurnal*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 35-44. (In Russ.)
- Boterashvili N.M., Aleshina G.M., Sorokina M.N. et al. Myeloperoxidase and lactoferrin in the blood serum and cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2002, vol. 4, no. 4-5, pp. 565-572. (In Russ.)
- Bukharin O.V., Valyshev A.V., Valysheva I.V. The role of lactoferrin in anti-infection protection. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*, 2011, vol. 131, no. 2, pp. 135-144. (In Russ.)
- Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Bolotov A.A. System rates of lipid peroxidation - antioxidant protection as predictors of unfavorable course of infiltrate pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2008, no. 4, pp. 28-32. (In Russ.)
- Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 8.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 8]. Approved by the Russian MoH as of September 3, 2020.
- Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 9.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 9]. Approved by the Russian MoH as of October 26, 2020.
- Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. *Okislitelnyy stress. Biokhimicheskiye i patofiziologicheskiye aspekty.* [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow, MAIK Nauka/Interperiodika Publ., 2001, 343 p.
- Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Technique for testing the catalase activity. *Laboratornoye Delo*, 1988, no. 1, pp. 16-19. (In Russ.)
- Kudlay D.A., Shirobokov Ya.E., Gladunova E.P., Borodulina E.A. COVID-19 diagnosis. Methods and problems of SARS-CoV-2 virus detection in a pandemic. *Vrach*, 2020, vol. 31, no. 8, pp. 5-10. (In Russ.)
- Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. *Svobodnoradikalnye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh.* [Free radical processes in health and pathology]. Moscow, RKNPK Publ., 2001, 78 p.
- Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in health and pathology. *Klinicheskaya Onkogematologiya*, 2015, vol. 8, no. 4, pp. 355-361. (In Russ.)
- Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine.* [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p.
- Milto I.V., Sukhodolo I.V., Prokopieva V.D., Klimentieva T.K. Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans (review). *Biokhimiya*, 2016, vol. 81, no. 6, pp. 725-742. (In Russ.)

14. Орлов Ю. П., Долгих В. Т. Метаболизм железа в биологических системах (биохимические, патофизиологические и клинические аспекты) // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, вып. 1. – С. 25-38.
15. Харсеева Г. Г., Алиева А. А., Алексеева Л. П., Чемисова О. С., Трухачев А. Л., Тюкавкина С. Ю., Чепусова А. В., Сылка О. И. Роль факторов врожденного и адаптивного иммунитета в формировании дифтерийного бактерионосительства // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 1. – С. 1-10.
16. Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д. Туберкулез легких и свободнорадикальное окисление // Туб. и социально значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 56-62.
17. Andres M. T., Fierro J. F. Antimicrobial mechanism of action of transferrins: selective inhibition of H⁺-ATPase // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54, № 10. – P. 4335-4342.
18. Chakraborti S., Chakrabarti P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – Vol. 1174. – P. 313-329. doi: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
19. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // ChemRxiv, 2020, Preprint.
20. Wang B., Timilsena Y. P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2019. – Vol. 59, № 4. – P. 580-596.
14. Orlov Yu.P., Dolgikh V.T. Iron metabolism in biological systems (biochemical, pathophysiological and clinical aspects). *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2007, vol. 53, no. 1, pp. 25-38. (In Russ.)
15. Kharseeva G.G., Alieva A.A., Alekseeva L.P., Chemisova O.S., Trukhachev A.L., Tyukavkina S.Yu., Chepusova A.V., Sylka O.I. The role of innate and adaptive immunity factors in the formation of diphtheria bacteriocytosis. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*, 2021, vol. 141, no. 1, pp. 1-10. (In Russ.)
16. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Pulmonary tuberculosis and free-radical oxidation. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2019, no. 2, pp. 56-62. (In Russ.)
17. Andres M.T., Fierro J.F. Antimicrobial mechanism of action of transferrins: selective inhibition of H⁺-ATPase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, no. 10, pp. 4335-4342.
18. Chakraborti S., Chakrabarti P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, vol. 1174, pp. 313-329. doi: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
19. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*, 2020, Preprint.
20. Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2019, vol. 59, no. 4, pp. 580-596.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Шовкун Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза.
Тел.: 8 (863) 250-42-00.
E-mail: lshovkun@mail.ru

Кампос Елена Диеговна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры туберкулеза.
Тел.: 8 (906) 429-20-36
E-mail: campos84@mail.ru

Шлык Ирина Федоровна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры кардиологии,
ревматологии и функциональной диагностики.
E-mail: sushkinaif@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (499) 617-10-27.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
МЗ РФ (Сеченовский университет),
профессор кафедры фармакологии Института фармации.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: +7 (499) 248-05-53.
E-mail: D62454@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Rostov State Medical University,
29, Nakhichevansky Lane,
Rostov-on-Don, 344022.

Ljudmila A. Shovkun
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Department.
Phone: +7 (863) 250-42-00.
Email: lshovkun@mail.ru

Elena D. Kampos
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Tuberculosis Department.
Phone: +7 (906) 429-20-36
Email: campos84@mail.ru

Irina F. Shlyk
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics
Department.
Email: sushkinaif@mail.ru

Dmitry A. Kudlay
Immunology Research Institute
by Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Personalized Medicine and Molecular Immunology
Laboratory no.71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522.
Phone: +7 (499) 617-10-27.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Phone: +7 (499) 248-05-53.
Email: D62454@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
научный сотрудник научно-клинического отдела.
107014, Москва,
ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: Nynik77@gmail.com

Nikolay Yu. Nikolenko

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control
of the Moscow Government Department of Health,
Researcher of Research Clinical Department.
10, Stromynka St., Moscow, 107014.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
Email: Nynik77@gmail.com

Сарычев Алексей Михайлович

Моноинфекционный госпиталь МБУЗ
«Клинико-диагностический центр "Здоровье"»,
кандидат медицинских наук,
заведующий приемным отделением.
344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Адыгейская, д. 12.
Тел.: +7 (863) 210-55-22.
E-mail: sarichevam@gmail.com

Aleksey M. Sarychev

Monoinfection Hospital of Zdorovye
Clinical Diagnostic Center,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Admission Department.
12, Adygeyskaya St., Rostov-on-Don, 344002.
Phone: +7 (863) 210-55-22.
Email: sarichevam@gmail.com

Поступила 15.04.2021

Submitted as of 15.04.2021



Особенности диагностики спонтанной эмфиземы средостения

М. Д. РОМАНОВ, Е. М. КИРЕЕВА, Т. М. ЛЕВИНА

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, РФ

РЕЗЮМЕ

Приведено клиническое наблюдение пациента 18 лет, страдающего бронхиальной астмой, осложнившейся во время приступа кашля эмфиземой средостения. Продемонстрированы возможности компьютерной томографии в комплексной диагностике спонтанной эмфиземы средостения.

Ключевые слова: спонтанная эмфизема средостения, особенности диагностики, компьютерная томография, бронхиальная астма

Для цитирования: Романов М. Д., Киреева Е. М., Левина Т. М. Особенности диагностики спонтанной эмфиземы средостения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 49-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-49-53>

Specific Diagnosis of Spontaneous Mediastinal Emphysema

M. D. ROMANOV, E. M. KIREEVA, T. M. LEVINA

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical observation of an 18-year-old patient suffering from bronchial asthma complicated by mediastinal emphysema which developed during a coughing attack. It demonstrates the possibilities of computed tomography in the complex diagnosis of spontaneous mediastinal emphysema.

Key words: spontaneous mediastinal emphysema, diagnostic features, computed tomography, bronchial asthma

For citations: Romanov M.D., Kireeva E.M., Levina T.M. Specific diagnosis of spontaneous mediastinal emphysema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 49-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-49-53>

Для корреспонденции:

Романов Михаил Дмитриевич
E-mail: mdromanov@yandex.ru

Correspondence:

Mikhail D. Romanov
Email: mdromanov@yandex.ru

Наиболее часто эмфизема средостения встречается при травме грудной клетки с разрывом трахеи и главных бронхов, легкого, спонтанном пневмотораксе, а также при инструментальном повреждении во время эзофагоскопии, бронхоскопии, при инородных телах пищевода [4]. Впервые клинику эмфиземы средостения при травме грудной клетки описал Р. Лаэннек в 1819 г., затем L. V. Hamman в 1939 г. сообщил о спонтанной эмфиземе средостения (СЭС) как о самостоятельном заболевании, подробно осветил ее клинические признаки [9].

СЭС является довольно редкой патологией, ее распространенность колеблется от 0,003 до 0,006%. Из-за ее редкой встречаемости и отсутствия выраженных специфических клинических признаков на фоне существующей бронхолегочной патологии многие ситуации остаются нераспознанными [5]. Чаще всего СЭС наблюдается у молодых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, при этом провоцирующим ее фактором является физическое напряжение во время приступа кашля [1, 5]. Среди других провоцирующих факторов отмечены рвота, физическая нагрузка, интубация трахеи, эндоскопическое исследование желудка, прием пищи и роды; у 36/104, 34,6% пациентов провоцирующий фактор не установлен [1].

Возможными причинами развития и прогрессирования эмфиземы легких являются дисплазия соединительной ткани, преобладание в ней незре-

лого коллагена III типа [3], а также обнаруженные мутации в гене *FLCN* как в семейных, так и в спорадических случаях [6]. Указанные причины служат предрасполагающим фактором развития первичного спонтанного пневмоторакса, что вполне можно отнести и к патогенезу СЭС, возникающей у пациентов с эмфиземой легких, сопровождающей бронхиальную астму. Описаны случаи возникновения СЭС при употреблении электронных сигарет у практически здоровых лиц молодого возраста, несовершеннолетних и подростков. При вейпинге во время активного чрезмерного вдоха и последующего насильственного выдоха возникает резкое повышение внутригрудного давления, которое приводит к разрыву альвеол в легочной ткани и транслокации паровоздушной смеси в средостение [7, 12]. Kim S. H. et al. (2015) при обследовании 416 подростков с жалобами на плевральную боль в груди выявили СЭС у 11 пациентов (11/416, 2,64%) [10].

В первую очередь при обнаружении эмфиземы средостения необходимо исключать повреждения пищевода, трахеи, главных бронхов и легких при закрытой травме грудной клетки, инструментальном обследовании, инкорпорацию острых инородных тел, спонтанный разрыв пищевода [4], особенно при прогрессировании компрессионного синдрома при затрудненном контакте с пациентом и других отягчающих обстоятельствах. Важная роль в диагностике СЭС отводится лучевым методам обследования, при этом на рентгенограммах органов грудной клет-

ки в стандартных проекциях у пациентов без выраженных признаков подкожной эмфиземы в области шеи и грудной клетки эмфизема средостения может быть не обнаружена. Чувствительность рентгенографии грудной клетки при диагностике СЭС, по данным М. Tortajada-Girbés et al. (2016), составляет 89,1% [14], поэтому оптимальным вариантом при отрицательном результате рентгенографии является применение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [4].

Большие затруднения могут возникнуть при дифференциальной диагностике приступа бронхиальной астмы и спонтанного пневмоторакса, сочетающегося с СЭС. Острое начало, одышка, тахикардия, снижение сатурации и прогрессирующее ухудшение состояния характерны для обеих ситуаций [8].

Для иллюстрации особенностей диагностики СЭС, наступившей во время приступа кашля у пациента с бронхиальной астмой, приводим клинический пример.

Клиническое наблюдение

Больной Д. (18 лет) доставлен по скорой помощи в ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4» 28.08.2020 г. с жалобами на сухой кашель, першение в горле, боли в области шеи, одышку при физической нагрузке. Считает себя больным в течение 2 сут, когда после кашля появились вышеуказанные жалобы, состояние постепенно ухудшалось, одышка нарастала. На следующий день присоединились дисфагия, общая слабость и повышение температуры тела до 37,5°C. Начало болезни связывает с очередным приступом бронхиальной астмы. В течение 2 лет находится на диспансерном наблюдении у пульмонолога с диагнозом «бронхиальная астма легкой степени, аллергическая форма, контролируемое течение; аллергический ринит сезонный, легкое течение; сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли». Травму, контакт с больными новой коронавирусной инфекцией и туберкулезом отрицает.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Грудная клетка астенической конституции, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации над яремной вырезкой и в подключичных областях обнаружен участок подкожной эмфиземы (до 80 см²); пальпация области шеи и грудной клетки безболезненна. Осиплости голоса нет. Частота дыхания 23 в 1 мин, одышка экспираторного характера. При перкуссии по всем легочным полям перкуторный звук с коробочным оттенком, дыхание по всем легочным полям ослабленное жестковатое, с удлиненным выдохом, выслушиваются рассеянные сухие хрипы. При аускультации пациента в положении на левом боку тоны сердца ясные, выслушивается синхронная с сердцебиением крепитация (симптом Хаммана). Пульс ритмичный, удовлетворительных качеств, 96 уд/мин, АД = 120 и

80 мм рт. ст. Язык влажный, живот мягкий, безболезнен при пальпации; печень, селезенка не пальпируются.

Сатурация кислорода = 94%. На обзорной рентгенограмме ОГК 28.08.2020 г. – легкие в расправленном состоянии, очаговых теней не выявлено. Тень средостения без особенностей, признаков газа в средостении, мягких тканях грудной стенки и в области шеи не обнаружено (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного Д. (18 лет) в прямой проекции, 28.08.2020 г.

Fig. 1. Chest X-ray of Patient D., (18 years old), frontal view, 28.08.2020

Учитывая жалобы, анамнез и объективные данные, заподозрена СЭС, и 28.08.2020 г. проведена КТ ОГК с первичной коллимацией 32 × 0,6 мм, толщиной реформатированных срезов 1,5-5,0 мм и последующим трехмерным анализом изображений в MPR- и VRT-реконструкциях. В области шеи, подключичных областях и в средостении обнаружены множественные участки воздуха (рис. 2). Легкие воздушны, прилежат к грудной клетке, плотность легочной паренхимы – 903 ед. Ну. Легочный рисунок усилен, корни легких не расширены, бронхи прослеживаются до субсегментарного уровня. В периваскулярной и перибронхиальной соединительной ткани определяются линейные скопления воздуха (эффект Маклина), которые расположены преимущественно в прикорневой зоне (рис. 2). В средостении визуализируются паратрахеальные, бифуркационные, парааортальные лимфатические узлы размером до 6,8 × 5,3 мм. Трахея расположена по средней линии; жидкости в плевральных полостях не выявлено.

На ЭКГ от 28.08.2020 г. синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 107 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. Изменения в миокарде нижней стенки левого желудочка в виде незначительной депрессии ST (0,5 мм) с переходом в (+) зубец Т в III и AVF отведениях.



Рис. 2. КТ ОГК пациента Д. (18 лет), 28.08.2020 г. Стрелками указано скопление воздуха в перибронхиальной и периваскулярной ткани
Fig. 2. Chest CT of Patient D., (18 years old), 28.08.2020. Arrows indicate the accumulation of air in the peribronchovascular and perivascular tissue

Для выявления возможного повреждения глотки, пищевода (инородным телом?) выполнена экстренная фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС):

просвет глотки сохранен, грушевидные синусы свободные. Голосовые связки подвижные, смыкаются. Пищевод свободно проходим, слизистая оболочка розовая, с нечетким сосудистым рисунком. Кардиальный жом смыкается неполностью, гастроэзофагеальный рефлюкс. Слизистая желудка бледно-розовая, с очагами атрофии, отмечается заброс желчи в желудок. Двенадцатиперстная кишка – без особенностей. Заключение: недостаточность кардии. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Рефлюкс-гастрит.

Для исключения возможной патологии трахеи и главных бронхов проведена экстренная фибробронхоскопия (ФБС): трахея свободная, ее слизистая бледно-розовой окраски. Карина острая, подвижная, устья и шпоры долевых и сегментарных бронхов острые, подвижные. Слизистая главных и долевых бронхов бледно-розовая, сосудистый рисунок выражен хорошо. В просвете бронхов определяется скудная слизистая мокрота. Заключение: органических изменений не выявлено.

В анализе крови от 28.08.2020 г.: гемоглобин – 158 г/л, эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 55%, лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы – 58%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 22%, моноциты – 12%, тромбоциты – 320×10^9 /л, СОЭ – 16 мм/ч. В биохимическом анализе крови, коагулограмме и общем анализе мочи – без патологии. При микроскопическом исследовании бронхиального секрета кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

Назначено лечение: будесонид (для ингаляций) 0,5 мг/сут, сальбутамол (аэрозоль для ингаляций) по потребности до 0,1 мг в сутки, цефтриаксон 1,0 внутривенно 2 раза в сутки на растворе натрия хлорида 0,9% 200 мл. Состояние больного 29.08.2020 г. значительно улучшилось, частота дыхательных движений снизилась до 19 в 1 мин, пульс – до 76 уд/мин. Нарушений акта глотания, першения в горле больной не отмечает. Хрипы в легких исчезли, нормализовалась температура тела. При пальпации шеи, грудной клетки 31.08.2020 г. подкожная эмфизема не определяется, сатурация кислорода = 97%. На спирограмме от 31.08.2020 г.: ФЖЕЛ = 88,2%, $ОФВ_1 = 71,3\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ = 80,8\%$. На контрольной рентгенограмме ОГК от 31.08.2020 г. – легочный рисунок обогащен по сетчатому и очаговоподобному типу. При сравнении легочных полей прозрачность легких не изменена. Корни легких не расширены. Признаки медиастинальной, подкожной и межмышечной эмфиземы не обнаружены. Выписан 31.08.2020 г. под наблюдение пульмонолога по месту жительства.

Комментарий

Интерес представленного наблюдения заключается в редкости этой патологии, в особенностях дифференциальной диагностики причин развития эмфиземы средостения, а также в ее рентгенологи-

ческой визуализации. Характерные жалобы, анамнез и объективные данные позволили заподозрить у пациента наличие СЭС, но при обзорной рентгенографии ОГК она не была установлена. Только КТ ОГК позволила подтвердить наличие эмфиземы средостения, мягких тканей грудной стенки и области шеи. Внезапное ухудшение состояния после приступа кашля на фоне бронхиальной астмы легкого течения и прогрессирование компрессионного синдрома предопределили оптимальную организацию и последовательность диагностических мероприятий (пульсоксиметрия, обзорная рентгенография ОГК, КТ ОГК, ЭКГ, ФЭГДС, ФБС), которые позволили установить спонтанный характер эмфиземы средостения.

Franco A. I. et al. (2019) предлагают учитывать возможность развития скрытого пневмоторакса при дифференциальной диагностике пациентов с острым приступом бронхиальной астмы и отсутствием реакции на адекватную медикаментозную терапию [8]. При анализе нашего клинического случая подозрение на спонтанный пневмоторакс возникло при объективном обследовании пациента (подкожная эмфизема), но было снято после лучевых методов диагностики, в том числе КТ ОГК. Это позволило предположить, что ухудшение состояния больного после приступа кашля было обусловлено возникновением СЭС.

Подкожная эмфизема при небольшом поступлении воздуха в средостение может появиться не сразу, а в более поздние сроки, что может затруднить своевременную констатацию СЭС. В данной ситуации важным подспорьем в диагностике последней у больных бронхиальной астмой может послужить неадекватный ответ на стандартную медикаментозную терапию, которая ранее использовалась для купирования аналогичного приступа. Мы согласны с мнением M. Tortajada-Girbés et al. (2016), которые считают, что трудности в констатации возникновения СЭС при приступе бронхиальной астмы обусловлены схожестью клинической симптоматики [14] и только дополнительные методы обследования, в первую очередь КТ ОГК, позволят установить точный диагноз [4].

При КТ ОГК довольно часто у больных с СЭС, не связанной с травмой грудной клетки, можно

наблюдать эффект Маклина [13]. Быстро высвобождающийся альвеолярный воздух из зоны спонтанного разрыва расслаивает периваскулярную и перибронхиальную ткани, проникает в корень легкого и оттуда поступает в средостение [11]. Линейные скопления воздуха располагаются вдоль перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани, однако зафиксировать при КТ ОГК разрывы альвеол не удается. Поскольку эффект Маклина развивается центростремительно в виде линейных скоплений воздуха в легочном интерстиции вдоль бронхов и кровеносных сосудов, то чем больше времени проходит после разрыва альвеол, тем реже его можно обнаружить на периферии легочной ткани. Эффект Маклина [11], по мнению Murayama S., Gibo S. (2014), может служить диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать СЭС от посттравматических и других причин пневмомедиастинума [13].

Довольно часто приступ бронхиальной астмы приводит к возникновению спонтанного пневмоторакса, однако его сочетание с эмфиземой средостения и подкожной эмфиземой встречается значительно реже, в основном при ятрогенных осложнениях. При отсутствии серьезных причин подкожная эмфизема, как правило, проходит относительно быстро [2, 8]. Однако даже при СЭС, возникшей во время приступа кашля у пациентов с эмфиземой легких, иногда возникает необходимость в декомпрессии средостения и плевральных полостей [1]. У пациентов с исходным бронхообструктивным синдромом в подобной ситуации возникает необходимость поиска других возможных причин ухудшения состояния. Диагноз должен устанавливаться методом исключения с анализом результатов пульсоксиметрии, ЭКГ, фиброэзофгоскопии и фибробронхоскопии. Затянувшийся приступ бронхиальной астмы при неэффективности спонтанного дыхания вынуждает к переводу больных на аппаратное дыхание. Это также может усложнить диагностику, так как изменяется характер дыхательных шумов при аускультации, а сама принудительная вентиляция легких, в том числе и высокочастотная искусственная вентиляция легких, может усилить перемещение воздушного потока из легких в средостение.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Абакумов М. М., Шамба Х. Л., Даниелян Ш. Н. Спонтанная эмфизема средостения // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 2. – С. 47–50.
2. Андропова П. Л., Гаврилов П. В., Васильев Н. С., Мельник С. И., Шмелева И. С., Трофимова Т. Н. Редкий случай спонтанного пневмомедиастинума // REJR. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 255–259. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-2-255-259.

1. Abakumov M.M., Shamba Kh.L., Danielyan Sh.N. Spontaneous mediastinal emphysema. *Khirurgiya. Journal im. N. I. Pirogova*, 2010, no. 2, pp. 47–50. (In Russ.)
2. Andropova P.L., Gavrilov P.V., Vasiliev N.S., Melnik S.I., Shmeleva I.S., Trofimova T.N. A rare case of spontaneous pneumomediastinum. *REJR*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 255–259. (In Russ.) doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-255-259.

3. Иванов И. С., Темирбулатов В. И., Клеткин М. Е., Окунев О. А., Иванова И. А. Соотношение коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 3. – С. 293-300. doi: 10.18484/2305-0047.2018.3.293.
4. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: в 3 т. Т. 1. [Электронный ресурс]: руководство / под ред. А. Г. Чучалина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 640 с. – ISBN 978-5-4235-0262-1 – Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html>.
5. Arellano G., Constantino J. M., Reyes J. M., de Sollano J. D., Dominguez L. G. Spontaneous pneumomediastinum. A review with an illustrative case report // Acta Médica Grupo Ángeles. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 287-295. <https://www.researchgate.net/publication/328093530>.
6. Boone P. M., Scott R. M., Marciniak S. J., Henske E. P., Raby B. A. The genetics of pneumothorax // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019, Jun 1. – Vol. 199, № 11. – P. 1344-1357. doi: 10.1164/rccm.201807-1212CI.
7. Burgwardt S., Huskic A., Schwartz G., Mason D. P., Tapias L., Podgaetz E. Spontaneous pneumomediastinum secondary to electronic cigarette use // Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 229-230. DOI: 10.1080/08998280.2020.1717407.
8. Franco A. I., Arponen S., Hermoso F., García M. J. Subcutaneous emphysema, pneumothorax and pneumomediastinum as a complication of an asthma attack // Indian J. Radiol. Imaging. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 77-80. DOI: 10.4103 / ijri.IJRI_340_18.
9. Hamman L. V. Spontaneous mediastinal emphysema // Bull. Johns Hopkins Hosp. – 1939. – Vol. 64. – P. 1-21.
10. Kim S. H., Huh J., Song J., Kang I. S. Spontaneous pneumomediastinum: a rare disease associated with chest pain in adolescents // Yonsei Med. J. – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 1437-1442. doi: 10.3349/ymj.2015.56.5.1437.
11. Macklin C. C. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum: Clinical implication // Arch. Int. Med. – 1939. – Vol. 64. – P. 913-926.
12. Marasco R. D., Loizzi D., Ardò N. P., Fatone F. N., Sollitto F. Spontaneous pneumomediastinum after electronic cigarette use // Ann. Thorac. Surg. – 2018. – Vol. 105, № 6. – P. 269-271. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.037.
13. Murayama S., Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography // World J. Radiol. – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 850-854. DOI: <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i11.850>.
14. Tortajada-Girbés M., Moreno-Prat M., Ainsa-Laguna D., Mas S. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as a complication of asthma in children: case report and literature review // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2016. – Vol. 10, № 5. – P. 402-409. DOI: 10.1177 / 1753465816657478.
3. Ivanov I.S., Temirbulatov V.I., Kletkin M.E., Okunev O.A., Ivanova I.A. The ratio of collagen types I and III in the lungs and skin in patients with bullous pulmonary emphysema complicated by spontaneous pneumothorax. *Novosti Khirurgii*. 2018, vol. 26, no. 3, pp. 293-300. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2018.3.293.
4. Chuchalin A.G. *Respiratornaya meditsina: v 3 t. T. 1. Rukovodstvo*. [Respiratory medicine, 3 volumes. Volume 1. Guidelines]. A.G. Chuchalin, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2017, 640 p. ISBN 978-5-4235-0262-1 Available: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html>.
5. Arellano G., Constantino J.M., Reyes J.M., de Sollano J.D., Dominguez L.G. Spontaneous pneumomediastinum. A review with an illustrative case report. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 287-295. <https://www.researchgate.net/publication/328093530>.
6. Boone P.M., Scott R.M., Marciniak S.J., Henske E.P., Raby B.A. The genetics of pneumothorax. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, Jun 1, vol. 199, no. 11, pp. 1344-1357. doi: 10.1164/rccm.201807-1212CI.
7. Burgwardt S., Huskic A., Schwartz G., Mason D.P., Tapias L., Podgaetz E. Spontaneous pneumomediastinum secondary to electronic cigarette use. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*, 2020, vol. 33, no. 2, pp. 229-230. doi: 10.1080 / 08998280.2020.1717407.
8. Franco A.I., Arponen S., Hermoso F., García M.J. Subcutaneous emphysema, pneumothorax and pneumomediastinum as a complication of an asthma attack. *Indian J. Radiol. Imaging*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 77-80. doi: 10.4103 / ijri.IJRI_340_18.
9. Hamman L.V. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1939, vol. 64, pp. 1-21.
10. Kim S.H., Huh J., Song J., Kang I.S. Spontaneous pneumomediastinum: a rare disease associated with chest pain in adolescents. *Yonsei Med. J.*, 2015, vol. 56, no. 5, pp. 1437-1442. doi: 10.3349/ymj.2015.56.5.1437.
11. Macklin C.C. Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum: Clinical implication. *Arch. Int. Med.*, 1939, vol. 64, pp. 913-926.
12. Marasco R.D., Loizzi D., Ardò N.P., Fatone F.N., Sollitto F. Spontaneous pneumomediastinum after electronic cigarette use. *Ann. Thorac. Surg.*, 2018, vol. 105, no. 6, pp. 269-271. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.037.
13. Murayama S., Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J. Radiol.*, 2014, vol. 6, no. 11, pp. 850-854. DOI: <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i11.850>.
14. Tortajada-Girbés M., Moreno-Prat M., Ainsa-Laguna D., Mas S. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as a complication of asthma in children: case report and literature review. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2016, vol. 10, no. 5, pp. 402-409. doi: 10.1177 / 1753465816657478.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», 430005, г. Саранск, Большевикская, д. 68.

Романов Михаил Дмитриевич
доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной хирургии.
Тел.: 8 (8342) 33-34-09 доб. 3.
E-mail: mdromanov@yandex.ru

Киреева Екатерина Михайловна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной хирургии.
E-mail: emkireeva@yandex.ru

Левина Татьяна Михайловна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии.
E-mail: tmlevina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ogarev Mordovia State University,
68, Bolshhevistskaya St.,
Saransk, 430005.

Mikhail D. Romanov
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Surgery Department.
Phone: +7 (8342) 33-34-09 ext. 3.
Email: mdromanov@yandex.ru

Ekaterina M. Kireeva
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Hospital Surgery Department.
Email: emkireeva@yandex.ru

Tatyana M. Levina
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Hospital Therapy Department.
Email: tmlevina@mail.ru



Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

А. В. КУКУРИКА

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки, г. Макеевка, Украина

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы рассмотрены 68 публикаций, рекомендации и руководства, посвященные клиническим испытаниям препарата претоманид для лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Согласно источникам литературы, комбинации претоманида с другими противотуберкулезными препаратами высокоэффективны и перспективны при лечении таких больных.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, претоманид, противотуберкулезные препараты, схемы лечения

Для цитирования: Кукурика А. В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>

Pretomanid: Clinical Trials and Prospects to Be Used in Treatment Regimens for Multiple and Extensive Drug Resistant Tuberculosis

A. V. KUKURIKA

Makeevka Municipal TB Dispensary, Makeevka, Ukraine

ABSTRACT

The article presents the review of 68 publications, recommendations, and guidelines on clinical trials of pretomanid for the treatment of patients with drug resistant tuberculosis. According to the publications, combinations of pretomanid with other anti-tuberculosis drugs are highly effective and promising in the treatment of such patients.

Key words: tuberculosis, drug resistance, pretomanid, anti-tuberculosis drugs, treatment regimens

For citations: Kukurika A.V. Pretomanid: clinical trials and prospects to be used in treatment regimens for multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 54-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-54-60>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Глобальное бремя туберкулеза (ТБ) остается одной из самых приоритетных проблем общественного здравоохранения многих стран. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) является основной причиной высоких показателей заболеваемости и смертности в структуре впервые выявленных больных ТБ. Эта ситуация требует разработки новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) и поиска актуальных схем лечения.

За последние 40 лет для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ разработаны и одобрены лишь три новых специфических антимикробных препарата, одним из которых стал РА-824. В 2014 г. РА-824 официально получил название претоманид (префикс "preto" – в честь Претории в Южной Африке, где проходила большая часть исследований препарата, суффикс «манид» – идентификатор соединений с похожей химической структурой).

В настоящее время завершены и продолжаются клинические испытания краткосрочных схем лечения с включением претоманида [1, 2, 4, 66], исследовательские программы NiX-TB, ZeNix, SimpliciTB, TB-PRACTECAL.

Нитроимидазолы. В 1989 г. исследователи сообщили об открытии первого бициклического нитроимидазола CGI-17341, проявляющего противотуберкулезную активность, однако дальнейшие испытания были прекращены из-за его мутагенности [45]. Упоминания о серии соединений с противотуберкулезной активностью, содержащих ядро нитроимидазопирана, появились в 2000 г. в журнале Nature [54]. В исследовании сообщалось, что данный класс препаратов после активации подавлял синтез белков и липидов клеточной стенки микобактерий туберкулеза (МБТ), зависящих от коэнзима F420 [43]. Десятилетие интенсивных исследований способствовало открытию новых соединений OPC-67683 и РА-824, и к настоящему моменту в ряде стран уже одобрено клиническое применение их как деламанида и претоманида соответственно [50].

Претоманид (РА-824) – бициклический нитроимидазол со сложным механизмом действия. В отличие от существующих ПТП, нитроимидазопираны проявляют бактерицидную активность в отношении как реплицирующихся, так и статических (гипоксических) МБТ [59]. Микроматричный анализ

механизма действия PA-824 показал смешанный эффект воздействия на гены МБТ, ответственные за ингибирование миколиновой кислоты (окисление гидроксимиколата в кетомиколат) клеточной стенки (подобно изониазиду) и за респираторное отравление (подобно цианидам) [52]. Оба эффекта обусловлены активацией PA-824 внутриклеточной деазафлавин-зависимой нитроредуктазой (Ddn). Основываясь на профиле метаболитов PA-824, доказано, что соединение действует непосредственно как донор оксида азота (NO). Ингибирование дыхательной цепи МБТ через высвобождение NO объясняет анаэробную активность PA-824. Влияние PA-824 на респираторный комплекс МБТ в условиях гипоксии без репликации также проявлялось в быстром снижении уровня внутриклеточного аденозинтрифосфата [42, 68]. Этот механизм действия отличается от нуклеофильного нитровосстановления других нитроароматических соединений для образования реактивных нитрозо-интермедиатов, которые вызывают ингибирование участвующего в биосинтезе клеточной стенки фермента DrgE1 [50].

В 2002 г. лицензионные права на экспериментальное соединение PA-824 получила организация TB Alliance, и в 2005 г. было объявлено о начале I фазы клинических испытаний. В ходе исследования обнаружено, что PA-824 проявляет активность против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью. Выявленная в ходе тестирования активность PA-824 против широкой группы изолятов позволила установить, что соединение действует по новому механизму [37]. Исследования макромолекулярных эффектов PA-824 на МБТ показали схожую активность с известными ПТП – подавление синтеза белка и липидов возбудителя. Генетические исследования свидетельствовали, что PA-824 активируется коферментом F420, биосинтез которого детерминируется геном *fbjC* (Rv1173) [6].

Механизм устойчивости к PA-824 затрагивает 5 генов, связанных с биоредуктивной активацией внутри МБТ [21, 23, 26, 28, 29]. Также есть исследования, которые предполагают, что чувствительность МБТ к PA-824 и родственными соединениям опосредуется белком, который специфичен для тонких структурных изменений в бициклических нитроимидазолах [32, 41]. Изучены генетические характеристики вирулентности штаммов МБТ, устойчивых к PA-824 и с полирезистентностью к PA-824 и линезолиду (Lzd) – LPDR. Исследование показало, что ген *rpjC* (C154R) имеет высокую частоту мутаций в штаммах LPDR, а вирулентность штаммов с моно- и полирезистентностью одинаково высока [34]. Новая мутация в гене *fbjA* (Glu249Lys) может способствовать высокому уровню устойчивости МБТ к претоманиду и деламаниду [64].

Проведена экспериментальная терапия на мышах для определения возможности добавления PA-824 в стандартную схему первой линии, включающую

изониазид (H), рифампицин (R) и пиразинамид (Z). PA-824 предотвращал мутации, приводящие к резистентности к H, эффективно действовал на МБТ, сохраняющие активность при лечении схемой HRZ [56, 62]. Еще один эксперимент проведен для оценки эффекта замены H на PA-824 в схеме первой линии, влияния дозы PA-824 и активность каждой комбинации из одного, двух и трех препаратов. Добавление PA-824 в дозах 50 и 100 мг повышало активность схем. Комбинация PaRZ способствовала снижению частоты ПР и стойкой конверсии мокроты в течение 2 мес. лечения, снижала риск рецидивов после 4 мес. лечения [46, 55]. PA-824 хорошо переносился, демонстрировал бактерицидную активность в диапазоне доз от 200 до 1 200 мг в сутки, максимальная эффективность достигнута при самой низкой испытанной дозировке 200 мг [3, 40], побочные реакции (ПР) на фоне проводимого лечения оказались дозозависимыми [22, 26, 27]. Исследование влияния сухого порошкового аэрозоля PA-824 у морских свинок показало возможность его использования для лечения ТБ [27].

В 2007 г. стартовали II фаза клинических испытаний для PA-824 и III фаза клинических испытаний для моксифлоксацина (Mfx). Установлено, что взаимодействие между Mfx и PA-824 было аддитивным против МБТ в кислой среде [19]. Планировалась разработка единой схемы для лечения как лекарственно-чувствительного (ЛЧ), так и лекарственно-устойчивого (ЛУ) ТБ [17]. В испытаниях на животных схема PaMZ (претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) была более эффективной, чем HRZ [47]. В трех моделях испытаний на мышах PA-824 внес существенный вклад в эффективность схемы ВPaMZ (бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин, пиразинамид) и схемы ВPaL (бедаквилин, претоманид, линезолид), включая ограничение мутаций, приводящих к устойчивости к бедаквилину [67].

Исследована безопасность применения PA-824 с антиретровирусной терапией лопинавиром/ритонавиром (LPV/RNV), эфавиренцем (EFV). LPV/RNV оказывали минимальное влияние на экспозицию PA-824 без корректировки дозы. Однако воздействие PA-824 было снижено при назначении с EFV [24, 49].

Проведено рандомизированное исследование с поиском минимальной дозировки PA-824, обеспечивающей оптимальную бактерицидную активность. В исследовании принимали участие 15 больных с положительной бактериоскопией мокроты, которые получали перорально PA-824 в дозах 50, 100, 150 или 200 мг в день в течение 14 дней. Доза от 100 до 200 мг в день была безопасной и эффективной в составе новых схем лечения [20].

Схема PaMZ. В 2012 г. стартовала фаза клинических испытаний IIb (NC-002) [9]. Схема PaMZ оказалась безопасной и показала бактерицидную активность как при ЛЧ, так и при ЛУ ТБ в течение 8 нед. лечения [16, 53]. Также исследована схема

ВРaZ (NC-003, NC-005), показавшая самый высокий процент конверсии по культуре [61]. В клиническом испытании NC-003 оценили 14-дневную бактерицидную активность ВРaZ в комбинации с клофазимином (Cfz), использование которого в течение 2 нед. не привело к существенному улучшению результата лечения [10, 22].

В 2015 г. стартовала III фаза клинических испытаний STAND (NC-006), в которой оценивали трехкомпонентную схему РаМЗ в течение 4 и 6 мес. [12]. В схемах лечения для 5 групп испытуемых (284 пациента), из которых в 4 группах наблюдали пациентов с ЛЧ ТБ, в последней группе – с ЛУ ТБ, использована комбинация РаМЗ с различными дозировками РА-824 [44]. Результаты данных клинических апробаций не опубликованы, поскольку исследование было преждевременно прекращено. ТВ Alliance получил результаты еще одного испытания схемы ВРaMZ, результаты которой оказались лучше, чем результаты схемы РаМЗ [25].

Схема **ВРaL**. В 2015 г. началось первое клиническое испытание новой схемы для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ [26]. Претоманид назначали больным в клиническом испытании NiX-ТВ, направленном на изучение схемы, включающей РА-824, Lzd [48] и Bdq [35]. Исследовательская программа NiX-ТВ стала важным шагом в разработке универсального лечения различных вариантов ТБ, результаты которой явились основой рекомендаций, представленных в руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [30]. Данная комбинация позволяла провести клиническую и микробиологическую стабилизацию пациентов с ЛУ-ТБ в течение 6 мес. [60, 63]. В исследование включено 109 пациентов. Через 6 мес. по окончании лечения 90% больных имели благоприятный исход, 10% – неблагоприятный (7 смертей, 1 отзыв согласия на лечение, 2 рецидива во время наблюдения и 1 отрыв от лечения). Среди ПР преобладали периферическая и оптическая нейропатия (81%) и миелосупрессия (48%) [14, 57].

Следующим этапом стало клиническое испытание ZeNiX (NC-007), направленное на оптимизацию схемы ВРaL, которое позволило оценить эффективность и безопасность более низких доз Lzd [51]. В исследование включено 180 пациентов с ШЛУ, пре-ШЛУ-ТБ, невосприимчивых к проводимому ранее лечению МЛУ-ТБ [15]. Исследователи предположили, что введение Lzd трижды в неделю не приведет к снижению его эффективности при одновременном снижении токсичности по сравнению с ежедневным приемом препарата. Общая эффективность ВРaL была одинаково высокой в отношении всех штаммов МБТ. Оптимизация схемы была достигнута дозированием Lzd ежедневно в течение первых 2 мес. с последующим приемом 3 раза в неделю. Установлено, что вклад Lzd в схеме ВРaL может зависеть от штамма МБТ [5]. Окончательные результаты исследования ожидаются в 2021 г.

Схема **ВРaMZ**. Также в 2018 г. стартовало исследование фазы III испытания SimpliciTB (NC-008), в котором изучали потенциал схемы ВРaMZ для лечения ЛЧ-ТБ, а также рифампицин-устойчивого (РУ) и МЛУ-ТБ [8]. Результаты исследования будут известны к 2022 г. Схема ВРaMZ ранее изучалась в исследовании фазы IIb под названием NC-005, в котором пациенты с МЛУ-ТБ излечивались в 3 раза быстрее, чем пациенты с ЛЧ-ТБ, получавшие лечение препаратами первой линии (HRZE) [7, 13]. Через 2 мес. у пациентов с МЛУ-ТБ почти в 100% случаев достигнуто прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева. Имеются основания полагать, что схема ВРaMZ является весьма многообещающей для лечения как ЛЧ-, так и ЛУ-ТБ [18].

Претоманид изучается в нескольких исследованиях фазы II-III ТВ-PRACTECAL (PRACTECAL-PKPD) организации Medecins Sans Frontieres. Общая цель их – оценка эффективности лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ с применением различных комбинаций РА-824, Bdq, Mfx, Lzd и Cfz в течение 6 мес. Результаты ожидаются в 2022 г. [11, 53, 60, 63]. Изучены режимы **ВРaL**, **ВРaLC** (Bdq+РА-824+Lzd+Cfz), **ВРaLM** (Bdq+РА-824+Lzd+Mfx). По предварительным оценкам, лучшие результаты получены при использовании первых двух схем [31, 33].

Изучено влияние монотерапии РА-824 (400 и 1 000 мг) и комбинации РА-824 (400 мг) с Mfx (400 мг) на интервал QTc у 74 здоровых субъектов. Моксифлоксацин не влиял на фармакокинетику претоманида, а действие комбинации препаратов соответствовало эффекту одного Mfx. Супратерапевтическая дозировка РА-824 по сравнению с рекомендуемой в настоящее время имела благоприятный профиль сердечной безопасности [39]. Однако на фоне лечения схемой ВРaL из-за дополнительного воздействия метаболита бедаквилина M2 отмечено увеличение QTc от 13,6 до 15,0 мс [38].

В августе 2019 г. Food and Drug Administration (FDA) одобрило применение претоманида в США. Препарату был присвоен статус орфанного, утверждено использование схемы ВРaL для больных МЛУ/ШЛУ-ТБ [26, 36, 58]. В июле 2020 г. претоманид получил одобрение Генерального контролера Индии (DCGI) на условный доступ в рамках Национальной программы ликвидации ТБ (NTEP). В августе 2020 г. ТВ Alliance объявил о выдаче Европейской комиссией разрешения на использование новой схемы с включением претоманида для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ. В ноябре 2020 г. претоманид прошел предварительную квалификацию ВОЗ и был включен в список преквалифицированных лекарственных препаратов [30, 65, 66].

Заключение

Претоманид является одним из актуальных ПТП, получивших предварительное одобрение мирового

медицинского сообщества. Ключевыми характеристиками новых схем лечения с претоманидом являются: пероральный режим дозирования, профиль безопасности, позволяющий ограниченный мониторинг и сокращенные сроки лечения, минимальное взаимодействие с антиретровирусными препаратами. Предлагаемые короткие режимы химиотерапии

с включением претоманида обеспечивают высокую эффективность лечения, удобство применения, снижение рисков ПР, сокращение финансовых затрат и сроков лечения. Проводимые мультицентровые исследования таргетных ПТП и новых схем лечения могут значительно усовершенствовать стандарты оказания медицинской помощи больным с ЛУ-ТБ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луговкина Т. К., Скорняков С. Н., Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 60-69.
2. Наумов А. Г., Павлунин А. В. Стратегия борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом: перспективные режимы химиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 5. – С. 57-65.
3. Ahmad Z., Peloquin C. A., Singh R. P., Derendorf H., Tyagi S., Ginsberg A., Grosset J. H., Nuermberger E. L. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – P. 239-245.
4. Baptista R., Fazakerley D. M., Beckmann M., Baillie L., Mur L. A. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824) // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 5084.
5. Bigelow K. M., Tasneen R., Chang Y. S., Dooley K. E., Nuermberger E. L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. 1178-1120.
6. Choi K. P., Kendrick N., Daniels L. Demonstration that fbiC is required by *Mycobacterium bovis* BCG for coenzyme F(420) and FO biosynthesis // *J. Bacteriol.* – 2002. – Vol. 184. – P. 2420-2428.
7. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. (NC-005) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
8. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 study assessing the safety and efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
9. ClinicalTrials.gov. Evaluation of 8 weeks of treatment with the combination of Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in patients with drug sensitive and multi drug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) (NC-002). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
10. ClinicalTrials.gov. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) (NC-003). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
11. ClinicalTrials.gov. Pragmatic clinical trial for a more effective concise and less toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACTECAL) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
12. ClinicalTrials.gov. Shortening treatment by advancing novel drugs (STAND). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BPamZ in drug-sensitive (DS-TB) adult patients and drug-resistant (DR-TB) adult patients. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000.
14. 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. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 892-902.
15. Conradie, F., Diacon A. H., Everitt D., Mendel C., Van Niekerk C., Howell P., Comins K., Spigelman M. The NIX-TB trial of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid to treat XDR-TB. In Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2017. – P. 13-16.

REFERENCES

1. Lugovkina T.K., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I., Egorov E.A. Contemporary approaches to the search for active drugs and chemotherapy regimens for tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 60-69. (In Russ.)
2. Naumov A.G., Pavlunin A.V. Strategies to combat drug-resistant tuberculosis: promising chemotherapy regimens (literature review). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy*, Epub., 2019, no. 5, pp. 57-65. (In Russ.)
3. Ahmad Z., Peloquin C.A., Singh R.P., Derendorf H., Tyagi S., Ginsberg A., Grosset J.H., Nuermberger E.L. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, pp. 239-245.
4. Baptista R., Fazakerley D.M., Beckmann M., Baillie L., Mur L.A. Untargeted metabolomics reveals a new mode of action of pretomanid (PA-824). *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 5084.
5. Bigelow K.M., Tasneen R., Chang Y.S., Dooley K.E., Nuermberger E.L. Preserved efficacy and reduced toxicity with intermittent Linezolid dosing in combination with Bedaquiline and Pretomanid in a murine tuberculosis model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 10, pp. 1178-1120.
6. Choi K.P., Kendrick N., Daniels L. Demonstration that fbiC is required by *Mycobacterium bovis* BCG for coenzyme F(420) and FO biosynthesis. *J. Bacteriol.*, 2002, vol. 184, pp. 2420-2428.
7. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 to evaluate the efficacy, safety and tolerability of combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in adult subjects with drug-sensitive or multi drug-resistant pulmonary tuberculosis. (NC-005) Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
8. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 study assessing the safety and efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
9. ClinicalTrials.gov. Evaluation of 8 weeks of treatment with the combination of Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in patients with drug sensitive and multi drug-resistant pulmonary tuberculosis (TB) (NC-002). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
10. ClinicalTrials.gov. Evaluation of early bactericidal activity in pulmonary tuberculosis with Clofazimine (C)-TMC207 (J)-PA-824 (Pa)-Pyrazinamide (Z) (NC-003). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
11. ClinicalTrials.gov. Pragmatic clinical trial for a more effective concise and less toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACTECAL) Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
12. ClinicalTrials.gov. Shortening treatment by advancing novel drugs (STAND). Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
13. ClinicalTrials.gov. Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BPamZ in drug-sensitive (DS-TB) adult patients and drug-resistant (DR-TB) adult patients. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2000.
14. 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. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 892-902.
15. Conradie, F., Diacon A.H., Everitt D., Mendel C., Van Niekerk C., Howell P., Comins K., Spigelman M. The NIX-TB trial of Pretomanid, Bedaquiline and Linezolid to treat XDR-TB. In Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), 2017, pp. 13-16.

16. Dawson R., Diacon A. H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P. R., Burger D. A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N. E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C. M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Lancet*. - 2015. - Vol. 385. - P. 1738-1747.
17. Dawson R., Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. - 2013. - Vol. 22. - P. 927-932.
18. Dawson R., Harris K., Conradie A., Burger D., Murray S., Mendel C. et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, Washington: 2017.
19. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G. L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against *Mycobacterium tuberculosis* in log phase, acid phase, and nonreplicating-persister phase in an *in vitro* assay // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2018. - Vol. 63, №1. - P. 1695-1618.
20. Diacon A. H., Dawson R., du Bois J., Narunsky K., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Erond N., Ginsberg A. M., Becker P. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824 // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2012. - Vol. 56. - P. 3027-3031.
21. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S. J., Venter A., Donald P. R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D. J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2010. - Vol. 54. - P. 3402-3407.
22. Diacon A. H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P. R., Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Hutchings J., Burger D. A., Schall R., Mendel C. M. K. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 191, № 8. - P. 943-953.
23. Dogra M., Palmer B. D., Bashiri G., Tingle M. D., Shinde S. S., Anderson R. F., O'Toole R., Baker E. N., Denny W. A., Helsby N. A. Comparative bioactivation of the novel anti-tuberculosis agent PA-824 in Mycobacteria and a subcellular fraction of human liver // *Br. J. Pharmacol.* - 2011. - Vol. 162, № 1. - P. 226-236.
24. Dooley K. E., Luetkemeyer A. F., Park J., Allen R., Cramer Y., Murray S., Sutherland D., Aweeka F., Koletar S. L., Marzan F., Bao J., Savic J., Haas D. W. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2014. - Vol. 58, № 9. - P. 5245-5252.
25. FDA Briefing Document. Pretomanid Tablet, 200 mg. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). 2019.
26. Furin J., Alirol E., Allen E., Fielding K., Merle C., Abubakar I., Andersen J., Davies G., Dheda K., Diacon A., Dooley K. E., Dravnic G., Eisenach K., Everitt D., Ferstenberg D., Goolam-Mahomed A., Grobusch M. P., Gupta R., Harausz E., Harrington M., Horsburgh C. R., Lienhardt C., McNeeley D., Mitnick C. D., Nachman S., Nahid P., Nunn A. J., Phillips P., Rodriguez C., Shah S., Wells C., Thomas-Nyang'wa B., du Cros P. Drug-resistant tuberculosis clinical trials: proposed core research definitions in adults // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2016. - Vol. 20, № 3. - P. 290-924.
27. Garcia-Contreras L., Sung J. C., Muttill P., Padilla D., Telko M., Verberkmoes J. L., Elbert K. J., Hickey A. J., Edwards D. A. Dry powder PA-824 aerosols for treatment of tuberculosis in guinea pigs // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2010. - Vol. 54. - P. 1436-1442.
28. Ginsberg A. M., Laurenzi M. W., Rouse D. G., Whitney K. D., Spigelman M. K. Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2009. - Vol. 53, № 9. - P. 3726-3733.
29. Ginsberg A. M., Laurenzi M. W., Rouse D. G., Whitney K. D., Spigelman M. K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2009. - Vol. 53, № 9. - P. 3720-3725.
30. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
31. Guglielmetti L. New drugs in the pipeline for the treatment of MDR-TB. ECCMID, 2019.
32. Haver H. L., Chua A., Ghode P. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous *in vitro*-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2015. - Vol. 59, №9. - P. 5316-5323.
33. Honeyborne I., Lipman M., Zumla A., McHugh T. D. The changing treatment landscape for MDR/XDR-TB – can current clinical trials revolutionise and inform a brave new world? // *Intern. J. Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 80. - P. 23-28.
16. Dawson R., Diacon A.H., Everitt D., Christo van Niekerk, Donald P.R., Burger D.A., Schall R., Spigelman M., Conradie A., Eisenach K., Venter A., Ive P., Page-Shipp L., Variava E., Reither K., Ntinginya N.E., Pym A., Groote-Bidlingmaier F., Mendel C.M. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 2015, vol. 385, pp. 1738-1747.
17. Dawson R., Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2013, vol. 22, pp. 927-932.
18. Dawson R., Harris K., Conradie A., Burger D., Murray S., Mendel C. et al. Efficacy of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 2017.
19. De Miranda Silva C., Hajihosseini A., Myrick J., Nole J., Louie A., Schmidt S., Drusano G.L. Effect of Moxifloxacin plus Pretomanid against *Mycobacterium tuberculosis* in log phase, acid phase, and nonreplicating-persister phase in an *in vitro* assay. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2018, vol. 63, no. 1, pp. 1695-1618.
20. Diacon A.H., Dawson R., du Bois J., Narunsky K., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Erond N., Ginsberg A.M., Becker P. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2012, vol. 56, pp. 3027-3031.
21. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Maritz S.J., Venter A., Donald P.R., van Niekerk C., Whitney K., Rouse D.J., et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smearpositive tuberculosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, pp. 3402-3407.
22. Diacon A.H., Dawson R., von Groote-Bidlingmaier F., Symons G., Venter A., Donald P.R., Niekerk C., Everitt D., Winter H., Becker P., Hutchings J., Burger D.A., Schall R., Mendel C.M.K. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 8, pp. 943-953.
23. Dogra M., Palmer B.D., Bashiri G., Tingle M.D., Shinde S.S., Anderson R.F., O'Toole R., Baker E.N., Denny W.A., Helsby N.A. Comparative bioactivation of the novel anti-tuberculosis agent PA-824 in Mycobacteria and a subcellular fraction of human liver. *Br. J. Pharmacol.*, 2011, vol. 162, no. 1, pp. 226-236.
24. Dooley K.E., Luetkemeyer A.F., Park J., Allen R., Cramer Y., Murray S., Sutherland D., Aweeka F., Koletar S.L., Marzan F., Bao J., Savic J., Haas D.W. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacogenetics study of the antituberculosis drug PA-824 with concomitant lopinavir-ritonavir, efavirenz, or rifampin. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 9, pp. 5245-5252.
25. FDA Briefing Document. Pretomanid Tablet, 200 mg. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). 2019.
26. Furin J., Alirol E., Allen E., Fielding K., Merle C., Abubakar I., Andersen J., Davies G., Dheda K., Diacon A., Dooley K.E., Dravnic G., Eisenach K., Everitt D., Ferstenberg D., Goolam-Mahomed A., Grobusch M.P., Gupta R., Harausz E., Harrington M., Horsburgh C.R., Lienhardt C., McNeeley D., Mitnick C.D., Nachman S., Nahid P., Nunn A.J., Phillips P., Rodriguez C., Shah S., Wells C., Thomas-Nyang'wa B., du Cros P. Drug-resistant tuberculosis clinical trials: proposed core research definitions in adults. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2016, vol. 20, no. 3, pp. 290-924.
27. Garcia-Contreras L., Sung J.C., Muttill P., Padilla D., Telko M., Verberkmoes J.L., Elbert K.J., Hickey A.J., Edwards D.A. Dry powder PA-824 aerosols for treatment of tuberculosis in guinea pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, pp. 1436-1442.
28. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.G., Whitney K.D., Spigelman M.K. Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 9, pp. 3726-3733.
29. Ginsberg A.M., Laurenzi M.W., Rouse D.G., Whitney K.D., Spigelman M.K. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 9, pp. 3720-3725.
30. Global tuberculosis report 2020. Geneva, World Health Organization, 2020.
31. Guglielmetti L. New drugs in the pipeline for the treatment of MDR-TB. ECCMID, 2019.
32. Haver H.L., Chua A., Ghode P. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous *in vitro*-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5316-5323.
33. Honeyborne I., Lipman M., Zumla A., McHugh T.D. The changing treatment landscape for MDR/XDR-TB – can current clinical trials revolutionise and inform a brave new world? *Intern. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 80, pp. 23-28.

34. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and virulence characteristics of Linezolid and Pretomanid dual drug-resistant strains induced from *Mycobacterium tuberculosis in vitro* // *Infect. Drug. Resist.* - 2020. - Vol. 13. - P. 1751-1761.
35. Janssen. SIRTURO (bedaquiline) prescribing information. 2018.
36. Keam S. J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*, 2019. - Vol. 79, № 16. - P. 1797-1803.
37. Lenaerts A. J., Gruppo V., Marietta K. S., Johnson C. M., Driscoll D. K., Tompkins N. M., Rose J. D., Reynolds R. C., Orme I. M. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of *in vitro* and *in vivo* Models // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49, № 6. - P. 2294-2301.
38. Li H., Salinger D. H., Everitt D., Li M., Del Parigi A., Mendel C., Nedelman J. R. Long-Term effects on QT prolongation of Pretomanid alone and in combinations in patients with tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 10. - P. 445-419.
39. Li M., Saviolakis G. A., El-Amin W., Makhene M. K., Osborn B., Nedelman J., Yang T. J., Everitt D. Phase 1 Study of the Effects of the tuberculosis treatment Pretomanid, alone and in combination with Moxifloxacin, on the QTc interval in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.* - 2020. - P. 1-13.
40. Lyons M. A. Modeling and simulation of Pretomanid pharmacodynamics in pulmonary tuberculosis patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 12. - P. 732-719.
41. Manjunatha U. H., Boshoff H., Dowd C. S. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2006. - Vol. 103, № 2. - P. 431-436.
42. Manjunatha U., Boshoff H. I., Barry C. E. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling // *Commun. Integr. Biol.* - 2009. - Vol. 2, № 3. - P. 215-218.
43. Mashalidis E. H., Gittis A. G., Tomczak A., Abell C., Barry C. E. 3rd, Garboczi D. N. Molecular insights into the binding of coenzyme F420 to the conserved protein Rv1155 from *Mycobacterium tuberculosis* *Protein Sci.* - 2015. - Vol. 24, № 5. - P. 729-740.
44. Murray S., Mendel C., Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20. - P. 38-41.
45. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazoles with antitubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.* - 1989. - Vol. 24. - P. 631-633.
46. Nuermberger E., Rosenthal I., Tyagi S., Williams K. N., Almeida D., Peloquin C. A., Bishai W. R., Grosset J. H. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2006. - Vol. 50, № 8. - P. 2621-2625.
47. Nuermberger E., Tyagi S., Tasneen R., Williams K. N., Almeida D., Rosenthal I., Grosset J. H. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1522-1524.
48. Pfizer. ZYVOX (linezolid) prescribing information. 2018.
49. Salinger D. H., Subramoney V., Everitt D., Nedelman J. R. Population Pharmacokinetics of the Antituberculosis Agent Pretomanid // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 10. - P. 907-919.
50. Showalter H. D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2-Nitroimidazooxazines and 6-Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases // *Molecules.* - 2020. - Vol. 25, № 18. - P. 4137.
51. Silva D. R., Dalcolmo M., Tiberi S., Arbex M. A., Munoz-Torrico M., Duarte R., D'Ambrosio L., Visca D., Rendon A., Gaga M., Zumla A., Migliori G. B. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis // *J. Bras. Pneumol.* - 2018. - Vol. 44, № 2. - P. 153-160.
52. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H. I. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release // *Science.* - 2008. - Vol. 322. - P. 1392-1395.
53. Srivastava S., Deshpande D., Magombedze G., van Zyl J., Cirrincione K., Martin K., Bendet P., Berg A., Hanna D., Romero K., Hermann D., Gumbo T. Duration of pretomanid/moxifloxacin/pyrazinamide therapy compared with standard therapy based on time-to-extinction mathematics // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2020. - Vol. 75, № 2. - P. 392-399.
54. Stover C. K., Warriner P., VanDevanter D. R., Sherman D. R., Arain T. M., Langhorne M. H., Anderson S. W., Towell J. A., Yuan Y., McMurray D. N., Kreiswirth B. N., Barry C. E., Baker W. R. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis // *Nature.* - 2000. - Vol. 405. - P. 962-966.
34. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and virulence characteristics of Linezolid and Pretomanid dual drug-resistant strains induced from *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. *Infect. Drug. Resist.*, 2020, vol. 13, pp. 1751-1761.
35. Janssen. SIRTURO (bedaquiline) prescribing information. 2018.
36. Keam S.J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*, 2019, vol. 79, no. 16, pp. 1797-1803.
37. Lenaerts A.J., Gruppo V., Marietta K.S., Johnson C.M., Driscoll D.K., Tompkins N.M., Rose J.D., Reynolds R.C., Orme I.M. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of *in vitro* and *in vivo* Models. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 6, pp. 2294-2301.
38. Li H., Salinger D.H., Everitt D., Li M., Del Parigi A., Mendel C., Nedelman J.R. Long-Term effects on QT prolongation of Pretomanid alone and in combinations in patients with tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 10, pp. 445-419.
39. Li M., Saviolakis G.A., El-Amin W., Makhene M.K., Osborn B., Nedelman J., Yang T.J., Everitt D. Phase 1 Study of the Effects of the tuberculosis treatment Pretomanid, alone and in combination with Moxifloxacin, on the QTc interval in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.*, 2020, pp. 1-13.
40. Lyons M.A. Modeling and simulation of Pretomanid pharmacodynamics in pulmonary tuberculosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 12, pp. 732-719.
41. Manjunatha U.H., Boshoff H., Dowd C.S. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 2, pp. 431-436.
42. Manjunatha U., Boshoff H.I., Barry C.E. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. *Commun. Integr. Biol.*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 215-218.
43. Mashalidis E.H., Gittis A.G., Tomczak A., Abell C., Barry C.E. 3rd, Garboczi D.N. Molecular insights into the binding of coenzyme F420 to the conserved protein Rv1155 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Protein Sci.*, 2015, vol. 24, no. 5, pp. 729-740.
44. Murray S., Mendel C., Spigelman M. TB Alliance regimen development for multidrug-resistant tuberculosis. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, pp. 38-41.
45. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S., Shenoy S.J., Costa-Pereira R. Nitroimidazoles. XXI. 2,3-Dihydro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazoles with antitubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, vol. 24, pp. 631-633.
46. Nuermberger E., Rosenthal I., Tyagi S., Williams K.N., Almeida D., Peloquin C.A., Bishai W.R., Grosset J.H. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and first-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 8, pp. 2621-2625.
47. Nuermberger E., Tyagi S., Tasneen R., Williams K.N., Almeida D., Rosenthal I., Grosset J.H. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, pp. 1522-1524.
48. Pfizer. ZYVOX (linezolid) prescribing information. 2018.
49. Salinger D.H., Subramoney V., Everitt D., Nedelman J.R. Population Pharmacokinetics of the Antituberculosis Agent Pretomanid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 10, pp. 907-919.
50. Showalter H.D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2-Nitroimidazooxazines and 6-Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 18, pp. 4137.
51. Silva D.R., Dalcolmo M., Tiberi S., Arbex M.A., Munoz-Torrico M., Duarte R., D'Ambrosio L., Visca D., Rendon A., Gaga M., Zumla A., Migliori G.B. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J. Bras. Pneumol.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 153-160.
52. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*, 2008, vol. 322, pp. 1392-1395.
53. Srivastava S., Deshpande D., Magombedze G., van Zyl J., Cirrincione K., Martin K., Bendet P., Berg A., Hanna D., Romero K., Hermann D., Gumbo T. Duration of pretomanid/moxifloxacin/pyrazinamide therapy compared with standard therapy based on time-to-extinction mathematics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 392-399.
54. Stover C.K., Warriner P., VanDevanter D.R., Sherman D.R., Arain T.M., Langhorne M.H., Anderson S.W., Towell J.A., Yuan Y., McMurray D.N., Kreiswirth B.N., Barry C.E., Baker W.R. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, 2000, vol. 405, pp. 962-966.

55. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008. - Vol. 52, № 10. - P. 3664-3668.
56. Tasneen R., Williams K., Amoabeng O., Minkowski A., Mdluli K.E., Upton A.M., Nuermberger E.L. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59. - P. 129-135.
57. TB Alliance. Pretomanid and BPaL Regimen for Treatment of Highly Resistant Tuberculosis. Oral presentation at: Antimicrobial Drugs Advisory Committee, 2019, Silver Spring, MD.
58. TB Alliance. Pretomanid. Sponsor briefing document antimicrobial drugs advisory committee. 2019.
59. Thompson A. M., Bonnet M., Lee H. H., Franzblau S. G., Wan B., Wong G. S., Cooper C. B., Denny W. A. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Med Chem Lett*, 2017. - Vol. 8, № 12. - P. 1275-1280.
60. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens // *Pulmonology*. - 2018. - Vol. 24, № 2. - P. 86-98.
61. Tweed C. D., Dawson R., Burger D. A., Conradie A., Crook A. M., Mendel C. M., Conradie F., Diacon A. H., Ntinginya N. E., Everitt D. E., Haraka F., Li M., van Niekerk C. H., Okwera A., Rassool M. S., Reither K., Sebe M. A., Staples S., Variava E., Spigelman M. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial // *Lancet. Respir. Med.* - 2019. - Vol. 7, №12. - P.1048-1058.
62. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - Vol. 49, № 6. - P. 2289-2293.
63. Wallis R. S., Maeurer M., Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers // *The Lancet. Infectious Diseases*. - 2016. - Vol. 16, № 4. - P. 34-46.
64. 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.
65. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
66. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
67. Xu J., Li S. Y., Almeida D. V., Tasneen R., Barnes-Boyle K., Converse P. J., Upton A. M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E. L. Contribution of pretomanid to novel regimens containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in murine models of tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 5. - P. 19-21.
68. Zhang F., Li S., Wen S., Zhang T., Shang Y., Huo F., Xue Y., Li L., Pang Y. Comparison of *in vitro* Susceptibility of Mycobacteria Against PA-824 to Identify Key Residues of Ddn, the Deazoflavin-Dependent Nitroreductase from *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Drug. Resist.* - 2020. - Vol. 13. - P.815-822.
55. Tasneen R., Tyagi S., Williams K., Grosset J., Nuermberger E. Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 10, pp. 3664-3668.
56. Tasneen R., Williams K., Amoabeng O., Minkowski A., Mdluli K.E., Upton A.M., Nuermberger E.L. Contribution of the nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the activity of novel regimens in murine models of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, pp. 129-135.
57. TB Alliance. Pretomanid and BPaL Regimen for Treatment of Highly Resistant Tuberculosis. Oral presentation at: Antimicrobial Drugs Advisory Committee, 2019, Silver Spring, MD.
58. TB Alliance. Pretomanid. Sponsor briefing document antimicrobial drugs advisory committee. 2019.
59. Thompson A.M., Bonnet M., Lee H.H., Franzblau S.G., Wan B., Wong G.S., Cooper C.B., Denny W.A. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 8, no. 12, pp. 1275-1280.
60. Tiberi S., Munoz-Torrico M., Duarte R. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*, 2018, vol. 24, no. 2, pp. 86-98.
61. Tweed C.D., Dawson R., Burger D.A., Conradie A., Crook A.M., Mendel C.M., Conradie F., Diacon A.H., Ntinginya N.E., Everitt D.E., Haraka F., Li M., van Niekerk C.H., Okwera A., Rassool M.S., Reither K., Sebe M.A., Staples S., Variava E., Spigelman M. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet. Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. 1048-1058.
62. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., Williams K., Rosenthal I., Lounis N., Bishai W., Grosset J. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 6, pp. 2289-2293.
63. Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *The Lancet. Infectious Diseases*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 34-46.
64. 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.
65. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2019.
66. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2020.
67. Xu J., Li S.Y., Almeida D.V., Tasneen R., Barnes-Boyle K., Converse P.J., Upton A.M., Mdluli K., Fotouhi N., Nuermberger E.L. Contribution of pretomanid to novel regimens containing Bedaquiline with either Linezolid or Moxifloxacin and Pyrazinamide in murine models of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 5, pp. 19-21.
68. Zhang F., Li S., Wen S., Zhang T., Shang Y., Huo F., Xue Y., Li L., Pang Y. Comparison of *in vitro* Susceptibility of Mycobacteria Against PA-824 to Identify Key Residues of Ddn, the Deazoflavin-Dependent Nitroreductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Drug. Resist.*, 2020, vol. 13, pp. 815-822.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кукурика Анастасия Владимировна

Городской противотуберкулезный диспансер г. Макеевки,
врач-фтизиатр.

Украина, г. Макеевка, ул. Сормовская, д. 7.

E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Поступила 28.02.2021

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Anastasia V. Kukurika

Makeevka Municipal TB Dispensary,
Phthisiologist.

7, Sormovskaya St., Makeevka. Ukraine

Email: nastya_kukurika@mail.ru

Submitted as of 28.02.2021

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция

Р N00336301 от 21.08.2015.



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.
- В состав включен витамин В₆¹.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².
- Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ N^o951³.
- Российское производство^{1,4}.



Реклама

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкции к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

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

ЛП-002281-221013



Реклама

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

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



Sirturo™

Generium

Фармстандарт