

ISSN 2075-1230 (Print)  
ISSN 2542-1506 (Online)

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:  
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS  
WEB of Science platform – RSCI

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

---

ТОМ  
100

---

6  
2022

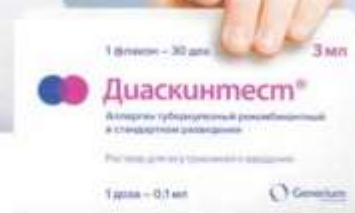
[WWW.TIBL-JOURNAL.COM](http://WWW.TIBL-JOURNAL.COM)

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)



 **Диаскинтест®**



RU №ФСР-000431/08

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

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 108776000370 | Юридический адрес: 607025, Владимирская область,  
Питудинский район, пос. Волынский, ул. Заводская, стр. 371. Тел: +7 (493) 237-93-57.  
Адрес Московского офиса: 123032, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Соловьев А.В., Сенчакова О.Ю., Лавина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков. Москва 2010. // Педиатрическая фармакология. 2015. - №1. - С.98-103. 2. Приказ Минздрава России №124/н от 21 марта 2017 №66 утверждения порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез (реестрирован в Минздраве 31 мая 2017 года). 3. Соловьев А.В., Лавина Г.В., Филатова А.В., Кочетков В.А., Гельсдорский П.П., Сидорова П.Б., Шулер А.М., Маринков В.А., Давыд А.В. Чувствительность нового кожного теста Диаскинтест® при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - №11. - С.10-16.

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

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 100

6  
2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**АНСЕНОВА Валентина Александровна**

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

**БАТЫРОВ Фарит Ахатович**

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

**БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна**

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

**БОРИСОВ Сергей Евгеньевич**

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

**БРИКО Николай Иванович**

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

**ВЛАСОВ Василий Викторович**

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

**ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович**

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

**КРАСНОВ Владимир Александрович**

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

**КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич**

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

**ЛОВACHEVA Ольга Викторовна**

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

**МАЛИЕВ Батарбен 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

**ШМЕЛЕВ Евгений Иванович**

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

**ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич**

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

**ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович**

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич**

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

**ГУРЕВИЧ Геннадий Львович**

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

**САФАРЯН Марина Дмитриевна**

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

**УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович**

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

**ЧУГАЕВ Юрий Петрович**

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

# TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 100

6

2022

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

**Farit A. BATYROV**

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

**Irina V. BOGADELNIKOVA**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthisiologists' 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 Phthisiopulmonology 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 Phthisiology,  
Minsk, Belarus

**Sergey V. SMERDIN**

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

**Evgeny I. SHMELEV**

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

**Atadzhan E. ERGESHOV**

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

**Petr K. YABLONSKY**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
St. Petersburg Phthisiopulmonology 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 Phthisiology, 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 Phthisiology  
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

**Yury P. CHUGAEV**

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

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

Том 100, № 6, 2022

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

**Периодичность** – 12 раз в год

**Тираж** – 1 000 экз.

**Подписка через ГК «Урал-Пресс»:**

индекс – **71460**;

**Тел.:** +7 (499) 700 05 07,

Цена свободная

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

**Главный редактор**  
проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

**Ответственный секретарь**  
проф. О. В. Ловачева

**Научный редактор**  
к.б.н. Д. В. Вахрушева

**Зав. редакцией**  
Е. В. Шишло  
E-mail: TBL2015@yandex.ru

**Издатель:** ООО «НЬЮ ТЕРРА»  
**Тел.:** +7 (499) 665 28 01  
**E-mail:** info@tibl-journal.com

**Ответственный за выпуск**  
Ю. Б. Бердникова  
E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**  
Е. Н. Курючина

**Корректор**  
Е. Г. Николаева

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**  
А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**  
А. В. Кулагина  
E-mail: anna@fiot.ru

**Типография:** «Город»  
115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»  
**Подписано в печать:** 30 июня 2022 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту [tbl2015@yandex.ru](mailto:tbl2015@yandex.ru)

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

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

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

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

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

Volume 100, no. 6, 2022

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

**Publication frequency** – 12 issues per year

**Run:** 1 000 copies.

**Distribution through Ural-Press subscription:**

Index – **71460**;

**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

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

**Editor-in-Chief**  
Prof. I. A. VASILYEVA

**Executive Secretary**  
Prof. O. V. Lovacheva

**Science Editor**  
Candidate of Biological Sciences D.V. Vakhrusheva

**Managing Editor**  
E. V. Shishlo  
Email: TBL2015@yandex.ru

**Publisher:** ООО NEW TERRA  
**Phone:** +7 (499) 665 28 01  
**Email:** info@tibl-journal.com

**Publication Manager**  
Yu. B. Berdnikova  
Email: Julia@fiot.ru

**Editor**  
E. N. Kuryuchina

**Corrector**  
E. G. Nikolaeva

**Layout and Computer Design**  
A. D. Fufaev

**Advertisement Service**  
A. V. Kulagina  
Email: anna@fiot.ru

**Printed by** Gorod Printing House  
IQ-park Business Center, 2с76, Ugrreshskaya St., Moscow, 115088  
**Signed to print:** June 30, 2022

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

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

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

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

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

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

- Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы  
врачами-фтизиатрами  
*Васильева И. А., Стерликов С. А., Паролина Л. Е., Тестов В. В., Гордина А. В.,  
Докторова Н. П.* ..... 7
- Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации  
ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких  
*Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Полоников А. В., Голубева Т. Н., Василевская А. П.,  
Мирошник Е. В.* ..... 17
- Проблемы противотуберкулезной терапии у больных на гемодиализе  
*Гордеева О. М., Тихонов А. М., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Карпина Н. Л.* ..... 25
- Коморбидный пациент фтизиатра, пульмонолога и кардиолога: в фокусе  
качество жизни  
*Моисеева М. В., Мордык А. В., Багешева Н. В., Викторова И. А., Руденко С. А.,  
Ситникова С. В.* ..... 32
- Туберкулезные менингиты у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов  
*Мякишева Т. В., Лапшина И. С.* ..... 38

**COVID-19**

- Возможности патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной  
инфекции COVID-19  
*Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Кампос Е. Д., Николенко Н. Ю., Шлын И. Ф.,  
Сарычев А. М.* ..... 46

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

- Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей  
бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-позитивного больного туберкулезом с  
множественной лекарственной устойчивостью  
*Жукова Е. М., Кульчавеня Е. В.* ..... 53

**ОБЗОРЫ**

- Социально-демографические факторы, способствующие распространению  
туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской  
Федерации: систематический обзор  
*Быков И. А.* ..... 59
- Роль пиридоксина в комплексном лечении больных туберкулезом  
*Тюльнова Т. Е.* ..... 66

**ORIGINAL ARTICLES**

Challenges in staffing of TB services with phthisiologists

*Vasilyeva I. A., Sterlikov S. A., Parolina L. E., Testov V. V., Gordina A. V., Doktorova N. P. . . . . 7*

Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis

*Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Polonikov A. V., Golubeva T. N., Vasilevskaya A. P., Miroshnik E. V. . . . . 17*

Problems of anti-tuberculosis therapy in patients on hemodialysis

*Gordeeva O. M., Tikhonov A. M., Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Karpina N. L. . . . . 25*

A co-morbid patient of a phthisiologist, pulmonologist and cardiologist: focus on quality of life

*Moiseeva M. V., Mordyk A. V., Bagisheva N. V., Viktorova I. A., Rudenko S. A., Sitnikova S. V. . . . . 32*

Tuberculosis meningitis in HIV-positive and HIV-negative patients

*Myakisheva T. V., Lapshina I. S. . . . . 38***COVID-19**

The potential of pathogenetic therapy in the treatment of new coronavirus infection COVID-19

*Shovkun L. A., Kudlay D. A., Kampos E. D., Nikolenko N. Yu., Shlyk I. F., Sarychev A. M. . . . . 46***CLINICAL CASE**

Efficacy and safety of combination therapy with bedaquiline in a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis

*Zhukova E. M., Kulchavenya E. V. . . . . 53***REVIEWS**

Social and demographic factors contributing to the spread of multiple drug resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review

*Bykov I. A. . . . . 59*

The role of pyridoxine in the comprehensive treatment of tuberculosis patients

*Tyulkova T. E. . . . . 66*

ЖУРНАЛ

# ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

ПОДПИШИСЬ  
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

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

**ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS**

**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:**

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



## Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы врачами-фтизиатрами

И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>, С. А. СТЕРЛИКОВ<sup>1,2</sup>, Л. Е. ПАРОЛИНА<sup>1</sup>, В. В. ТЕСТОВ<sup>1</sup>, А. В. ГОРДИНА<sup>1,2</sup>,  
Н. П. ДОКТОРОВА<sup>1</sup>

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

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

**РЕЗЮМЕ** Анализ кадрового обеспечения противотуберкулезной службы имеет важное значение для понимания проблем, ресурсов и механизмов улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу.

**Материалы и методы.** Число врачей-фтизиатров, штатных и занятых должностей врачей-фтизиатров в 2011-2020 гг. определяли на основании формы Федерального статистического наблюдения № 30, дополнительно в 2005-2014 гг. – по ф. № 17. Обеспеченность населения врачами-фтизиатрами рассчитывали как умноженное на 10 000 отношение числа врачей-фтизиатров (ф. № 30) к численности населения на окончание отчетного года. Дополнительный анализ врачебного кадрового потенциала проведен по аудиторским отчетам выездных мероприятий в 10 субъектах Российской Федерации (РФ) в 2021 г.

**Результаты.** Укомплектованность физическими лицами на конец 2020 г. составила 52,5%, дефицит кадров – более 4 000 врачей-фтизиатров. Обеспеченность населения врачами-фтизиатрами составляла от 0,49 (2014 г.) до 0,47 на 10 000 населения (2020 г.). Коэффициент совместительства варьировал в 2011-2020 гг. от 1,6 до 1,7, превышая нормативное значение (не более 1,5), за исключением 2019 г. При выборочном анализе в 10 субъектах РФ доля лиц пенсионного возраста среди врачей составила 37,2%. Число больных туберкулезом на 1 должность врача-фтизиатра снизилось в период 2011-2020 гг. с 19,0 до 7,8, число больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью – с 2,7 до 2,1. Отмечается существенное снижение числа штатных должностей и занятых ставок врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (на 14,0%), при сохранении числа ставок врачей-фтизиатров стационаров.

**Заключение.** Проблемой кадрового обеспечения в противотуберкулезной службе являются: дефицит кадров, высокий уровень совместительства врачей-фтизиатров, недостаточное обеспечение кадрами амбулаторно-поликлинического звена, высокая доля лиц предпенсионного и пенсионного возраста и недостаточный уровень профессиональной компетенции молодых специалистов.

**Ключевые слова:** противотуберкулезная помощь, кадровое обеспечение, кадры, врачи-фтизиатры, обеспеченность врачами-фтизиатрами

**Для цитирования:** Васильева И. А., Стерликов С. А., Паролина Л. Е., Тестов В. В., Гордина А. В., Докторова Н. П. Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы врачами-фтизиатрами // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 7-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14>

## Challenges in Staffing of TB Services with Phthisiologists

I. A. VASILYEVA<sup>1</sup>, S. A. STERLIKOV<sup>1,2</sup>, L. E. PAROLINA<sup>1</sup>, V. V. TESTOV<sup>1</sup>, A. V. GORDINA<sup>1,2</sup>, N. P. DOKTOROVA<sup>1</sup>

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

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

**ABSTRACT** In order to understand problems, resources, and ways of improving TB epidemic situation, it is important to analyze staffing of TB Services.

**Subjects and Methods.** The number of phthisiologists, full-time and employed positions of phthisiologists in 2011-2020 was assessed based of Federal Statistical Surveillance Form no. 30, and for the period of 2005-2014, Form no. 17 was additionally used. The number of phthisiologists was calculated as the ratio of the number of phthisiologists (Form no. 30) to the population at the end of the reporting year multiplied by 10,000. The physician workforce capacity was additionally analyzed based on audit reports of on-site visits in 10 regions of the Russian Federation (RF) in 2021.

**Results.** As of late 2020, the staffing level with physical persons amounted to 52.5%, the shortage of personnel was more than 4,000 phthisiologists. The provision of the population with phthisiologists ranged from 0.49 (2014) to 0.47 per 10,000 population (2020). In 2011-2020, the coefficient of part-time employment varied from 1.6 to 1.7, exceeding the regulatory value (no more than 1.5) but for 2019. The sampling analysis in 10 regions of the Russian Federation demonstrated that the proportion of phthisiologists of retirement age among physicians was 37.2%. In 2011-2020, the number of tuberculosis patients per one phthisiologist position decreased from 19.0 to 7.8, the number of patients with multiple drug resistant tuberculosis - from 2.7 to 2.1. There is a significant decrease in the number of staff positions and occupied positions of phthisiologists providing medical care in out-patient settings (by 14.0%), while the number of phthisiologists in in-patient facilities remained the same.

**Conclusion.** Challenges in staffing of TB Services are as follows: shortage of personnel, high level of phthisiologists working part-time, insufficient staffing of out-patient and polyclinic services, high proportion of physicians of pre-retirement and retirement age and insufficient level of professional competence of young specialists.

*Key words:* tuberculosis care, staffing, human resources, phthisiologists, provision with phthisiologists

**For citations:** Vasilyeva I. A., Sterlikov S. A., Parolina L. E., Testov V. V., Gordina A. V., Dezhnevaya N. P. Challenges in staffing of TB services with phthisiologists. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 7-14 (in Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14>

Для корреспонденции:  
Васильева Ирина Анатольевна  
E-mail: nmrc@nmrc.ru

Correspondence:  
Irina A. Vasilyeva  
Email: nmrc@nmrc.ru

Необходимым условием обеспечения должного качества и доступности медицинской помощи является укомплектованность системы здравоохранения персоналом различного уровня. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на Третьем глобальном форуме по кадровым ресурсам здравоохранения («A Universal Truth: No health without a workforce» – «Всеобщая реальность: без трудовых ресурсов нет здоровья») (2013) прогнозируется увеличение дефицита кадров к 2035 г. практически в 2 раза, что составит 12,9 млн работников. Основными причинами ситуации с кадрами ВОЗ указывает старение и выход на пенсию специалистов, переход медицинских работников на более высокооплачиваемую работу, недостаточное число молодых людей, желающих получить или уже получивших профессию врача, внутреннюю и международную миграцию работников здравоохранения, рост численности населения мира, подвергающегося рискам неинфекционных заболеваний, что приводит к большей потребности в медицинской помощи.

В системе оказания противотуберкулезной помощи населению в России обеспеченность и подготовленность кадров значительно определяют уровень заболеваемости и смертности от туберкулеза. Усилия по улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу позволили Российской Федерации (РФ) выйти из глобального перечня ВОЗ стран с высоким бременем туберкулеза. Важно закрепить достигнутые фтизиатрической службой результаты при организации противотуберкулезной работы в условиях новых масштабных вызовов. Новая коронавирусная инфекция явилась одним из таких вызовов, оказав влияние на всю систему здравоохранения [11]. Последствия COVID-19 выходят далеко за рамки смертей и болезней, вызванных самим вирусом. Анализ ВОЗ данных из 84 стран показывает, что пандемия COVID-19 оказала серьезное воздействие на деятельность противотуберкулезных служб. Так, в 2020 г. число получивших лечение больных туберкулезом сократилось примерно на 1,4 млн человек, или на 21%, по сравнению с 2019 г. Это может привести к дополнительному полумиллиону смертей от туберкулеза [13]. В настоящих условиях чрезвычайно важно провести анализ кадрового обеспечения фтизиатрической службы России, учитывая, что кадры с высшим профессиональным образованием являются ключевым звеном оказания медицинской помощи.

Проблемы недостатка врачей противотуберкулезной службы существуют в течение последних

двух десятилетий. О. Б. Нечкина [7] отмечает, что «в период с 2005 по 2019 г. число врачей-фтизиатров сократилось с 9 027 до 6 947 человек» (с 0,63 до 0,47 на 10 000 населения), однако при этом делает вывод, что «материально-техническая база и кадры медицинских противотуберкулезных организаций позволяют расширить их функций для выполнения цели и задач Стратегии развития здравоохранения РФ на период до 2025 г. по социально значимым инфекционным заболеваниям с хроническим течением, представляющим биологическую угрозу населению».

Оказание массовой медицинской помощи больным COVID-19 потребовало перераспределения ресурсов здравоохранения и обеспечения специализированной помощью, что ранее в краткосрочной исторической ретроспективе не решалось [4, 11]. Не было исключением и система оказания фтизиатрической помощи. Такое перераспределение на начальном этапе серьезно затронуло кадровый потенциал системы: в мае 2020 г. в 45,9% субъектов РФ врачи-фтизиатры и иные сотрудники медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «фтизиатрия», перенаправлялись на борьбу с COVID-19 [6]. Вместе с тем влияние мобилизации сотрудников различных медицинских организаций, включая врачей-фтизиатров и среднего медицинского персонала, на кадровый потенциал системы оказания фтизиатрической помощи еще не изучалось. Не было и погодного анализа кадрового потенциала врачей-фтизиатров в целом за последние 10 лет. При этом именно в это время началось улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу, отмечались вхождение в состав РФ Республики Крым и г. Севастополя и развитие пандемии COVID-19, в ходе которой периодически открывались специализированные инфекционные стационары с высокими стимулирующими выплатами.

Цель исследования: изучить ситуацию с кадровыми кадрами противотуберкулезной службы в 2011–2020 гг., выявить проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной помощи населению для принятия организационных решений.

## Материалы и методы

Дизайн исследования – эпидемиологическое, аналитическое, комбинированное (сплошное и выборочное), ретроспективное, динамическое. Проведено исследование кадрового потенциала

фтизиатрической службы в 85 субъектах РФ за 2011-2020 гг. В сплошном исследовании анализировались: укомплектованность штатными единицами и физическими лицами врачей-фтизиатров; численность больных туберкулезом, численность больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ); обеспеченность населения врачами-фтизиатрами; коэффициент совместительства. В выборочном исследовании в 10 субъектах РФ дополнительно оценивались доля врачей-фтизиатров предпенсионного и пенсионного возраста, доля специалистов, перешедших на оказание помощи пациентам с COVID-19, доля сотрудников, имеющих квалификационную врачебную категорию, в том числе высшую.

Число врачей-фтизиатров, а также штатных и занятых должностей врачей-фтизиатров (в том числе оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях, а также участковых врачей-фтизиатров) определяли на основании данных формы № 30 «Сведения о медицинской организации» (далее ф. № 30) за период с 2011 по 2020 г. (за последние 10 лет). Показатели по отдельным субъектам РФ определяли за 2020 г.

Динамику числа врачей-фтизиатров с 2005 по 2014 г. дополнительно оценивали по данным формы ФСН № 17 «Сведения о медицинских и фармацевтических работниках» (далее ф. № 17). Данная форма позволяла учитывать всех врачей-фтизиатров, в том числе образовательных и научных медицинских организаций [9].

Число больных туберкулезом (ЧБТБ), включая пациентов с МЛУ-ТБ, определяли по данным формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее ф. № 33) за 2011-2020 гг.

Обеспеченность населения врачами-фтизиатрами рассчитывали как умноженное на 10 000 отношение числа врачей-фтизиатров (ф. № 30) к численности населения на окончание отчетного года.

ЧБТБ (в том числе с МЛУ-ТБ) в расчете на одного врача-фтизиатра рассчитывали как отношение ЧБТБ (в том числе с МЛУ-ТБ), состоящих на диспансерном наблюдении на окончание отчетного года по данным ф. № 33 к числу штатных и занятых должностей врачей-фтизиатров (по данным ф. № 30).

Выборочное исследование проведено на основе анализа 10 аудиторских отчетов выездных мероприятий по контролю качества оказания противотуберкулезной помощи из 10 субъектов РФ 7 федеральных округов (ФО): 3 – из Сибирского ФО (гг. Красноярск, Новосибирск, Иркутск), 2 – из Дальневосточного ФО (Республика Бурятия, Приморский край), 2 – из Уральского ФО (Тюменская и Свердловская области), а также из Приволжского (Нижегородская область), Северо-Западного (Республика Карелия), Южного (Краснодарский край) ФО.

Обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel и статистического калькулятора NanoStat версии 1.9.

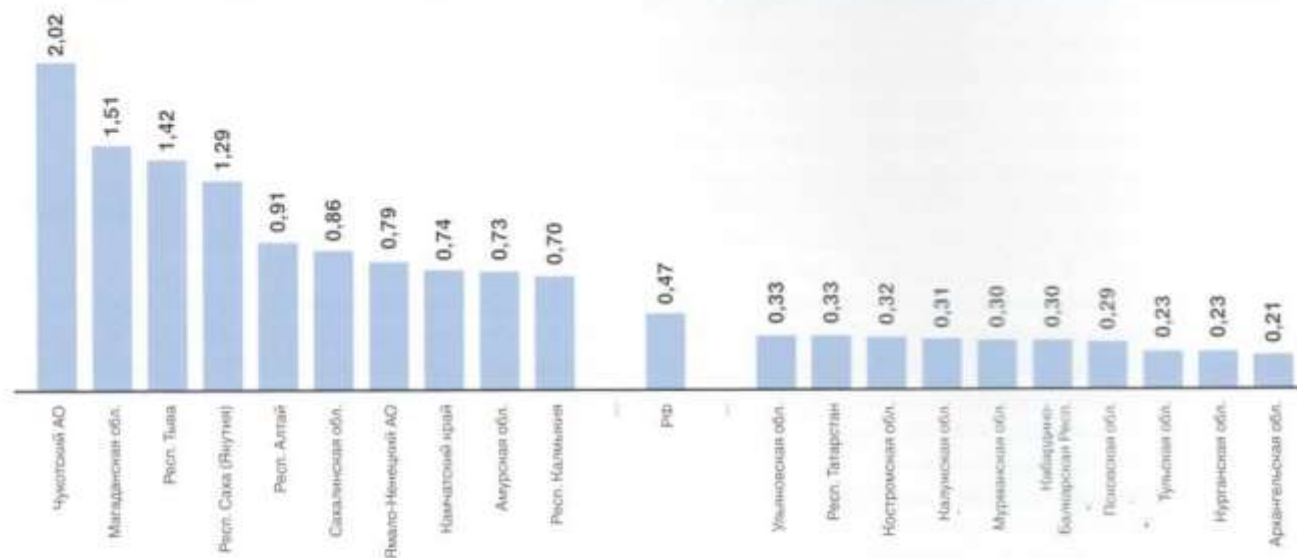
## Результаты

В течение 10 лет (2011-2020 гг.) число врачей-фтизиатров, оцененное по ф. № 30, равно как и обеспеченность ими населения, постепенно снижается. Дефицит кадров на конец 2020 г. составил более 4 000 специалистов. Укомплектованность физическими лицами составила 52,5%. Наибольшее число врачей-фтизиатров (и, соответственно, обеспеченность ими населения) отмечалось в 2014 г. (с учетом вошедших в состав РФ Республики Крым и г. Севастополя) – 7 238 физических лиц – 0,49 на 10 000 населения. К 2019 г. число врачей-фтизиатров снизилось до 6 947 – 0,47 на 10 000 населения, а в 2020 г. составило 6 826 – также 0,47 на 10 000 населения (снижение на 121 чел.). Данное снижение не было статистически значимым ( $p = 0,4$ ), что не позволяет исключить влияние случайных процессов. Необходимо указать, что самое существенное уменьшение числа врачей-фтизиатров наблюдалось с 2011 по 2012 г. – на 138 чел., с 2012 по 2013 г. – на 161 чел. Самая низкая обеспеченность населения врачами-фтизиатрами была в 2013 г. – 0,46 на 10 000 населения.

Существенное снижение числа врачей-фтизиатров и обеспеченности ими происходило, по данным формы № 17, до 2014 г. (с 2015 г. ф. № 17 отменена); в этот период численность врачей-фтизиатров снизилась с 9 027 до 7 358, а обеспеченность населения врачами-фтизиатрами – с 0,63 до 0,49 на 10 000 населения; наибольшие темпы снижения отмечались в периоды с 2013 по 2014 г. (-4,2%), с 2010 по 2011 г. (-3,3%) и с 2006 по 2007 г. (-2,7%).

По РФ в 2020 г. наибольшая обеспеченность врачами-фтизиатрами отмечалась в субъектах с низкой плотностью населения: в Чукотском автономном округе (2,02 на 10 000), Магаданской области (1,51), Республике Саха (1,29), а также в Республике Тыва (1,42). Наименьшая обеспеченность была в Архангельской (0,21), Курганской (0,23), Тульской (0,23), Псковской (0,29) областях (рис. 1).

Анализ аудиторских отчетов по выездным мероприятиям в субъекты РФ в 2021 г. показал, что в анализируемых регионах отмечались существенные колебания в уровне обеспеченности врачами-фтизиатрами противотуберкулезных учреждений. Укомплектованность штатными единицами врачей-фтизиатров на анализируемых территориях в 2021 г. составила в среднем  $73,3 \pm 16,4\%$ . Укомплектованность физическими лицами по аудиторским отчетам –  $55,8 \pm 11,1\%$ . По данным 2020 г., среди фтизиатров сохраняется высокая доля лиц старше 50 лет ( $45,0 \pm 19,2\%$  в 2020 г.). Во фтизиатрической службе трудится 37,2% (34,1-44,6%) фтизиатров пенсионного возраста. Достижение пенсионного возраста уже на протяжении нескольких лет явля-



**Рис. 1.** Обеспеченность субъектов Российской Федерации врачами-фтизиатрами в 2020 г., на 10 000 населения, ф. № 30

**Fig. 1.** Provision of regions of the Russian Federation with phthisiologists in 2020, per 10,000 population, Form no. 30

ется наиболее частой причиной прекращения трудовой деятельности врачей-фтизиатров. В период пандемии COVID-19 доля врачей пенсионного возраста с большим опытом работы, прекративших трудовую деятельность, увеличилась и составила  $36,0 \pm 19,8\%$  от общего числа уволившихся специалистов. Ряд специалистов ( $4,7 \pm 1,9\%$  от общего числа врачей-фтизиатров на конец 2020 г.) временно прекратили трудовую деятельность в качестве врачей-фтизиатров в связи с переходом в медицинские организации, осуществляющие оказание медицинской помощи больным COVID-19.

Указанные потери противотуберкулезной службы частично компенсированы привлечением молодых специалистов после окончания ординатуры по специальностям «фтизиатрия», «терапия», «рентгенология», «клиническая фармакология», что повлекло снижение доли сотрудников, имеющих квалификационную категорию, в среднем на  $11,2 \pm 1,3\%$ . Высшую квалификационную категорию имеют  $35,8 \pm 12,8\%$  врачей. При этом возрастают требования к высокой профессиональной компетентности врачей-фтизиатров в связи с утяжелением контингента больных туберкулезом за счет коморбидной патологии. В последние годы произошло увеличение среди пациентов с туберкулезом случаев с сахарным диабетом, гепатитами, аутоиммунными заболеваниями, онкологической патологией, а частота сочетания с ВИЧ-инфекцией составила  $25,6\%$ , частота сочетания с гепатитами В и С –  $10,5\%$  [1, 10].

Важной характеристикой, также отражающей обеспеченность населения врачами-фтизиатрами, является коэффициент совместительства. При достаточной обеспеченности врачами-фтизиатрами он должен составлять не более 1,5. В период с 2011 по 2020 г. он варьировал от 1,7 (до 2016 г. включительно) до 1,5 (2019 г.), составляя в остальные годы 1,6.

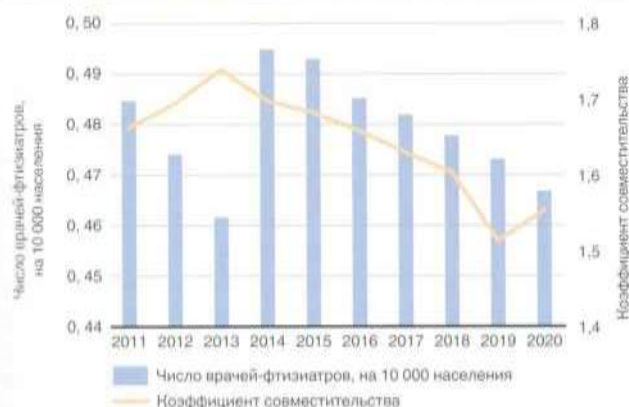
Анализ отчетов аудита 10 субъектов РФ в 2021 г. показал, что коэффициент совместительства врачей-фтизиатров в целом соответствует 1,6, однако в поликлинике этот показатель составляет  $1,4 \pm 0,2$ , в стационаре –  $1,9 \pm 0,4$ . В туберкулезных кабинетах при медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи трудятся в трети случаев врачи-совместители на 0,5–0,75 ставки. В части удаленных и малонаселенных территорий анализируемых субъектов РФ ставка врача-фтизиатра не предусмотрена, вследствие чего там работают фельдшеры.

Динамика обеспеченности населения РФ врачами-фтизиатрами и коэффициент их совместительства представлены на графике (рис. 2).

За 10 лет (2011–2020 гг.) число штатных должностей врачей-фтизиатров не снизилось: в 2011 г. оно составляло 12 654,5, а в 2020 г. – 13 238,25 (по ф. № 30). Вместе с тем ЧБТБ на 1 должность врача-фтизиатра ежегодно снижалось: если в 2011 г. оно составляло 19,0, то к 2020 г. снизилось до 7,8. Число больных туберкулезом с выделением микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ЧБТБ с МЛУ МБТ) на 1 должность врача-фтизиатра снизилось в рассматриваемый период менее существенно: с 2,7 до 2,1. Число больных на 1 занятую должность снизилось с 19,6 до 9,7, в том числе с бактериовыделением МЛУ МБТ с 2,9 до 2,6 (табл.).

В течение 2011–2020 гг. отмечалось существенное снижение ЧБТБ на 1 врача-фтизиатра (как на штатную, так и на занятую должность). Исключение составляет ЧБТБ с МЛУ МБТ, которое до 2018 г. оставалось примерно на одном уровне, а в 2020 г. произошло снижение и этого показателя.

Вместе с тем снижение численности врачей-фтизиатров нуждается в дополнительном анализе штат-



**Рис. 2.** Число врачей-фтизиатров (на 10 000 населения) и коэффициент их совместительства в 2011–2020 гг., Российская Федерация, ф. № 30

**Fig. 2.** The number of phthisiologists (per 10,000 population) and the coefficient of their part-time employment in 2011–2020, RF, Form no. 30

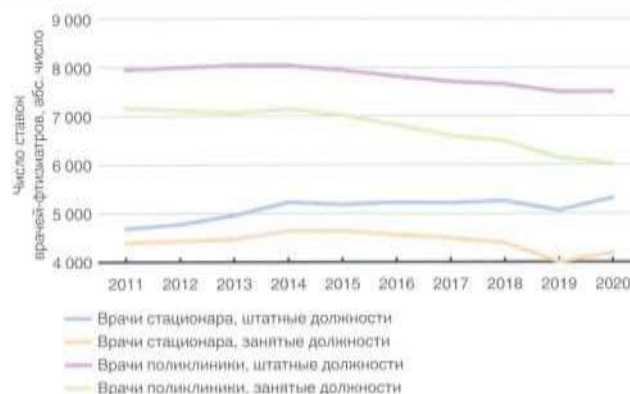
ных и занятых должностей в зависимости от принадлежности к условиям оказания медицинской помощи – в стационарных или амбулаторных условиях. Результаты данного анализа представлены на рис. 3.

Число ставок врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в условиях стационара, существенно не изменилось. Какой-либо тенденции к их снижению при ежегодном снижении ЧБТБ, как вновь выявленных, так и состоящих на учете [8], не отмечается. Вместо этого наблюдается существенное снижение числа штатных должностей и занятых ставок врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. С 2015 г. (год вхождения в состав РФ Республики Крым и г. Севастополя) число занятых ставок врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, снизилось с 7 021,5 до 6 039,75 (на 14,0%). Число занятых ставок врачей-фтизиатров участковых (наблюдение доступно с 2014 г., когда данные сведения были включены в ф. 30) за этот же период снизилось с 4 991 до 4 311,25 (на 13,6%).

**Таблица.** Число штатных и занятых должностей врачей-фтизиатров (ф. № 30), а также больных туберкулезом (ЧБТБ), в том числе с МЛУ МБТ (ЧБТБ с МЛУ МБТ), в расчете на 1 штатную и 1 занятую должность врача-фтизиатра, ф. № 33 и 30, 2011–2020 гг.

**Table.** The number of full-time and employed positions of phthisiologists (Form no. 30), as well as tuberculosis patients including those with MDR TB per 1 full-time and 1 occupied position of a phthisiologist, Forms no. 33 and 30, 2011–2020

| Показатели                            | Годы |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                       | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| Число штатных должностей, тыс.        | 12,6 | 12,7 | 13,0 | 13,8 | 13,7 | 13,6 | 13,4 | 13,4 | 13,0 | 13,3 |
| Число занятых должностей, тыс.        | 11,6 | 11,5 | 11,6 | 12,3 | 12,1 | 11,8 | 11,5 | 11,3 | 10,5 | 10,6 |
| ЧБТБ на 1 штатную должность           | 19,0 | 17,7 | 16,3 | 14,5 | 13,8 | 13,1 | 12,0 | 11,2 | 9,7  | 7,8  |
| ЧБТБ с МЛУ МБТ на 1 штатную должность | 2,7  | 2,7  | 2,7  | 2,6  | 2,7  | 2,8  | 2,7  | 2,6  | 2,4  | 2,1  |
| ЧБТБ на 1 занятую должность           | 20,8 | 19,6 | 18,3 | 16,3 | 15,5 | 15,1 | 14,0 | 13,2 | 12,0 | 9,7  |
| ЧБТБ с МЛУ МБТ на 1 занятую должность | 2,9  | 3,0  | 3,0  | 2,9  | 3,1  | 3,2  | 3,1  | 3,1  | 3,0  | 2,6  |



**Рис. 3.** Число штатных и занятых ставок врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и в амбулаторных условиях, 2011–2020 гг., Российская Федерация, ф. № 30

**Fig. 3.** The number of full-time and employed positions of phthisiologists providing medical care in in-patient and out-patient settings in 2011–2020, RF, Form no. 30

Анализ аудиторских отчетов в 2021 г. показал, что в 2019–2020 гг., в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы «Развитие здравоохранения»» в части программы «Земский доктор», отмечено увеличение врачебного состава в сельских филиалах противотуберкулезных диспансеров в среднем на 4,4%.

Несвоевременное выявление туберкулеза, дефекты в его лечении приводят к распространению заболевания, развитию лекарственной устойчивости и, как следствие, ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу как на отдельной территории, так и в стране в целом [2]. Кадровое обеспечение противотуберкулезной работы играет в этом процессе значительную роль. Изменение численности и структуры кадров происходило и ранее на фоне перестройки системы здравоохранения – внедрения страховой медицины и увеличения выплат участковым врачам; естественных процессов старения и прекращения трудовой деятельности врачами, имеющими предпенсионный и пенсионный воз-

раст [3]. Однако в условиях пандемии за короткий период произошло увольнение существенного числа опытных специалистов, что поставило вопросы о преемственности кадров и необходимости дополнительного обучения молодых специалистов и совместителей, а также более тщательного контроля за оказанием противотуберкулезной помощи на территориях. С этой целью ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России на регулярной основе проводит выездные мероприятия по аудиту работы противотуберкулезной службы в субъектах РФ. На основании данных анализа проблем кадров, выявленных в ходе аудиторских визитов в 2019-2021 гг., выделены приоритетные тематики для разработки и реализации образовательных программ повышения квалификации врачей, включающие вопросы выявления и лечения туберкулеза у пациентов различных категорий. Массовое использование в лечении COVID-19 иммуносупрессивной терапии, сложности выявления туберкулеза на фоне постковидных изменений являются основой для разработки дополнительных образовательных материалов как инструментов повышения профессиональной компетентности врачей-фтизиатров.

Увеличение «внелечебной» работы, связанной с ведением электронной истории болезни, электронных листов нетрудоспособности, электронные системы мониторинга деятельности, учетно-отчетный документооборот вне зависимости от электронного документооборота обеспечивают значительные трудозатраты врачей-фтизиатров и уменьшают время для общения с пациентом. Кроме того, увеличение объема документооборота и использование информационных технологий в работе врача вызывают значительные сложности у значительной части врачей-фтизиатров пенсионного возраста. Кроме того, в период пандемии COVID-19 в связи с выявляемой легочной патологией при компьютерной томографии органов грудной клетки резко возросла потребность в консультациях врачами-фтизиатрами пациентов, находящихся на стационарном лечении в медицинских учреждениях нетуберкулезного профиля. Необходимо отметить, что регламентирующие документы, определяющие описанные выше разделы работы, требуют существенной доработки. Указанные проблемы нуждаются в детальном анализе и организационных решениях.

Сохранение высокого уровня коэффициента совместительства в большинстве субъектов РФ, а также рост ЧБТБ с МЛУ МБТ в расчете на 1 врача требуют дополнительной оценки времени, затрачиваемого врачом непосредственно на лечение 1 пациента этой категории. Следует учитывать, что неизбежен рост общей стоимости оказания медицинских услуг для пациентов с МЛУ-ТБ [12].

Наряду с традиционными сложностями условий труда врачей-фтизиатров (работа с инфекционными больными, высокая доля маргинальных

элементов среди пациентов, нивелирование социальных льгот медицинскому персоналу за работу с инфекционными больными), пандемия COVID-19 привнесла дополнительные трудности кадрового обеспечения. Переход сотрудников в госпитали для пациентов с COVID-19, перераспределение внимания на нетуберкулезную патологию создавали сложности привлечения новых кадров. Кроме того, высокий уровень совместительства врачей является фактором, способствующим «профессиональному выгоранию» специалистов [5].

Снижение числа врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, при сохранении относительной стабильности доли врачей-фтизиатров, оказывающих медицинскую помощь в условиях стационара, создает угрозу для качественной работы по выявлению и диагностике туберкулеза в амбулаторном звене, эффективному взаимодействию фтизиатров с персоналом учреждений первичной медико-санитарной помощи, диспансеризации контингентов. Указанные процессы происходят на фоне необходимости обеспечивать должные объемы периодических осмотров в первичном звене здравоохранения. Настораживает параллельное снижение числа занятых ставок врачей-фтизиатров участковых, что приводит к снижению доступности фтизиатрической помощи в отдельных муниципальных образованиях. Соответственно, в ближайшие годы необходим перенос акцента с оказания медицинской помощи в стационарных условиях на амбулаторно-поликлиническую помощь. При этом надо признать, что именно процесс оказания медицинской помощи в стационарных условиях в первую очередь пострадал в ходе пандемии COVID-19 [6].

Для решения проблемных вопросов кадров в противотуберкулезной службе внедрены дистанционные консультативные технологии, в том числе телемедицинские консультации на федеральном уровне, в ряде территорий используется дистанционный контроль лечения у пациентов с туберкулезом.

## Заключение

Динамика кадров врачей-фтизиатров до 2019 г. была обусловлена вхождением в состав РФ Республики Крым и г. Севастополя, а также улучшением эпидемической ситуации по туберкулезу и, соответственно, снижением ЧБТБ (как абсолютного, так и в расчете на 1 врача). Пандемия COVID-19 оказала влияние на перераспределение медицинских кадров во фтизиатрии и явилась фактором, который необходимо учитывать при реализации кадровой политики в ближайшие годы.

Проблемами кадрового обеспечения в настоящее время являются дефицит профессиональных врачебных кадров, высокая доля лиц предпенсионного и пенсионного возраста, недостаточный уровень профессиональной компетенции молодых специа-

листов для решения сложных задач по выявлению, диагностике и лечению туберкулеза, недостаточное обеспечение кадрами амбулаторно-поликлинического звена противотуберкулезной службы, что угрожает доступности фтизиатрической помощи населению отдельных муниципальных образований, высокий уровень совместительства врачей-фтизиатров и связанная с этим угроза «профессионального выгорания» специалистов, значительные неучтенные трудовые затраты, связанные с ведением документации, а также сложности привлечения новых кадров.

Основными направлениями кадровой политики следует признать дальнейшее развитие и усиление механизмов долгосрочного планирования кадрово-

го обеспечения, совершенствования нормативной базы, связанной с трудовыми затратами врача при проведении противотуберкулезной работы, подходы целевого обучения и распределения специалистов, создание профессиональной привлекательности специальности «врач-фтизиатр», а также совершенствование механизмов материальной и социальной поддержки специалистов в области туберкулеза.

Руководителям органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере здравоохранения и главным врачам медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «фтизиатрия», целесообразен перенос акцента на оказание медицинской помощи по профилю «фтизиатрия» в амбулаторных условиях.

**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. Азовцева О. В., Пантелеев А. М., Карпов А. В., Архипов Г. С., Вебер В. Р., Беляков Н. А., Архипова Е. И. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // *Инфекция и иммунитет*. – 2019. – Т. 9, № 5-6. – С. 787-799.
2. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – М., 2020. – 48 с.
3. Гордина А. В., Кучерявая Д. А., Маркина Н. С., Стерликов С. А. Возрастно-половой состав врачей-фтизиатров в России: Материалы юбилейной научно-практической конференции «Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза». – Орел, 2013. – С. 48-49.
4. Есипов А. В., Алехнович А. В., Абушинов В. В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) // *Госпитальная медицина: наука и практика*. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 5-8.
5. Кобыкова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Хомяков К. В., Пименов И. Д., Загрямова Т. А., Балаганская М. А. Профессиональное выгорание у врачей в Российской Федерации на модели Томской области // *Социальные аспекты здоровья населения. Электронный журнал*. – 2017. – № 3 (55) DOI: 10.21045/2071-5021-2017-55-3-3/ <http://vestnik.mednet.ru/content/view/833/30/lang.ru/>.
6. Кучерявая Д. А., Стерликов С. А., Русакова Л. И., Сон И. М., Пономарев С. Б. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 года: данные оперативного мониторинга // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2020. – № 3. – С. 312-327. – DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00074.
7. Нечаева О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // *Туб. и болезни легких*. – 2020. – Vol. 98, № 12. – С. 7-19. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14.
8. Нечаева О. Б., Сон И. М., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Дергачев А. В., Пономарев С. Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы). – М.: РИО «ЦНИИОИЗ», 2021. – 112 с. – ISBN: 978-5-94116-032-7.
9. Приказ Росстата от 14.01.2013 № 13 (ред. от 25.12.2014) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».
10. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы). – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с.

#### REFERENCES

1. Azovtseva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Veber V.R., Belyakov N.A., Arkhipova E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis. *Infektsiya I Immunitet*, 2019, vol. 9, no. 5-6, pp. 787-799. (In Russ.)
2. *Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii po okazaniyu protivotuberkuleznoy pomoshchi v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines for tuberculosis care provision during the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, Moscow, 2020, 48 p.
3. Gordina A.V., Kucheryavaya D.A., Maryina N.S., Sterlikov S.A. *The breakdown of phthisiologists in Russian by age and gender. Materialy yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Mnozhestvennaya i shirokaya lekarstvennaya ustoychivost mikobakteriy tuberkuleza*. [Abst. Book of the Anniversary Scientific and Practical Conference on Multiple and Extensive Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis]. Orel, 2013, pp. 48-49. (In Russ.)
4. Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: the first experiences with medical care and possible solutions of difficult issues (review). *Gospitalnaya Meditsina: Nauka I Praktika*, 2020, vol. 1, no. 1, pp. 5-8. (In Russ.)
5. Kobaykova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Khomyakov K.V., Pimenov I.D., Zagromova T.A., Balaganskaya M.A. Burnout of physicians in the Russian Federation modeled by the Tomsk Region. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya, Electronic Journal*, 2017, no. 3(55) (In Russ.) doi: 10.21045/2071-5021-2017-55-3-3/ <http://vestnik.mednet.ru/content/view/833/30/lang.ru/>.
6. Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarev S.B. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis care provision to the population as of May 2020: routine monitoring data. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2020, no. 3, pp. 312-327. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2020-00074.
7. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 7-19. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14.
8. Nechaeva O.B., Son I.M., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Dergachev A.V., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatel'nost protivotuberkuleznykh organizatsiy Rossiyskoy Federatsii v 2019-2020 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in the Russian Federation in 2019-2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2021, 112 p. ISBN: 978-5-94116-032-7.
9. Edict no. 13 by Rosstat as of 14.01.2013 (Revision as of 25.12.2014) On Approval of Statistical Tools for Organization by the Ministry of Health of the Russian Federation of Federal Statistical Monitoring of Activities of Healthcare Institutions. (In Russ.)
10. *Resursy i deyatel'nost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2019-2020 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in 2019-2020. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2021, 112 p.

11. Стародубов В. И., Кадыров Ф. Н., Обухова О. В., Базарова И. Н., Ендовицкая Ю. В., Несветайло Н. Я. Аналитический доклад: Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в российском здравоохранении (по состоянию на 26.04.2020). – М., 2020. – URL: [https://mednet.ru/images/materials/news/doklad\\_cniiioz\\_po\\_COVID-19-2020\\_04\\_26.pdf](https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniiioz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf) (Дата обращения: 22.12.2021).
12. Cunnam L., Baena I.G., Gomez G., Laurence Y., Levin C., Siapka M., Sweeney S., Vassall A., Sinanovic E. Costing guidelines for Tuberculosis interventions. WHO, 2019. ISBN: 978-92-4-000009-4.
13. Impact of the COVID-19 pandemic on tb detection and mortality in 2020. WHO, 2020/ [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/imp-act-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c\\_16&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/imp-act-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c_16&download=true)
11. Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Endovitskaya Yu.V., Nesvetajlo N.Ya. *Analyticheskiy doklad: Vliyaniye koronavirusa COVID-19 na situatsiyu v rossiyskom zdravoookhraneni (po sostoyaniyu na 26.04.2020)*. [Analytical report: the impact of COVID-19 on the Russian healthcare (as of 26.04.2020)]. Moscow, 2020. Available: [https://mednet.ru/images/materials/news/doklad\\_cniiioz\\_po\\_COVID-19-2020\\_04\\_26.pdf](https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniiioz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf) (Accessed: 22.12.2021).
12. Cunnam L., Baena I.G., Gomez G., Laurence Y., Levin C., Siapka M., Sweeney S., Vassall A., Sinanovic E. Costing guidelines for Tuberculosis interventions. WHO, 2019. ISBN: 978-92-4-000009-4.
13. Impact of the COVID-19 pandemic on TB detection and mortality in 2020. WHO, 2020/ [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/imp-act-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c\\_16&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/imp-act-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c_16&download=true)

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

##### **Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел.: +7 (495) 681-15-15, доб. 1003.  
E-mail: nmrc@nmrc.ru  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

##### **Стерликов Сергей Александрович**

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

##### **Паролина Любовь Евгеньевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель Центра образования.  
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

##### **Тестов Вадим Витальевич**

кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе.  
Тел.: +7 (495) 681-15-15, доб. 1005.  
E-mail: testov.vadim@mail.ru

##### **Докторова Наталия Петровна**

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза.  
E-mail: drndok@mail.ru

##### **Гордина Александра Вадимовна**

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,  
главный специалист Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации.  
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.  
E-mail: gordina.al@gmail.com

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
4, Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473.

##### **Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone: +7 (495) 681-15-15, ext. 1003.  
Email: nmrc@nmrc.ru  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

##### **Sergey A. Sterlikov**

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

##### **Lyubov E. Parolina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Education Center.  
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

##### **Vadim V. Testov**

Candidate of Medical Sciences,  
Deputy Director for Reporting and Statistics.  
Phone: +7 (495) 681-15-15, ext. 1005.  
Email: testov.vadim@mail.ru

##### **Natalya P. Doktorova**

Candidate of Medical Sciences, Researcher of Tuberculosis Differential Diagnostics Department.  
Email: drndok@mail.ru

##### **Aleksandra V. Gordina**

Russian Research Institute of Health,  
Chief Specialist of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation.  
11, Dobrolyubova St.,  
Moscow, 127254.  
Email: gordina.al@gmail.com

# РИФАПЕКС

Антибиотик с высокой степенью эффективности и длительным действием<sup>4</sup>



- Высокая концентрация внутри клеток<sup>4</sup>
- Длительный период полувыведения<sup>4</sup>
- Бактерицидное действие<sup>1</sup>

**Патогенетический подход к профилактике туберкулеза<sup>3</sup>**  
**Рекомендован ВОЗ и РОФ для профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ и лечения латентной туберкулезной инфекции.<sup>1,2,3,4</sup>**

- Входит в режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза<sup>3,4</sup>
- Прием 2-3 раза в неделю<sup>1</sup>
- Формирует приверженность к терапии<sup>2,4</sup>
- Меньшая Гепатотоксичность<sup>2</sup>
- Рекомендуются с 12 лет<sup>1</sup>
- Уменьшает период профилактики<sup>5</sup>:  
 $[H]^* + [Rp]^* \times 30 \text{ д.} = [H]^* \times 270 \text{ д.}$

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Рифапекс, утвержденная МЗ РФ
2. Латентная туберкулезная инфекция. Рекомендации ВОЗ. 2018 г. В сравнении с МНН Рифампицин.
3. Рекомендации РОФ «Туберкулез у взрослых», 2022
4. По сравнению с рифампицином. Самойлова А. Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. «Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования» // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 12.-С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.
5. Swindells et al. One Month of Rifampentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis// the New England journal of Medicine.2019 Mar; 14:380(11):1001-1011.doi:10.1056

Реклама



**акрихин**

Люди заботятся о людях

ОБЪЕДИНЯТЬ  
ЛУЧШЕЕ —  
наша традиция



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда<sup>1</sup>.
- В состав включен витамин В<sub>6</sub><sup>1</sup>.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки<sup>2</sup>.
- Разрешен к применению у детей с 13 лет<sup>1</sup>.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951<sup>3</sup>.
- Российское производство<sup>1,4</sup>.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

<sup>1</sup>Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

<sup>2</sup>Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

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

<sup>4</sup>Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людах



## Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких

М. А. АЛЫМЕНКО<sup>1,4</sup>, Р. Ш. ВАЛИЕВ<sup>1</sup>, А. В. ПОЛОНИКОВ<sup>2</sup>, Т. Н. ГОЛУБЕВА<sup>3</sup>, А. П. ВАСИЛЕВСКАЯ<sup>1</sup>,  
Е. В. МИРОШНИК<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань, РФ

<sup>2</sup>НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, РФ

<sup>3</sup>ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» комитета здравоохранения Курской области, г. Курск, РФ

<sup>4</sup>Комитет здравоохранения Курской области, г. Курск, РФ

**Цель исследования:** исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D)) с риском развития туберкулеза легких.

**Материал и методы.** В рамках исследования использовалась гомогенная по этническому составу популяционная выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, общей численностью 1 081 индивид.

**Результаты.** Генотип *del/del* (D/D) *GSTM1* ассоциировался с повышенным риском развития туберкулеза, тогда как носительство генотипа *del/del* (D/D) *GSTT1* было ассоциировано с пониженным риском развития болезни. Полиморфизм 3435T>C *ABCB1* (генотип TC) ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких в рамках модели кодоминирования, а генотипы TT+TC в рамках модели доминирования.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, ферменты биотрансформации ксенобиотиков, аллельный полиморфизм генов, генетическая восприимчивость к туберкулезу легких

**Для цитирования:** Алыменко М. А., Валиев Р. Ш., Полоников А. В., Голубева Т. Н., Василевская А. П., Мирошник Е. В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 17–22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22>

## Association of Polymorphic Gene Variants of Xenobiotic Biotransformation Enzymes with Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis

M. A. ALYMENKO<sup>1,4</sup>, R. SH. VALIEV<sup>1</sup>, A. V. POLONIKOV<sup>2</sup>, T. N. GOLUBEVA<sup>3</sup>, A. P. VASILEVSKAYA<sup>1</sup>,  
E. V. MIROSHNIK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>3</sup>Regional Clinical TB Dispensary, Kursk, Russia

<sup>4</sup>Kursk Regional Health Committee, Kursk, Russia

**The objective:** to investigate the relationship of polymorphic variants of genes of xenobiotic biotransformation metabolism enzymes (*NAT2* (590G>A (rs1799930)), *CYP2E1* (9896C>G (rs2070676)), *ABCB1* (3435T>C (rs1045642)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D)) with the risk of pulmonary tuberculosis.

**Subjects and Methods.** Within the framework of this study, a population sample of unrelated 1081 individuals of Slavic nationalities (mainly Russians) living in the territory of Kursk Oblast was used.

**Results.** The *del/del* (D/D) *GSTM1* genotype was associated with an increased risk of developing tuberculosis, while carrying the *del/del* (D/D) *GSTT1* genotype was associated with a lower risk of developing the disease. Polymorphism 3435T>C *ABCB1* (TC genotype) was associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis in the codominization model, while TT+TC genotypes had the same association in the dominance model.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, xenobiotic biotransformation enzymes, gene allelic polymorphism, genetic susceptibility to pulmonary tuberculosis

**For citations:** Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Polonikov A. V., Golubeva T. N., Vasilevskaya A. P., Miroshnik E. V. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 17–22 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22>

Для корреспонденции:  
Алыменко Максим Алексеевич  
E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

Correspondence:  
Maksim A. Alymenko  
Email: maxim.alymenko@gmail.com

Открытие антигенов тканевой совместимости у человека HLA положило начало успешному развитию исследований по тканевой совместимости и распределению компонентов комплекса HLA в популяциях. В условиях экспедиций в ряде регионов России и странах постсоветского пространства проведены комплексные клинические, генетико-эпидемиологические и иммунологические исследования групп коренного населения с различной этнической принадлежностью и эпидемиологической ситуацией по туберкулезу [3]. Изучение распределения компонентов комплекса HLA среди здорового населения и у больных туберкулезом легких проведено в русской, татарской, узбекской, туркменской, молдавской, тувинской популяциях. Для каждой популяции обнаружены свои особенности в частотах встречаемости антигенов HLA и характерные для данной популяции ассоциации с восприимчивостью (или резистентностью) к туберкулезу легких [3].

С генетической точки зрения туберкулез, как и большинство инфекционных болезней, относится к мультифакторialным заболеваниям, возникающим в результате сложного взаимодействия большого числа генов с разнообразными факторами внешней среды. В связи с этим одни индивидуумы обладают эффективной врожденной устойчивостью к туберкулезной инфекции, тогда как другие подвержены развитию болезни при контакте с ее возбудителем [1, 5, 8].

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), как и все гены человека, характеризуются значительным полиморфизмом первичной нуклеотидной последовательности ДНК, которой определяются межиндивидуальные фенотипические различия в активности энзимов по обезвреживанию ксенобиотиков [9].

С позиции изучения вклада генотипа макроорганизма в развитие различных болезней, в том числе и туберкулеза, особую актуальность приобретает исследование системы генов метаболизма ксенобиотиков, поскольку ферментами этой системы осуществляется метаболизм не только большинства разнообразных по химической структуре экзогенных молекул, но и многочисленных эндогенных веществ, например медиаторов воспаления, маркером которых является и С-реактивный белок. Система ферментов метаболизма ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Предполагается, что различия в скорости деградации различных субстратов ферментами метаболизма могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний [4, 11].

Известно, что большинство бронхолегочных заболеваний в той или иной степени связаны с развитием окислительного стресса. Эффективной защитой от различных токсикантов внешней среды, поступающих с вдыхаемым воздухом, служит система биотрансформации ксенобиотиков при согласованном функционировании защитных механизмов. Глутатион S-трансферазы – семейство ферментов, участвующих в метаболизме большого числа электрофильных ксенобиотиков через конъюгацию с глутатионом, а также в метаболизме ряда эндогенных субстратов (гормонов, липидов, простагландинов, лейкотриенов) [6].

Многочисленные исследования генов системы метаболизма ксенобиотиков показали связь с различными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и атопические заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, в том числе и туберкулез [2]. В ряде научных работ полиморфизмы генов ФБК ассоциировались с риском развития панкреатита и гипертонической болезни [10, 12].

Глутатионопосредованная детоксификация принимает непосредственное участие в защите организма от оксидативного стресса, что оправдывает изучение полиморфизма генов глутатион S-трансфераз в патогенезе различных патологических состояний, в том числе и при туберкулезе [2].

Цель исследования: исследовать взаимосвязь полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма биотрансформации ксенобиотиков (*NAT2* (590G>A (*rs1799930*)), *CYP2E1* (9896C>G (*rs2070676*)), *ABCB1* (3435T>C (*rs1045642*)), *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D)) с восприимчивостью к заболеванию туберкулезом легких.

#### Материал и методы

В исследование включено 335 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 65 лет (212 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и 123 – с хронически текущим туберкулезом легких, получающих интенсивную фазу химиотерапии в ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Курск). Контрольную группу составили 746 человек, относительно здоровых, не имеющих хронических заболеваний. Критерием невключения в исследование явилось наличие у пациентов тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Среди 335 больных туберкулезом легких мужчин было 76,7% (257 чел.), женщин – 23,3% (78 чел.). Средний возраст пациентов составил 46,4 года.

Структура клинических форм туберкулеза легких была следующей:

инфильтративный – у 135 (40,3%) пациентов, диссеминированный – у 118 (35,2%), фиброзно-кавернозный – у 66 (19,7%), очаговый – у 16 (4,8%) пациентов. В 38,7% случаев туберкулезный процесс выявлен активно при периодических флюорографических обследованиях, а в 61,3% – при обращении к врачу с жалобами, как правило, респираторного характера.

В рамках данного исследования использовалась гомогенная по этническому составу выборка неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, которая включала пациентов с легочной формой туберкулеза ( $n = 335$ ). Для формирования контрольной группы в исследование включены данные генотипирования интересующих полиморфизмов у относительно здоровых добровольцев ( $n = 746$ ) из выполненного ранее исследования в Курском государственном медицинском университете [7]. Генотипирование пациентов с туберкулезом легких проводилось в иммунологической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетической части работы были отобраны полиморфные варианты генов ФБК, которые наиболее часто исследовались в мире в качестве ДНК-маркеров в рамках фармакогенетических исследований. При этом были отобраны наиболее функционально значимые полиморфные локусы, которые на фенотипическом

уровне характеризуются значительными межиндивидуальными различиями в активности или экспрессии ферментов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов Statistica 10.0 Neural Nets и MS Excel 2013.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Ассоциации аллелей и генотипов изученных ДНК-маркеров с восприимчивостью к туберкулезу легких оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности  $2 \times 2$  с расчетом критерия 2 ( $df = 1$ ) и отношения шансов (OR) с 95%-ными доверительными интервалами (CI).

## Результаты исследования

В исследуемой популяции проанализированы ассоциации аллельных вариантов генов ФБК с заболеванием туберкулезом легких (табл. 1). Установлено, что генотип *del/del (D/D) GSTM1* ассоциировался с наибольшей восприимчивостью к заболеванию туберкулезом легких, тогда как носительство генотипа *del/del (D/D) GSTT1* было ассоциировано с пониженной восприимчивостью к данному заболеванию. Выявленные ассоциации делеционных генотипов *GSTM1* (OR = 1,33, 95% CI 1,03-1,72) и *GSTT1* (OR = 0,60, 95% CI 0,4-0,87) с туберкулезом оставались статистически значимыми после коррекции по полу, возрасту и курению ( $p = 0,01$  для обоих генотипов).

В табл. 2 для полиморфизмов *NAT2* 590G>A (rs1799930), *CYP2E1* –1293G>C (rs3813867) и

**Таблица 1.** Влияние ассоциации генотипов ФБК на заболевание туберкулезом легких у жителей Курской области

**Table 1.** The impact of association of XBE genotypes on the development of pulmonary tuberculosis in residents of Kursk Oblast

| Ген    | Однонуклеотидный полиморфизм | Генотипы | Частоты генотипов, n (%)       |      |                              |      | Р-уровень | OR (95% CI) <sup>1</sup> |
|--------|------------------------------|----------|--------------------------------|------|------------------------------|------|-----------|--------------------------|
|        |                              |          | больные туберкулезом (n = 335) |      | контрольная группа (n = 746) |      |           |                          |
|        |                              |          | абс.                           | %    | абс.                         | %    |           |                          |
| GSTM1  | E/D                          | EE       | 149                            | 44,5 | 385                          | 51,6 | 0,03      | 1,00                     |
|        |                              | DD       | 186                            | 55,5 | 361                          | 48,4 |           | 1,33 (1,03-1,72)         |
| GSTT1  | E/D                          | EE       | 298                            | 89,0 | 616                          | 82,6 | 0,01      | 1,00                     |
|        |                              | DD       | 37                             | 11,0 | 130                          | 17,4 |           | 0,60 (0,4-0,87)          |
| NAT2   | 590G>A<br>(rs1799930)        | GG       | 158                            | 47,2 | 362                          | 48,5 | 0,18      | 1,00                     |
|        |                              | GA       | 158                            | 47,2 | 314                          | 42,1 |           | 1,23 (0,95-1,59)         |
|        |                              | AA       | 19                             | 5,7  | 70                           | 9,4  |           | 0,58 (0,34-0,98)         |
| CYP2E1 | 9896C>G<br>(rs2070676)       | CC       | 311                            | 92,8 | 703                          | 94,2 | 0,37      | 1,00                     |
|        |                              | CG       | 24                             | 7,2  | 42                           | 5,6  |           | 1,29 (0,77-2,17)         |
|        |                              | GG       | 0                              | 0,0  | 1                            | 0,1  |           | -                        |
| ABCB1  | 3435T>C<br>(rs1045642)       | TT       | 80                             | 23,9 | 223                          | 29,9 | 0,04      | 1,00                     |
|        |                              | TC       | 172                            | 51,3 | 364                          | 48,8 |           | 1,11 (0,86-1,43)         |
|        |                              | CC       | 83                             | 24,8 | 159                          | 21,3 |           | 1,22 (0,9-1,65)          |

**Примечание:** <sup>1</sup> – отношения шансов и 95%-ные доверительные интервалы для ассоциаций генотипов ФБК с риском развития легочного туберкулеза (кодоминантная модель)

**Таблица 2.** Влияние ассоциации генотипов ФБК на восприимчивость к туберкулезу легких у жителей Курской области в рамках модели доминирования

Table 2. The impact of association of XBE genotypes on susceptibility to pulmonary tuberculosis in residents of Kursk Oblast within the dominance model

| Ген   | Однонуклеотидный полиморфизм | Генотипы | Частоты генотипов, n (%)       |      |                    |      | Р-уровень | OR (95% CI) <sup>1</sup> |
|-------|------------------------------|----------|--------------------------------|------|--------------------|------|-----------|--------------------------|
|       |                              |          | больные туберкулезом (n = 335) |      | здоровые (n = 746) |      |           |                          |
|       |                              |          | абс.                           | %    | абс.               | %    |           |                          |
| ABCB1 | 3435T>C (rs1045642)          | TC       | 80                             | 23,9 | 364                | 48,8 | 0,04      | 1,36 (1,01-1,83)         |
|       |                              | TT+CC    | 255                            | 76,1 | 382                | 51,2 |           |                          |

Примечание: <sup>1</sup> – отношения шансов и 95%-ные доверительные интервалы для ассоциаций генотипов ФБК с риском развития легочного туберкулеза (доминантная модель)

ABCB1 3435T>C (rs1045642) представлены данные по ассоциациям генотипов в рамках тестирования кодоминантной генетической модели.

Как видно из табл. 1, указанные полиморфизмы не показали статистически значимых различий при тестировании кодоминантной модели, за исключением полиморфизма 3435T>C ABCB1 (генотип TC), который ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких (OR = 1,11, 95% CI 0,86-1,43;  $p = 0,04$ ).

Однако при тестировании других генетических моделей было выявлено, что отдельные полиморфизмы могут быть ассоциированы с восприимчивостью к туберкулезу легких (табл. 2). В частности, установлено, что полиморфизм 3435T>C гена ABCB1 был ассоциирован с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких в рамках модели доминирования (OR = 1,36, 95% CI 1,01-1,83,  $p = 0,04$ ).

Таким образом, одним из предполагаемых функциональных механизмов, лежащих в основе полученных ассоциаций генотипов, может быть участие белковых продуктов соответствующих генов в метаболизме эндогенных ксенобиотиков, в том числе многочисленных медиаторов воспалительных реакций, поскольку метаболизм ксенобиотиков через

глутатион-опосредованную детоксикацию играет важную роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков, в формировании резистентности к лекарственным препаратам и предотвращении поломок ДНК.

### Выводы

1. Наличие определенных генотипов ферментов метаболизма ксенобиотиков может оказывать существенное влияние на восприимчивость к развитию туберкулеза легких.

2. Проведенные исследования влияния ассоциации генотипов ФБК на вероятность развития туберкулеза легких у жителей Курской области показали, что генотип *del/del* (*D/D*) *GSTM1* ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких, тогда как носительство генотипа *del/del* (*D/D*) *GSTT1* ассоциировано с пониженной восприимчивостью к данной болезни.

3. Полиморфизм 3435T>C ABCB1 (генотип TC) ассоциировался с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких в рамках модели кодоминирования, а генотипы TT+TC – в рамках модели доминирования.

**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. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактическая медицина. – 2019. – № 3. – С. 26-29.
2. Брагина Е.Ю. Сравнительный анализ структуры наследственной компоненты подверженности к бронхиальной астме и туберкулезу по генам ферментов метаболизма ксенобиотиков: Дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.15. – Томск, 2005. – 140 с.
3. Гергерт В.Я., Валиев Р.Ш., Чуканова В.П., Поспелов Л.Е., Маленко А.Ф., Валиев Н.Р. Распределение антигенов комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в татарской популяции // Пробл. туб. – 2004. – № 8. – С. 45-46.
4. Землякова М.А., Кольдибекова Ю.В. Современные подходы к оценке нарушений метаболизма ксенобиотиков при поступлении в организм из внешней среды // Экология человека. – 2012. – Т. 8. – С. 8-13.

### REFERENCES

1. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2019, no. 3, pp. 26-29. (In Russ.)
2. Bragina E.Yu. *Sravnitelnyy analiz struktury nasledstvennoy komponenty podverzhennosti k bronkhialnoy astme i tuberkulezu po genam fermentov metabolizma ksenobiotikov*. Diss. kand. biol. nauk. [Comparative analysis of genetic predisposition structure to asthma and tuberculosis as per enzyme genes of xenobiotics metabolism. Cand. Diss.]. 03.00.15. Tomsk, 2005, 140 p.
3. Gergert V.Ya., Valiev R.Sh., Chukanova V.P., Pospelov L.E., Malenko A.F., Valiev N.R. Distribution of HLA complex of antigens in tuberculosis patients and those healthy in the tatar population. *Probl. Tub.*, 2004, no. 8, pp. 45-46. (In Russ.)
4. Zemlyakova M.A., Koldibekova Yu.V. Modern approaches to the assessment of metabolic disorders of xenobiotics when they enter the host from the external environment. *Ekologiya Cheloveka*, 2012, vol. 8, pp. 8-13. (In Russ.)

5. Коненков В. И., Смольникова М. В. Полиморфизм промоторных регионов генов IL4 и 10 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  у ВИЧ-инфицированных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 4. – С. 449-451.
6. Меньшикова Е. Б., Зеньков Н. К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 3 (109). – С. 174-179.
7. Полоников А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: Дисс. ... д-ра мед. наук: 03.00.15. – М., 2006. – 442 с.
8. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Кучер А. Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
9. Чурносоев М. И., Полякова И. С., Пахомов С. П., Орлова В. С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // Научные ведомости Белгородского университета. – 2011. – № 16. – С. 223-228.
10. Bushueva O. Yu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension // Research Results in Biomedicine. – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 447-456. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1.
11. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2012. – Vol. 44. – P. 257-265.
12. Samgina T. A. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis // Research Results in Biomedicine. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 143-148. Russian]. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4.
5. Konenkov V.I., Smolnikova M.V. Polymorphism of the promoter regions of the IL4 and 10 genes and tumor necrosis factor  $\alpha$  in HIV-infected people. *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2002, vol. 133, no. 4, pp. 449-451. (In Russ.)
6. Menshikova E.B., Zenkov N.K. Modern approaches to the analysis of oxidative stress, or how to measure the immeasurable. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2016, vol. 1, no. 3 (109), pp. 174-179. (In Russ.)
7. Polonikov A.V. Polimorfizm genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov i ikh kompleksnoye vliyaniye na predraspolozhennost k multifaktorialnym zabolevaniyam: Diss. dokt. med. nauk. [Polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzyme and their complex effect on predisposition to multifactorial diseases. Doct. Diss.]. 03.00.15. Moscow, 2006, 442 p.
8. Puzyrev V.P., Freydin M.B., Kucher A.N. *Geneticheskoye raznoobrazie narodonaseleniya i bolezni cheloveka*. [Genetic diversity of the population and human diseases]. Tomsk, Pechatnaya Manufaktura Publ., 2007, 320 p.
9. Churnosov M.I., Polyakova I.S., Pakhomov S.P., Orlova V.S. Molecular and genetic mechanisms of biotransformation of xenobiotics. *Nauchnyye Vedomosti Belgorodskogo Universiteta*, 2011, no. 16, pp. 223-228. (In Russ.)
10. Bushueva O.Yu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*, 2020, vol. 6, no. 4, pp. 447-456. doi: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1.
11. Danielle K., Pelkonen O., Ahokas T. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2012, vol. 44, pp. 257-265.
12. Samgina T.A. Influence of some risk factors and rs1799930 polymorphism of the NAT2-590 G>A gene on the development of chronic pancreatitis. *Research Results in Biomedicine*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. 143-148. (In Russ.) doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-4.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11.

##### **Алыменко Максим Алексеевич**

кандидат медицинских наук,  
 ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.  
 E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

##### **Валиев Равиль Шамилович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан.  
 E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

##### **Полоников Алексей Валерьевич**

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
 доктор медицинских наук, профессор,  
 директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии.  
 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
 E-mail: polonikov@rambler.ru

ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» комитета здравоохранения Курской области, 305511, Курская обл., Курский р-н, д. Щетинка.  
 Тел.: 8 (4712) 34-45-06.

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 11, Mushtari St. Kazan, 420012.

##### **Maksim A. Alymenko**

Candidate of Medical Sciences,  
 Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.  
 Email: maxim.alymenko@gmail.com

##### **Ravil Sh. Valiev**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
 Head of Phthysiology and Phthisiosurgery Department,  
 Chief Phthysilogist of Volga Federal District,  
 Honored Doctor of Russia and the Republic of Tatarstan.  
 Email: ravil.valiev@tatar.ru

##### **Aleksey V. Polonikov**

Kursk State Medical University,  
 Doctor of Medical Sciences,  
 Professor, Director of Research Institute  
 of Genetic and Molecular Epidemiology.  
 3, Karla Marksa St.,  
 Kursk, 305000.  
 Email: polonikov@rambler.ru

Regional Clinical TB Dispensary,  
 Kursk Regional Health Committee,  
 Village of Schetinka, Kursky Raion, Kursk Region, 305511.  
 Phone: +7 (4712) 34-45-06.

**Голубева Татьяна Николаевна**

заместитель главного врача по  
организационно-методической работе.  
E-mail: okptdomo@mail.ru

**Василевская Анна Павловна**

врач-фтизиатр.  
E-mail: lady-anna18@yandex.ru

**Мирошник Елена Викторовна**

Комитет здравоохранения Курской области,  
ведущий консультант управления организации и развития  
медицинской помощи.  
305000, г. Курск, Красная площадь, д. 6.  
Тел.: 8 (4712) 51-05-43.  
E-mail: M526846@yandex.ru

**Tatiana N. Golubeva**

Deputy Head Doctor  
on Reporting and Statistics.  
Email: okptdomo@mail.ru

**Anna P. Vasilevskaya**

Phthisiologist.  
Email: lady-anna18@yandex.ru

**Elena V. Miroshnik**

Kursk Regional Health Committee,  
Leading Consultant in the Department  
of Medical Care Organization and Development.  
6, Krasnaya Square, Kursk, 305000.  
Phone: +7 (4712) 51-05-43.  
Email: M526846@yandex.ru

Поступила 23.11.2021

Submitted as of 23.11.2021

3,000+  
сотрудников  
2001  
70+ год основания  
филиалов



Р-ФАРМ  
Инновационные  
технологии  
здоровья

Исследования  
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

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

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

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

[www.r-pharm.com](http://www.r-pharm.com)

# BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность  
в диагностике туберкулеза



Представительство  
компании BD в России:  
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1  
тел.: +7 (495) 956-79-37  
факс: +7 (495) 956-79-38  
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»  
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1  
тел.: +7 (495) 956-79-37  
факс: +7 (495) 956-79-38  
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»  
Департамент «Лабораторной диагностики  
и медицинской техники»  
тел.: +7 (831) 257-76-21  
факс: +7 (831) 257-76-20



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья



## Проблемы противотуберкулезной терапии у больных на гемодиализе

О. М. ГОРДЕЕВА, А. М. ТИХОНОВ, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ, Е. Е. ЛАРИОНОВА, Н. Л. КАРПИНА

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

**Цель исследования:** определить возможность назначения и безопасность применения различных противотуберкулезных препаратов и их комбинаций в рамках терапевтического или профилактического курса противотуберкулезной терапии (ПТТ) у больных в терминальной стадии хронической болезни почек (ТХБП), получающих заместительную терапию гемодиализом в условиях высокой распространенности штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью.

**Материалы и методы.** Под наблюдением в ФГБНУ «ЦНИИТ» находилось 42 больных, получающих заместительную терапию гемодиализом: с активным туберкулезом – 31 (73,8%) чел., с остаточными посттуберкулезными изменениями органов дыхания – 11 (26,2%) чел. За период наблюдения проведена оценка характера и степени тяжести нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

**Результаты.** У больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания преобладают лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя – 68,2%. Среди нежелательных явлений при приеме противотуберкулезных препаратов встречались: нарастание уремии – в 20,5% наблюдений, сердечно-сосудистые осложнения – в 17,9% и нейротоксические реакции – в 15,4%. Нарастание уремии при приеме противотуберкулезных препаратов у наблюдаемых больных встречалось достоверно чаще, чем гепатотоксические реакции ( $p = 0,02$ ). При лечении туберкулеза у больных ТХБП из-за нежелательных явлений требовалась отмена изониазида в 12,8% наблюдений и пирразинамида в 12,8% наблюдений, другие препараты реже. Индивидуализированный подбор ПТТ с учетом данных теста лекарственной чувствительности МБТ, противопоказаний, сопутствующих заболеваний позволил подобрать адекватную ПТТ больным ТХБП с туберкулезной инфекцией в 92,9% на срок более 6 мес.

**Ключевые слова:** противотуберкулезная терапия, гемодиализ, лекарственная устойчивость МБТ, нежелательные явления

**Для цитирования:** Гордеева О. М., Тихонов А. М., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Карпина Н. Л. Проблемы противотуберкулезной терапии у больных на гемодиализе // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 25-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-25-30>

## Problems of Anti-Tuberculosis Therapy in Patients on Hemodialysis

O. M. GORDEEVA, A. M. TIKHONOV, S. N. ANDREEVSKAYA, E. E. LARIONOVA, N. L. KARPINA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

**The objective:** to determine possibility of prescribing and safety of various anti-tuberculosis drugs and their combinations as part of a therapeutic or preventive course of anti-tuberculosis therapy (ATBT) in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) receiving hemodialysis replacement therapy in the settings with high prevalence of drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Subjects and Methods.** 42 patients receiving hemodialysis replacement therapy were followed-up by Central Tuberculosis Research Institute: of them, 31 (73.8%) had active tuberculosis and 11 (26.2%) had residual post-tuberculous changes in the respiratory organs. During the follow-up, the nature and severity of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs were assessed.

**Results.** In the patients with end-stage CKD suffering from respiratory tuberculosis, drug resistant strains prevailed – 68.2%. Some of adverse events developed when taking anti-tuberculosis drugs were as follows: deterioration of uremia in 20.5% of cases, cardiovascular complications – in 17.9%, and neurotoxic reactions – in 15.4%. Progression of uremia occurred more often in the followed-up patients taking anti-tuberculosis drugs versus hepatotoxic reactions ( $p = 0.02$ ). When treating tuberculosis patients with end-stage CKD, isoniazid was discontinued due to adverse events in 12.8% of cases and pyrazinamide in 12.8% of cases, other drugs were discontinued less frequently. Compilation of individual regimens of anti-tuberculosis drugs with the consideration of drug susceptibility testing results, contraindications, and concomitant diseases made it possible to provide an adequate anti-tuberculosis therapy for patients with end-stage CKD with tuberculosis infection in 92.9% of cases for a period of more than 6 months.

**Key words:** anti-tuberculosis therapy, hemodialysis, drug resistance of tuberculous mycobacteria, adverse events

**For citations:** Gordeeva O. M., Tikhonov A. M., Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Karpina N. L. Problems of anti-tuberculosis therapy in patients on hemodialysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 25-30 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-25-30>

Для корреспонденции:  
Гордеева Ольга Михайловна  
E-mail: o.gordeeva@ctri.ru

Correspondence:  
Olga M. Gordeeva  
Email: o.gordeeva@ctri.ru

Согласно отечественным и международным рекомендациям при наличии туберкулезной инфекции у больного в терминальной стадии хронической бо-

лезни почек (ТХБП), получающего заместительную терапию гемодиализом, необходимо назначение противотуберкулезных препаратов (ПТП) не толь-

ко в рамках лечебного курса при активном туберкулезе, но и в рамках химиопрофилактики туберкулеза у иммуносупрессивных больных, особенно среди кандидатов на трансплантацию почки [1, 6].

В течение последних 30 лет в научной литературе освещается проблема эффективности и безопасности противотуберкулезной терапии (ПТТ) у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Высокую частоту серьезных побочных реакций на препараты при ПТТ у данных пациентов ассоциируют с коморбидностью, сложным механизмом выведения лекарственных препаратов и их межлекарственными взаимодействиями [3, 9, 10, 11]. С 1986 г. ведется поиск оптимального дозирования и режима приема ПТП у больных на диализе [12]. Однако освещенные в литературе данные по ПТТ у больных на диализе сосредоточены на применении препаратов первого ряда, таких как изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид [4, 5, 7, 13].

Опубликованных исследований по безопасности и особенностям химиопрофилактики туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью у больных на гемодиализе мало. По дозированию лекарственных средств в целом у пациентов с ТХБП существует ряд рекомендаций, в том числе Renal Drug Hand book, где отражены возможные режимы дозирования таких препаратов, как фторхинолоны, карбапенемы, линезолид [2, 8].

Цель исследования: определить безопасность применения различных ПТП и их комбинаций в рамках терапевтического или профилактического курса ПТТ у больных ТХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом, в условиях высокой распространенности штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью.

#### Материалы и методы

Под наблюдением в ФГБНУ «ЦНИИТ» находилось 42 больных с ТХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом. Пациенты имели подтвержденный диагноз туберкулезной инфекции: активный туберкулез – 31 (73,8%) чел., остаточные посттуберкулезные изменения (ОПТИ) в органах дыхания – 11 (26,2%) чел. Гендерное распределение: 23/42 (54,8%) – женщины и 19/42 (45,2%) – мужчин. Возраст больных варьировал от 19 до 78 лет, медиана = 37,5 года. Все больные во время проведения ПТТ находились под наблюдением специалистов ФГБНУ «ЦНИИТ». Дозирование ПТП производили в соответствии с The Renal Drug Handbook [2].

Оценку тяжести нежелательных явлений (НЯ) на препараты осуществляли по международной пятибалльной шкале NCI CTCAE – National Cancer Institute Common terminology criteria for adverse events (Национальный институт рака США «Общие терминологические критерии побочных эффектов лечения»): [https://ctep.cancer](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

[gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

- степень 1 (легкая) – бессимптомный или транзитный дискомфорт, не требующий медицинского вмешательства; минимальные лабораторные изменения;
- степень 2 (умеренная) – наличие локальной симптоматики, ведущей к умеренному ограничению деятельности больного, превышение лабораторных показателей нормы от 3 до 5 раз;
- степень 3 (тяжелая) – клинически выраженные симптомы, заметно ограничивающие деятельность пациента, требующие корректирующей терапии и отмены ПТП;
- степень 4 (опасная для жизни) – крайне выраженная симптоматика с чрезмерным ограничением деятельности больного и изменения лабораторных показателей, что требует незамедлительной помощи и отмены ПТП;
- степень 5 – смерть больного.

При НЯ, не определенных лабораторными тестами, считалось, что оно наступило, если лечащий врач на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующий симптом и документировал его. Нейротоксические проявления в виде головокружения, головных болей, судорог, психотических расстройств, галлюцинаций, периферических полинейропатий, а также ототоксические (снижение слуха), офтальмологические, гипотиреоз (слабость, утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, нарушения сна, раздражительность) подтверждались при консультации пациентов специалистами соответствующего профиля (неврологом, оториноларингологом, офтальмологом, эндокринологом). В данном исследовании такие явления, как выраженная артериальная гипертензия, тахикардия (при сохранении синусового ритма), появление признаков ишемии миокарда, совпавшие с началом приема ПТП, были выделены в группу сердечно-сосудистых осложнений.

После установления факта развития НЯ проводились корректирующие мероприятия, которые включали симптоматическое лечение, зависящее от вида НЯ. Отмена ПТП проводилась в зависимости от установленной врачом степени НЯ. При легкой степени тяжести НЯ ПТП не отменялись, при умеренной – ПТП либо отменялись до улучшения состояния пациента и нормализации лабораторных показателей на фоне медикаментозной коррекции, либо ПТП не отменяли после консультации специалиста, после назначения коррекции учащался мониторинг состояния пациента. При развитии тяжелых и жизнеугрожающих НЯ происходила отмена всех ПТП.

Анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики. Значимость различий между группами для качественных признаков оценивалась по критерию P-value. Статистически значимыми считались раз-

личия при  $p < 0,05$ . Для статистической обработки результатов использовали программу GraphPad (GraphPad Software Inc., США).

### Результаты исследования

Среди больных с активным туберкулезом у 24/31 (77,4%) чел. диагноз был верифицирован этиологически, при этом тест лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ удалось провести у 22/31 (71%) чел. ЛЧ МБТ определена модифицированным методом пропорций в системе Bactec MGIT 960 (BD, США).

Из 22 пациентов с протестированной культурой МБТ у 7 (31,8%) чувствительность МБТ к ПТП была сохранена, лекарственная устойчивость МБТ была: к И (изониазиду) – у 4 (18,2%), к R, И – у 10 (45,5%), к R, И, Fq – у 1 (4,5%). Таким образом, у обследованных больных лекарственная устойчивость возбудителя достигала 68,2% (15/22).

Режим ПТТ у 22 пациентов назначали в соответствии с данными о ЛЧ МБТ. При отсутствии таковых данных у 9 чел. с активным туберкулезом и у 11 чел. с ОПТИ схема ПТТ была подобрана эмпирически. В большинстве случаев ввиду наличия ТХБП и связанных с ней противопоказаний стандартные схемы ПТТ были не применимы.

Комбинацию из 2 ПТП получали 9 больных с ОПТИ в рамках профилактического курса.

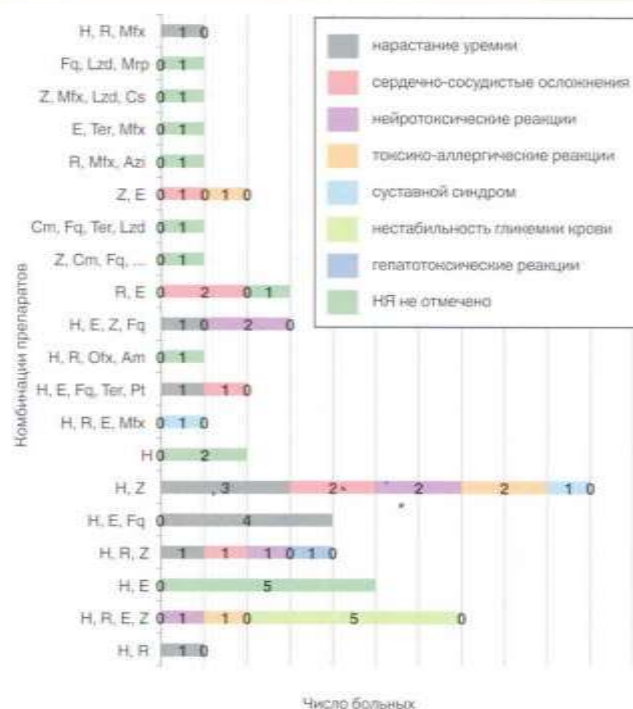
Среди 9 пациентов с активным туберкулезом легких без данных о ЛЧ МБТ (в том числе без бактериовыделения) только у 3 не удалось развернуть полноценную схему ПТТ в связи с сердечно-сосудистой патологией, а у 6 пациентов в схему вошли 3 препарата, сроки их лечения варьировали от 6 до 18 мес. Комбинацию из 4 ПТП использовали для лечения 15 больных, большинство из которых (9/15 чел.) получали лечение от 9 до 18 мес. Пятикомпонентную схему лечения получали 6 чел., 4 из них в течение 12–18 мес.

Не успели развернуть этиотропное лечение туберкулеза у 3 пациентов, которые умерли в течение нескольких дней от момента установления диагноза в связи с прогрессированием генерализованного туберкулезного процесса. Таким образом, лекарственная терапия туберкулеза была подобрана 39/42 (92,9%) пациентам.

При лечении 39 больных было использовано 20 вариантов схем ПТТ: все 4 препарата первого ряда (R, И, Z, E) принимали 5 пациентов, схему И, Н – 5, схему И, Z – 5, схему И, E, Fq – 4, схему R, E – 3, схему И, E, Z, Lfx – 2, другие 12 вариантов схем ПТП – по 1 пациенту, профилактический курс монотерапии изониазидом был проведен у 2 человек.

На рис. 1 представлены результаты встречаемости различных НЯ при применении ПТП у больных ТХБП.

За время применения ПТП у больных отмечались НЯ: дальнейшее нарастание явлений уремии, что повлекло изменения в режиме диализа



**Рис. 1.** Анализ характера НЯ у больных ТХБП на фоне применения различных комбинаций ПТП. В каждой из цветных линий обозначено число больных с данным видом НЯ на фоне применения указаний схемы терапии. Для обозначения противотуберкулезных препаратов использованы аббревиатуры: И – изониазид, R – рифампицин, Z – пирразинамид, E – этамбутол, Fq – фторхинолоны, Km – канамицин, Am – амикацин, Pt – протинамид, Cm – капреомин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Ofx – офлоксацин, Cs – циклосерин, Ter – теризидон, Pas – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Mpr – меропенем, Azi – азитромицин. Знаком 0 обозначено отсутствие больных в других группах НЯ (число 0).

**Fig. 1.** Analysis of the nature of AEs in patients with end-stage CKD against the background of treatment with various combinations of anti-tuberculosis drugs.

Each of the colored lines indicates the number of patients with a certain type of AE developed during the given treatment regimen. Abbreviations used to designate anti-tuberculosis drugs:

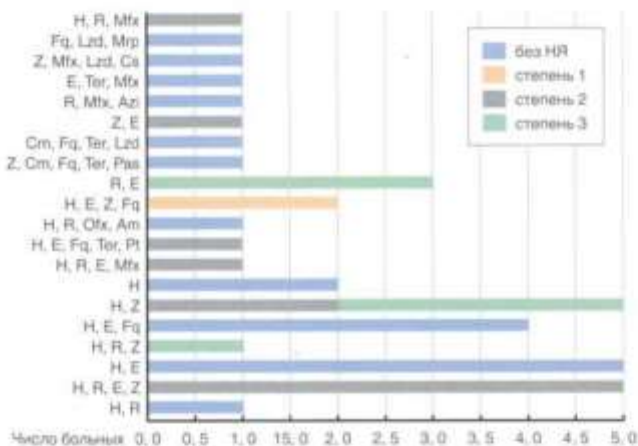
H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, Fq – fluoroquinolones, Km – kanamycin, Am – amikacin, Pt – prothionamide, Cm – capreomycin, Lfx – levofloxacin, Mfx – moxifloxacin, Ofx – ofloxacin, Cs – cycloserine, Ter – terizidone, Pas – aminosalicylic acid, Lzd – linezolid, Mpr – meropenem, Azi – azithromycin.

The sign 0 indicates the absence of patients in other groups of AE (0 number)

у 8/39 (20,5%) чел., сердечно-сосудистые осложнения – у 7/39 (17,9%) чел., нейротоксические реакции – у 6/39 (15,4%) чел., токсико-аллергические реакции – у 4/39 (10,3%) чел., суставной синдром – у 2/39 (5,1%) чел., появление нестабиль-

ности гликемии натощак – у 5/39 (12,8%) чел., гепатотоксические реакции – у 1 (2,6%) больного. При статистическом анализе выявлено, что нарастание уремии при приеме ПТП у наблюдаемых больных встречалось статистически значимо чаще, чем гепатотоксические реакции ( $p = 0,02$ ), различий по частоте встречаемости с другими НЯ не выявлено ( $p > 0,05$ ). Как видно из рис. 1, в связи с большим количеством схем ПТП на каждую приходилось лишь несколько наблюдений, в связи с чем невозможно было выделить какую-либо схему лечения как наиболее безопасную. При этом отмечено, что нестабильность показателя гликемии натощак была отмечена у всех больных, получавших ПТП только 1-го ряда, и не встречалась при других комбинациях препаратов. Также наблюдалась тенденция более редкого возникновения НЯ при применении препаратов только резервного ряда.

На рис. 2 изображены результаты анализа встречаемости степеней тяжести НЯ на фоне применения ПТП у больных ТХБП.



**Рис. 2.** Распределение данных теста ЛЧ МБТ у больных ТХБП с активным туберкулезом органов дыхания

**Fig. 2.** Distribution of DST results in patients with end-stage CKD and active pulmonary tuberculosis

Как видно из рис. 2, для большинства больных индивидуализированный подбор ПТП позволил достичь отсутствия НЯ или они были легкой степени.

НЯ 3-й степени выраженности были определены у 3 чел. во время приема комбинации R, E и у 3 чел. при применении H, Z, еще у 1 больного на фоне приема комбинации H, R, Z.

С учетом сложности лекарственных взаимодействий и большого числа примененных схем ПТП оценить, какой именно препарат вызвал те или иные реакции, было сложно, однако часто отмена в схеме лечения одного или нескольких препаратов значительно облегчала состояние пациента.

Среди 39 пациентов были отмены следующих препаратов (по одному или в составе схемы): изониазид – у 5 (12,8%) чел., пиразинамид – у 5 (12,8%) чел., рифампицин – у 4 (10,3%) чел., этамбутол – у 4 (10,3%) чел., ПАСК – у 2 (5,1%) чел., левофлоксацин – у 1 (2,6%), аминацин – у 1 (2,6%), циклосерин – у 1 (2,6%), протионамид – у 1 (2,6%). Статистической разницы по частоте отмен между препаратами не было ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

У больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания преобладают лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя – 68,2%. Среди НЯ при приеме ПТП встречались: нарастание явления уремии в 20,5% наблюдений, сердечно-сосудистые осложнения – в 17,9% и нейротоксические реакции – в 15,4%. Нарастание уремии при приеме ПТП у наблюдаемых больных встречалось статистически значимо чаще, чем гепатотоксические реакции ( $p = 0,02$ ). При лечении туберкулеза у больных ТХБП из-за НЯ требовалась отмена изониазида в 12,8% наблюдений и пиразинамида – в 12,8% наблюдений, другие препараты отменялись реже. Индивидуализированный подбор ПТП с учетом теста ЛЧ МБТ, противопоказаний, сопутствующих заболеваний позволил подобрать адекватную ПТП больным ТХБП с туберкулезной инфекцией в 92,9% на срок более 6 мес.

Таким образом результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что в лечении туберкулеза у больных ТХБП стандартные схемы в большинстве случаев не применимы и необходим индивидуальный подход в лечении больных данного контингента.

**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. Ватазин А. В., Готье С. В., Мойсюк Я. Г., Прокопенко Е. И., Сюткин В. Е., Томиллина Н. А. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой. – М., 2014. – 54 с.
2. Ashley C., Currie A. The Renal Drug Handbook. Third Edition. – UK Renal Pharmacy Group, 2004, 814 p.

### REFERENCES

1. Vatazin A.V., Gotye S.V., Moysyuk Ya.G., Prokopenko E.I., Syutkin V.E., Tomilina N.A. *Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike infektsionnykh oslozheniy u patsiyentov s transplantirovannoy pochkoy*. [Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of infectious complications in patients with a transplanted kidney]. Moscow, 2014, 54 p.
2. Ashley C., Currie A. The Renal Drug Handbook. Third Edition. UK Renal Pharmacy Group, 2004, 814 p.

3. Barra S., Jebali H., Khouja N., Khedher R., Ben Fatma L., Smaoui W., Krid M., Ben Hmida F., Rais L., Zouaghi M.K. Tuberculosis treatment in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transpl.* - 2017. - 32 (Supplement 3). - P. 363-378. doi:10.1093/ndt/gfx155.
4. Cisse M. M., Kabouss R. E., Kane Y., Seck, S. M., Lemrabort A. T., Faye M., Ka E. H. F., Diatta A., Niang A., Diouf B. Tuberculosis among Chronic Hemodialysis Patients: A Senegalese Single Center Experience // *Op. J. Nephrol.* - 2015. - № 5. - P. 117-122. DOI: 10.4236/ojneph.2015.54017.
5. Malone R. S., Fish D. N., Spiegel D. M., Childs J. M., Peloquin C. A. The Effect of Hemodialysis on Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, and Ethambutol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - 159 (5 Pt. 1). - P. 1580-1584. DOI: 10.1164/ajrccm.159.5.9810034.
6. Milburn H., Ashman N., Davies P., Doffman S., Drobniewski F., Khoo S., Ormerod P., Ostermann M., Snellson C. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease // *British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee Thorax*. - 2010. - Vol. 65, № 6. - P. 557-570.
7. Mitwalli A. 1991. Tuberculosis in patients on maintenance dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* - № 18. - P. 579-582.
8. Munar M. Y., Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease // *Am. Fam. Physician.* - 2007. - Vol. 15, № 75 (10). - P. 1487-1496.
9. Quantrill S. J., Woodhead M. A., Bell C. E., Hardy C. C., Hutchison A. J., Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure // *ERS Journal*. - 2002. - № 20. - P. 440-443. DOI: 10.1183/09031936.02.00298002.
10. Saito N., Yoshii Y., Kaneko Y., Nakashima A., Horikiri T., Saito Z., Watanabe S., Kinoshita A., Saito K., Kuwano K. Impact of renal function-based anti-tuberculosis drug dosage adjustment on efficacy and safety outcomes in pulmonary tuberculosis complicated with chronic kidney disease // *BMC Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 374. DOI: 10.1186/s12879-019-4010-7.
11. Sen N., Turunc T., Karatasli M., Sezer S., Demiroglu Y. Z., Eyuboglu O. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis in an endemic region of Turkey // *Transplantation Proceedings*. - 2008. - № 40. - P. 81-84.
12. Varughese A., Brater D. C., Benet L. Z., Lee C. S. Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1986. - Vol. 134, № 1. - P. 34-38. DOI: 10.1164/arrd.1986.134.1.34.
13. Vora A., Oswal V. Tuberculosis in chronic kidney disease // *J. Assoc. Physicians India*. - 2020. Vol. 68, № 2. - P. 11-14.
3. Barra S., Jebali H., Khouja N., Khedher R., Ben Fatma L., Smaoui W., Krid M., Ben Hmida F., Rais L., Zouaghi M.K. Tuberculosis treatment in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2017, no. 32 (Supplement 3), pp. 363-378. doi:10.1093/ndt/gfx155.
4. Cisse M.M., Kabouss R.E., Kane Y., Seck, S.M., Lemrabort A.T., Faye M., Ka E.H.F., Diatta A., Niang A., Diouf B. Tuberculosis among Chronic Hemodialysis Patients: A Senegalese Single Center Experience. *Op. J. Nephrol.*, 2015, no. 5, pp. 117-122. doi: 10.4236/ojneph.2015.54017.
5. Malone R.S., Fish D.N., Spiegel D.M., Childs J.M., Peloquin C.A. The Effect of Hemodialysis on Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, and Ethambutol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 159 (5 pt. 1), pp. 1580-1584. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9810034.
6. Milburn H., Ashman N., Davies P., Doffman S., Drobniewski F., Khoo S., Ormerod P., Ostermann M., Snellson C. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee Thorax*, 2010, vol. 65, no. 6, pp. 557-570.
7. Mitwalli A. 1991. Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, no. 18, pp. 579-582.
8. Munar M.Y., Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am. Fam. Physician.*, 2007, vol. 15, no. 75 (10), pp. 1487-1496.
9. Quantrill S.J., Woodhead M.A., Bell C.E., Hardy C.C., Hutchison A.J., Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *ERS Journal*, 2002, no. 20, pp. 440-443. doi: 10.1183/09031936.02.00298002.
10. Saito N., Yoshii Y., Kaneko Y., Nakashima A., Horikiri T., Saito Z., Watanabe S., Kinoshita A., Saito K., Kuwano K. Impact of renal function-based anti-tuberculosis drug dosage adjustment on efficacy and safety outcomes in pulmonary tuberculosis complicated with chronic kidney disease. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 374. doi: 10.1186/s12879-019-4010-7.
11. Sen N., Turunc T., Karatasli M., Sezer S., Demiroglu Y.Z., Eyuboglu O. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis in an endemic region of Turkey. *Transplantation Proceedings*, 2008, no. 40, pp. 81-84.
12. Varughese A., Brater D.C., Benet L.Z., Lee C.S. Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, vol. 134, no. 1, pp. 34-38. doi: 10.1164/arrd.1986.134.1.34.
13. Vora A., Oswal V. Tuberculosis in chronic kidney disease. *J. Assoc. Physicians India*, 2020, vol. 68, no. 2, pp. 11-14.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

##### **Гордеева Ольга Михайловна**

кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности  
 научного сотрудника, заведующая консультативным  
 отделением Центра диагностики и реабилитации  
 заболеваний органов дыхания.  
 Тел.: 8 (499) 785-90-26.  
 E-mail: o.gordeeva@ctri.ru

##### **Тихонов Алексей Михайлович**

врач-фтизиатр,  
 младший научный сотрудник отдела фтизиатрии.  
 E-mail: alex13ft@bk.ru

##### **Андреевская Софья Николаевна**

кандидат медицинских наук,  
 старший научный сотрудник отдела микробиологии.  
 E-mail: andsofia@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

##### **Olga M. Gordeeva**

Candidate of Medical Sciences,  
 Acting Researcher,  
 Head of Consulting Department of Center  
 for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases.  
 Phone: +7 (499) 785-90-26.  
 Email: o.gordeeva@ctri.ru

##### **Aleksey M. Tikhonov**

Phthisiologist, Junior Researcher  
 of Phthisiology Department.  
 Email: alex13ft@bk.ru

##### **Sophya N. Andreevskaya**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of  
 Microbiological Department.  
 Email: andsofia@mail.ru

**Ларионова Елена Евгеньевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник отдела микробиологии,  
заведующая лабораторией.  
E-mail: [larionova\\_lena@mail.ru](mailto:larionova_lena@mail.ru)

**Elena E. Larionova**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Microbiological Department,  
Head of Laboratory.  
Email: [larionova\\_lena@mail.ru](mailto:larionova_lena@mail.ru)

**Карпина Наталья Леонидовна**

доктор медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель  
директора, руководитель Центра диагностики и  
реабилитации заболеваний органов дыхания.  
E-mail: [n.karpina@ctri.ru](mailto:n.karpina@ctri.ru)

**Nataliya L. Karpina**

Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist,  
Deputy Director, Head of Center for Diagnosis  
and Rehabilitation of Respiratory Diseases.  
Email: [n.karpina@ctri.ru](mailto:n.karpina@ctri.ru)

Поступила 23.01.2022

Submitted as of 23.01.2022

# ФТИЗОАКТИВ

Изониазид + Пиридоксина гидрохлорид

## КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ ПРЕПАРАТ

Показания к применению: туберкулёз (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в т.ч. в составе комбинированной терапии)



**РЕКОМЕНДОВАНО  
ДЛЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗА  
У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

### Формы выпуска и режимы дозирования\*

| ТН, форма выпуска, фасовка | МНН, дозировка                             | Фаза лечения                                          | Максимальные дозы, мг | Кол-во таб/сутки |
|----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| Фтизоактив таблетки № 100  | Изониазид 100 мг<br>Пиридоксина г/х 5 мг   | Стартовая терапия в интенсивной фазе, детский возраст | 600-900 мг            | 3                |
| Фтизоактив таблетки № 100  | Изониазид 150 мг<br>Пиридоксина г/х 7,5 мг | Химиопрофилактика, интенсивная фаза, детский возраст  | 600-900 мг            | 2                |
| Фтизоактив таблетки № 100  | Изониазид 200 мг<br>Пиридоксина г/х 10 мг  | Химиопрофилактика                                     | 600-900 мг            | 2                |
| Фтизоактив таблетки № 100  | Изониазид 300 мг<br>Пиридоксина г/х 15 мг  | Стартовая терапия в интенсивной фазе, детский возраст | 600-900 мг            | 3                |
| Фтизоактив таблетки № 100  | Изониазид 300 мг<br>Пиридоксина г/х 60 мг  | Химиопрофилактика                                     | 600-900 мг            | 1                |

Приоритетным для химиопрофилактики туберкулёза является назначение комбинированных противотуберкулёзных препаратов\*\*

\* Инструкция по медицинскому применению.

\*\* Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. 2016 год



**ФАРМАСИНТЕЗ**

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей  
АО «Фармасинтез», 664040, Россия, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д.184, т: 8 800 100-15-50

[pharmasintez.com](http://pharmasintez.com)

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ  
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



## Коморбидный пациент фтизиатра, пульмонолога и кардиолога: в фокусе качество жизни

М. В. МОИСЕЕВА<sup>1</sup>, А. В. МОРДЫК<sup>1,2</sup>, Н. В. БАГИШЕВА<sup>1</sup>, И. А. ВИКТОРОВА<sup>1</sup>, С. А. РУДЕНКО<sup>3</sup>,  
С. В. СИТНИКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

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

<sup>3</sup>БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить степень влияния туберкулеза (ТБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) на качество жизни (КЖ) и необходимость коррекции каждого заболевания для улучшения показателей физического и психического компонентов КЖ.

**Материалы и методы.** В простое проспективное исследование включено 80 пациентов, мужчин – 53,9%, женщин – 46,1%, которые разделены на 3 группы: группа 1 – ХОБЛ ( $n = 35$ ), медиана возраста [Me (25,0; 75,0)] 56,0 (54,0; 60,0) года, группа 2 – ХОБЛ + ТБ ( $n = 25$ ), 58,0 (56,0; 59,0) года, группа 3 – ХОБЛ + ТБ + ХСН с сохраненной фракцией выброса ( $n = 20$ ), 60,0 (57,0; 64,0) года. КЖ оценивалось по опроснику SF-36. Статистически значимых различий в сравниваемых группах по степени тяжести ХОБЛ, формам ТБ не наблюдалось.

**Результаты.** Низкие показатели КЖ определялись в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН по всем шкалам, особенно по шкалам физического (30 баллов), социального функционирования (35 баллов) и общего здоровья (35 баллов). Через 3 мес. терапии, направленной на коррекцию всех патологических состояний, достигнута положительная динамика КЖ в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН по физическому и психическому индексам здоровья.

**Заключение.** КЖ у коморбидных пациентов определяется не только качеством и тяжестью отдельных нозологий, но и их количеством. Комплексная терапия позволяет улучшить общее субъективное состояние пациента, что способствует повышению приверженности к медикаментозной терапии, тем самым увеличивая шанс на выздоровление.

**Ключевые слова:** качество жизни, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Моисеева М. В., Мордык А. В., Багисева Н. В., Викторова И. А., Руденко С. А., Ситникова С. В. Коморбидный пациент фтизиатра, пульмонолога и кардиолога: в фокусе качество жизни // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 32-37. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-32-37>

## A Co-morbid Patient of a Phthisiologist, Pulmonologist and Cardiologist: Focus on Quality of Life

M. V. MOISEEVA<sup>1</sup>, A. V. MORDYK<sup>1,2</sup>, N. V. BAGISHEVA<sup>1</sup>, I. A. VIKTOROVA<sup>1</sup>, S. A. RUDENKO<sup>3</sup>, S. V. SITNIKOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Clinical TB Dispensary no. 4, Omsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to assess the impact of tuberculosis (TB), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) on the quality of life (QOL) and the need to manage each disease to improve the physical and mental components of QOL.

**Subjects and Methods.** A simple prospective study included 80 patients, men – 53.9%, women – 46.1% who were divided into 3 groups: Group 1 – COPD ( $n = 35$ ), median age [Me (25.0; 75.0)] 56.0 (54.0; 60.0) years old, Group 2 – COPD + TB ( $n = 25$ ), 58.0 (56.0; 59.0) years old, Group 3 – COPD + TB + CHF with preserved ejection fraction ( $n = 20$ ), 60.0 (57.0; 64.0) years old. QOL was assessed using the SF-36 questionnaire. There were no statistically significant differences between the compared groups in terms of COPD severity and TB forms.

**Results.** Low QOL indices were observed in TB + COPD + CHF Group assessed by all scores especially for physical (30 points) and social functioning (35 points) and general health (35 points). After 3 months of therapy aimed to manage all pathological conditions, a positive trend in QOL was achieved in TB + COPD + CHF Group in terms of physical and mental health scores.

**Conclusion.** QOL in co-morbid patients is determined not only by the quality and severity of individual nosologies but also by their number. Comprehensive therapy improves the general subjective state of the patient that helps to improve adherence to drug therapy thereby increasing the chance of recovery.

**Key words:** quality of life, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure

**For citations:** Moiseeva M. V., Mordyk A. V., Bagisheva N. V., Viktorova I. A., Rudenko S. A., Sitnikova S. V. A co-morbid patient of a phthisiologist, pulmonologist and cardiologist: focus on quality of life. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 32-37 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-32-37>

Для корреспонденции:  
Багисшева Наталья Викторовна  
E-mail: ppi100@mail.ru

Correspondence:  
Natalia V. Bagisheva  
Email: ppi100@mail.ru

В реалиях настоящего времени актуальна оценка качества жизни (КЖ) коморбидных пациентов с различным сочетанием сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии на фоне терапии [2]. Каждое из имеющихся у пациента состояний может привести к декомпенсации со стороны сердечно-легочного континуума, не является исключением и сочетание туберкулеза (ТБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 5]. Поэтому, несмотря на все имеющиеся возможности и успехи терапии ХСН, она остается высокостратным, инвалидизирующим и смертельным состоянием, для лечения которого требуются огромные человеческие и экономические ресурсы. Одной из целей лечения является улучшение КЖ вследствие увеличения возможностей физического функционирования [8-10]. Эффективное фармакологическое лечение способно замедлить или предотвратить прогрессирующее ухудшение сердечной недостаточности путем обратного развития ремоделирования левого желудочка [5, 6].

По представленным данным литературы, в частности результатам опросника SF-36 при ХСН, среди пациентов пожилого и старческого возраста наблюдаются значительные ограничения в повседневной жизнедеятельности из-за физического и эмоционального состояния здоровья. Данные литературы свидетельствуют, что показатели КЖ не коррелировали со стадией и функциональным классом ХСН, но отмечена статистически значимая взаимосвязь физического компонента здоровья и общего числа сопутствующих заболеваний ( $p = 0,02$ ) [1, 4, 7]. Психологический, а не физический компонент здоровья в большей мере оказался снижен из двух итоговых показателей КЖ опросника SF-36 при значительном ограничении физических возможностей респондентов [4, 7], поэтому изучение КЖ коморбидных пациентов с сочетанием ТБ + ХОБЛ + ХСН становится актуальным и может использоваться в качестве универсального совокупного критерия оценки эффективности комплексной терапии.

В настоящем исследовании из многообразия сердечно-сосудистых нозологий рассматривается ХСН. ХСН может развиваться вследствие прогрессирования различных заболеваний (не только сердечно-сосудистые, но и бронхолегочные, эндокринные и т. д.), что определяет необходимость лечения клинических проявлений ХСН одновременно с лечением основного заболевания. Наличие коморбидности или мультиморбидности при выявлении ХСН предполагает ухудшение состояния пациента как с позиции показателей физического, так и психического компонента КЖ [1-3].

Цель исследования: оценить степень влияния ТБ, ХОБЛ и ХСН на КЖ и необходимость

коррекции каждого заболевания для улучшения показателей физического и психического компонентов КЖ.

## Материалы и методы

В простое проспективное исследование для оценки КЖ включено 80 пациентов. Критерии включения: впервые выявленный туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью, ХОБЛ, ХСН, возраст от 18 и более, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: любое из перечисленных заболеваний в стадии декомпенсации, ВИЧ-инфекция. В зависимости от имеющихся нозологий пациенты разделены на 3 группы: группа ХОБЛ – пациенты с ХОБЛ ( $n = 35$ ), группа ХОБЛ + ТБ – пациенты с сочетанием ХОБЛ и ТБ ( $n = 25$ ), группа ХОБЛ + ТБ + ХСН – пациенты с сочетанием ХОБЛ, ТБ и ХСН с сохраненной фракцией выброса ( $n = 20$ ). Мужчин было 53,9%, женщин – 46,1%. КЖ оценивалось по опроснику SF-36 [1, 6], который включает 8 критериев: ОЗ – общее состояние здоровья, РФ – ролевое функционирование, СФ – социальное функционирование, ФФ – физическое состояние, ЭФ – эмоциональное состояние, Б – интенсивность боли, Ж – жизненная активность, ПЗ – самооценка психического здоровья. Медиана возраста [Me (25,0; 75,0)] в группе ХОБЛ 56,0 (54,0; 60,0) года, в группе ТБ + ХОБЛ – 58,0 (56,0; 59,0) года, в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН – 60,0 (57,0; 64,0) года.

В исследование включены пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. В группе ХОБЛ – среднетяжелая степень была у 23 (65,7%) пациентов, тяжелая – у 12 (34,3%) пациентов; в группе ТБ + ХОБЛ – у 18 (72%) и у 7 (28%) пациентов соответственно, в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН – у 16 (80%) и у 4 (20%) пациентов. При сравнении показателей в трех группах использовался Kruskal – Wallis test. По частоте среднетяжелой ХОБЛ  $H = 0,72$ ;  $p = 0,867$ , по частоте тяжелой ХОБЛ  $H = 0,47$ ;  $p = 0,925$ , то есть различия статистически незначимы. Все пациенты со среднетяжелой ХОБЛ получали длительнодействующие антихолинергетики, пациенты с тяжелой ХОБЛ – комбинированные бронхолитические препараты (длительнодействующие антихолинергетики + длительнодействующие 2 $\beta$ -агонисты).

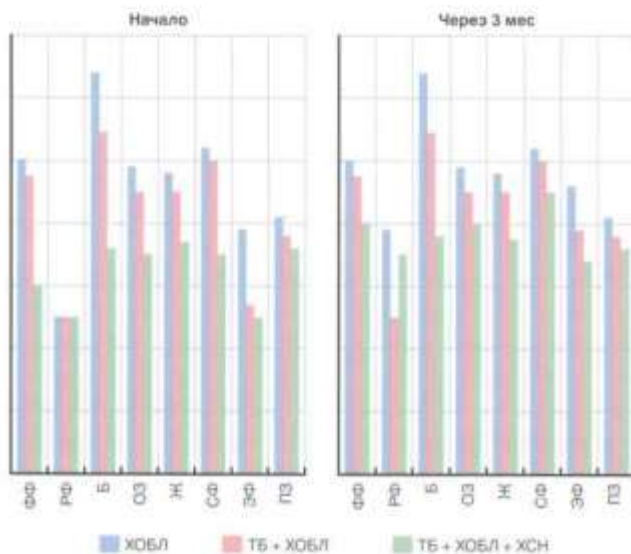
По формам туберкулеза наблюдаемые пациенты распределились следующим образом: инфильтративный туберкулез – у 89,5% в группе ТБ + ХОБЛ, у 80,0% – в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $\chi^2 = 0,05$ ;  $p = 0,825$ ), очаговый туберкулез у 5,3 и 10,0% ( $\chi^2 = 0,11$ ;  $p = 0,744$ ), диссеминированный туберкулез у 3,9 и 5,0% ( $\chi^2 = 0,38$ ;  $p = 0,537$ ), фиброзно-кавернозный туберкулез у 1,3 и 5,0% ( $\chi^2 = 1,76$ ;  $p = 0,185$ ).

Пациенты группы ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН получали лечение по I или III режиму химиотерапии, так как, согласно критериям включения, у всех был лекарственно-чувствительный туберкулез.

В группе ТБ + ХОБЛ + ХСН стадия I ХСН была у 8 (40%), стадия II – у 14 (60%) пациентов. В соответствии с клиническими рекомендациями для лечения ХСН в качестве комбинированной кардиопротективной терапии использовались бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина 2, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

### Результаты исследования

В группе ТБ + ХОБЛ + ХСН выявлены низкие показатели по всем шкалам КЖ, что связано с наличием у этих пациентов трех заболеваний, причем различных систем, связанных с жизнеобеспечением (сердечно-сосудистой и дыхательной), каждое из которых влияет на КЖ. Наиболее выраженное снижение КЖ было по шкалам: физического (30 баллов) и социального функционирования (35 баллов) и общего здоровья (35 баллов) в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН (рис. 1).



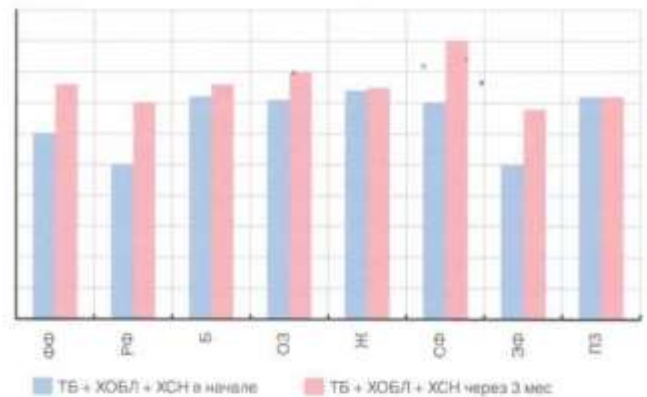
**Рис. 1.** Значения показателей КЖ пациентов из групп ХОБЛ, ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН в динамике на фоне лечения

**Fig. 1.** Changes in QOL parameters of patients from COPD, TB + COPD and TB + COPD + CHF Groups during treatment

Через 3 мес. на фоне медикаментозной терапии у пациентов отмечалось улучшение состояния по отдельным шкалам КЖ. Суммарно это нашло отражение в позитивных изменениях по шкалам социального функционирования и общего здоровья. На фоне медикаментозной терапии были достигнуты снижение показателей артериального давления, улучшение сердечной деятельности, что повлияло на физическое и психическое состояние пациентов

и было оценено пациентами как улучшение общего здоровья.

При внутригрупповом анализе КЖ за 3 мес. в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН статистически значимая положительная динамика получена по шкалам физического ( $Z = 4,545; p = 0,000$ ), ролевого ( $Z = 2,694; p = 0,007$ ), социального ( $Z = 5,086; p = 0,000$ ) и эмоционального ( $Z = 4,545; p = 0,000$ ) состояния, функционирования ( $Z = 2,222; p = 0,026$ ), общего здоровья (ОЗ) ( $Z = 5,442; p = 0,000$ ), психическому ( $Z = 5,232; p = 0,000$ ) и физическому ( $Z = 3,845; p = 0,000$ ) компоненту здоровья (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика показателей КЖ по шкале SF-36 за 3 мес. наблюдения в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН

**Fig. 2.** Changes in QOL parameters as per the SF-36 score for 3 months of follow-up in TB + COPD + CHF Group

За 3 мес. терапии пациенты с ТБ + ХОБЛ + ХСН отмечали не только улучшение физической активности, но и ролевого, социального и эмоционального функционирования, то есть пациенты стали более активны и адаптированы не только в физическом, но и в социальном плане.

Межгрупповые сравнения показали наличие статистически значимых различий именно относительно группы ТБ + ХОБЛ + ХСН (табл. 1 и 2).

Статистически значимые межгрупповые различия отчетливо прослеживаются в показателях в начале наблюдения относительно физического индекса здоровья между группами ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 5,203; p \leq 0,05$ ) и между группами ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 3,227; p \leq 0,05$ ), относительно психического индекса здоровья также между группами ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 3,797; p \leq 0,05$ ) и группами ХОБЛ + ТБ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 3,125; p \leq 0,05$ ).

Через 3 мес. межгрупповые различия в показателях физического и психического индекса здоровья сохраняются. По физическому индексу здоровья – между группами ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 6,852; p \leq 0,05$ ), а также группами ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 6,401; p \leq 0,05$ ). По психическому индексу здоровья – между ХОБЛ и

**Таблица 1.** Сравнительный анализ физического и психического индексов здоровья в группах наблюдения в начале терапии

**Table 1.** Comparative analysis of physical and mental health indices in the groups at the beginning of therapy

| Группы                      | Группа ХОБЛ                     | Группа ТБ + ХОБЛ | Группа ТБ + ХОБЛ + ХСН |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------|------------------------|
|                             | Н – критерий Крускала – Уоллеса |                  |                        |
| Физический индекс здоровья  |                                 |                  |                        |
| Группа ХОБЛ                 | -                               | 1,993            | 5,203*                 |
| Группа ТБ + ХОБЛ            | -                               | -                | 3,227*                 |
| Психический индекс здоровья |                                 |                  |                        |
| Группа ХОБЛ                 | -                               | 0,686            | 3,797*                 |
| Группа ТБ + ХОБЛ            | -                               | -                | 3,125*                 |

Примечание: Н – критерий Крускала – Уоллеса;  $p$  – уровень достоверности; \* –  $p \leq 0,05$

**Таблица 2.** Сравнительный анализ физического и психического индексов здоровья в группах наблюдения через 3 мес. терапии

**Table 2.** Comparative analysis of physical and mental health indices in the groups after 3 months of therapy

| Группа                      | Группа ХОБЛ                     | Группа ТБ + ХОБЛ | Группа ТБ + ХОБЛ + ХСН |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------|------------------------|
|                             | Н – критерий Крускала – Уоллеса |                  |                        |
| Физический индекс здоровья  |                                 |                  |                        |
| Группа ХОБЛ                 | -                               | 0,484            | 6,852*                 |
| Группа ТБ + ХОБЛ            | -                               | -                | 6,401*                 |
| Психический индекс здоровья |                                 |                  |                        |
| Группа ХОБЛ                 | -                               | 1,713            | 4,951*                 |
| Группа ТБ + ХОБЛ            | -                               | -                | 3,254*                 |

Примечание:  $p$  – уровень достоверности; \* –  $p \leq 0,05$

ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 4,951$ ;  $p \leq 0,05$ ) и группами ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН ( $N = 3,254$ ;  $p \leq 0,05$ ), несмотря на наличие терапии, пациенты с тремя нозологиями по состоянию КЖ не могли сравняться с другими, не имеющими столь значимых заболеваний.

Наиболее низкие совокупные показатели КЖ (физический индекс и психический индекс здо-

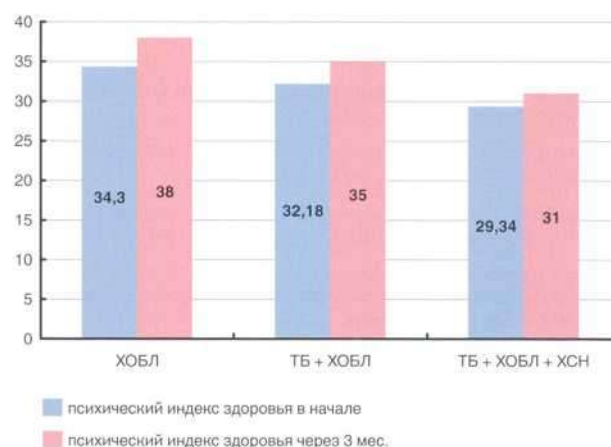
ровья) в начале исследования отмечались также в группе ТБ + ХОБЛ + ХСН, но на фоне терапии удалось достичь повышения и этих показателей (рис. 3 и 4).

Конечно, за 3 мес. терапии пациенты с тремя нозологиями не стали ощущать себя так же, как имеющие меньшее количество заболеваний, но и данная дина-



**Рис. 3.** Динамика физического индекса здоровья пациентов через 3 мес. в группах сравнения ХОБЛ, ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН

**Fig. 3.** Changes in the physical health indices of patients after 3 months in the compared Groups of COPD, TB + COPD and TB + COPD + CHF



**Рис. 4.** Динамика психического индекса здоровья пациентов через 3 мес. в группах сравнения ХОБЛ, ТБ + ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ + ХСН

**Fig. 4.** Changes in the mental health indices of patients after 3 months in the compared Groups of COPD, TB + COPD and TB + COPD + CHF

мика была достаточной, чтоб они ощутили улучшение как в физическом, так и психологическом плане, что и нашло свое отражение в показателях физического и психического индекса здоровья.

### Заключение

По нашему мнению, КЖ зависит не только от наличия конкретных заболеваний, но и от их количества. Показано, что пациенты с ТБ + ХОБЛ + ХСН, несмотря на проводимую терапию, не достигли таких же показателей КЖ, как при ХОБЛ или

ТБ + ХОБЛ, но положительная динамика по отдельным показателям КЖ позволяет говорить об улучшении общего самочувствия, несмотря на остающиеся проблемы со здоровьем. Улучшение КЖ способствует повышению комплаенса между врачом и пациентом и приверженности к лечению. Туберкулез в данном исследовании является единственной нозологией, которая может быть полностью излечена. Комплексный подход к ведению коморбидных пациентов с использованием наиболее рациональных схем медикаментозной терапии позволит улучшить их КЖ.

**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. Амирджанова В. Н., Горичев Д. В., Коршунов Н. И., Ребров А. П., Сороская В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
2. Багисева Н. В., Моисеева М. В., Викторова И. А., Мордык А. В., Мордык Д. И., Филипенко Г. В. Качество жизни как интегральный показатель эффективности терапии в фокусе пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом и артериальной гипертензией // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 37–45. doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-37-45.
3. Багисева Н. В., Мордык А. В., Викторова И. А., Трухан Д. И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 142–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-142-148>.
4. Захаров Е. П., Темникова Е. А. Качество жизни пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 14–15.
5. Лопатин Ю. М., Розано Д. М., Фрагасо Г., Лопашчук Г. Д., Сеферович П. М., Гудак Л. В., Винереану Д., Хамид М. А., Журден П., Пониковски П. Обоснование применения и выгода триметазидина, обусловленные влиянием на метаболизм в сердце, при сердечной недостаточности // International Journal of Cardiology. – 2016. – № 203. – Р. 909–915.
6. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. под ред. Ю. Л. Шевченко. – М., ОЛМАПРЕСС, 2007. – 313 с.
7. Темникова Е. А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшего возраста // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 81.
8. Bui A. L., Horwich T. B., Fonarow G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – № 8. – Р. 30–41.
9. ESC, Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Eur. Heart J. – 2012. – № 33. – Р. 1787–1847.
10. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M., Carnethon M., Dai S., De Simone G. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2010. – № 121. – Р. 46–215.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

**Моисеева Марина Викторовна**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры

### REFERENCES

1. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. Sf-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2008, no. 1, pp. 36–48. (In Russ.)
2. Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Viktorova I.A., Mordyk A.V., Mordyk D.I., Filipenko G.V. Quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis and in the presence of the arterial hypertension. *Meditsinsky Alyans*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 37–45. (In Russ.) doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-37-45.
3. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Trukhan D.I. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinsky Soviet*, 2021, no. 14, pp. 142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-142-148>.
4. Zakharov E.V., Temnikova E.A. Quality of life of senile patients with chronic heart failure. *Tyumenskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. 14–15. (In Russ.)
5. Lopatin Yu.M., Rosano Giuseppe M.K., Fragasso Gabriel, Lopashchuk Gari D., Seferovich Petar M., Goudac Louis Henricue V., Vinereanu Dragos, Hamid Magdi Abdel, Jourdain Patric, Ponikovsky Petr. Rationale for application, and benefits of trimetazidine in heart failure by its influence of myocardium metabolism. *International Journal of Cardiology*, 2016, no. 203, pp. 909–915. (In Russ.)
6. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine*. [Guidelines on life quality assessment in medicine]. 2nd ed., Yu.L. Shevchenko, eds., Moscow, OLMA PRESS Publ., 2007, 313 p.
7. Temnikova E.A. Chronic heart failure in older people. *Lechaschy Vrach*, 2013, no. 10, pp. 81. (In Russ.)
8. Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011, no. 8, pp. 30–41.
9. ESC, Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.*, 2012, no. 33, pp. 1787–1847.
10. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., Carnethon M., Dai S., De Simone G. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, no. 121, pp. 46–215.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Omsk State Medical University,  
12, Lenina St.,  
Omsk, 644099.

**Marina V. Moiseeva**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Polyclinic Therapy

поликлинической терапии и внутренних болезней.

E-mail: lisnyak80@mail.ru

ORCID 0000-0003-3458-9346

**Мордык Анна Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии,  
фтизиохирургии и инфекционных болезней.

E-mail: amordik@mail.ru

ORCID 0000-0001-6196-7256

**Багисева Наталья Викторовна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
поликлинической терапии и внутренних болезней.

E-mail: ppi100@mail.ru

ORCID 0000-0003-3668-1023

**Викторова Инна Анатольевна**

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой  
поликлинической терапии и внутренних болезней.

E-mail: vic-inna@mail.ru

ORCID 0000-0001-8728-2722

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный  
диспансер № 4»,  
644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а.

**Руденко Сергей Александрович**

кандидат медицинских наук, главный врач.

Тел.: 8 (3812) 95-68-20.

E-mail: tuberculez2008@mail.ru

ORCID 0000-0003-0983-2703

**Ситникова Светлана Владимировна**

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр,  
заместитель главного врача по медицинской части.

Тел.: 8 (3812) 95-68-29.

E-mail: tuberculez2008@mail.ru

ORCID 0000-0001-5071-8887

and Internal Diseases Department.

Email: lisnyak80@mail.ru

ORCID 0000-0003-3458-9346

**Anna V. Mordyk**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiology, Phthisiosurgery  
and Infectious Diseases Department.

Email: amordik@mail.ru

ORCID 0000-0001-6196-7256

**Natalia V. Bagisheva**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Polyclinic Therapy and Internal Diseases Department.

Email: ppi100@mail.ru

ORCID 0000-0003-3668-1023

**Inna A. Viktorova**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Head of Polyclinic Therapy and Internal Diseases Department.

Email: vic-inna@mail.ru

ORCID 0000-0001-8728-2722

Clinical TB Dispensary no. 4,  
8A, Khimikov St.,  
Omsk, 644050.

**Sergey A. Rudenko**

Candidate of Medical Sciences, Head Physician.

Phone: +7 (3812) 95-68-20.

Email: tuberculez2008@mail.ru

ORCID 0000-0003-0983-2703

**Svetlana V. Sitnikova**

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist,  
Deputy Chief Physician for Medical Activities.

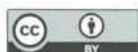
Phone: +7 (3812) 95-68-29.

Email: tuberculez2008@mail.ru

ORCID 0000-0001-5071-8887

Поступила 16.11.2021

Submitted as of 16.11.2021



## Туберкулезные менингиты у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов

Т. В. МЯКИШЕВА<sup>1</sup>, И. С. ЛАПШИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского», г. Калуга, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить эпидемиологические показатели по туберкулезному менингиту (ТМ) в Смоленской и Калужской областях в 2015-2020 гг.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 51 медицинской карты стационарного больного (форма № 003-у) пациентов с ТМ, лечившихся в Смоленской и Калужской областях, за 6-летний период (2015-2020 гг.).

**Результаты.** Доля ТМ достоверно коррелирует с распространенностью ВИЧ-инфекции в обоих регионах ( $r = 0,953$ ,  $p = 0,140$  и  $r = 0,978$ ,  $p = 0,095$  соответственно), это дает основание говорить, что ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития ТМ. ТМ чаще болеют мужчины (70,6%) работоспособного возраста (94,1%), неработающие (60,8%), в сочетании с туберкулезом легких (64,7%). Поздняя диагностика ТМ регистрируется в 1/3 случаев, пациентам не выполняется обязательный диагностический минимум обследования. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией ТМ чаще развивается у мужчин (90%) трудоспособного возраста (100%), не имеющих постоянной работы (80%), на фоне факторов риска (наркомания, гепатит С, пребывание в местах лишения свободы), при длительности ВИЧ-инфекции до 10 лет и рецидиве туберкулеза. Среди ВИЧ-положительных пациентов в 100% случаев регистрируются тяжелое состояние, генерализованные формы туберкулеза, включающие поражение легких со скудным бактериовыделением в мокроте.

**Ключевые слова:** эпидемическая ситуация, туберкулез, менингит, ВИЧ-инфекция

**Для цитирования:** Мякишева Т. В., Лапшина И. С. Туберкулезные менингиты у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 38-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-38-44>

## Tuberculosis Meningitis in HIV-Positive and HIV-Negative Patients

T. V. MYAKISHEVA<sup>1</sup>, I. S. LAPSHINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Kaluga State University Named after K. E. Tsiolkovski, Kaluga, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study the epidemiological rates of tuberculous meningitis (TM) in Smolensk and Kaluga Oblasts in 2015-2020.

**Subjects and Methods.** 51 medical files (Form no. 003-u) of patients with TM were analyzed, those patients were treated in in-patient settings in Smolensk and Kaluga Oblasts over a 6-year period (2015-2020).

**Results.** The proportion of TM significantly correlates with the prevalence of HIV in 2 Oblasts ( $r = 0.953$ ,  $p = 0.140$  and  $r = 0.978$ ,  $p = 0.095$ , respectively), which allows stating that HIV is the main risk factor for the development of TM. Tuberculous meningitis is more common in men (70.6%) of working age (94.1%), unemployed (60.8%), in combination with pulmonary tuberculosis (64.7%). Late diagnosis of TM is registered in 1/3 of cases; patients fail to undergo the mandatory minimum diagnostic examination. Among patients with HIV infection, TM more often develops in men (90%) of working age (100%), who do not have a regular job (80%), against the background of risk factors (drug addiction, hepatitis C, experience of incarceration), duration of HIV infection up to 10 years and recurrence of tuberculosis. Among HIV positive patients, a severe state, generalized forms of tuberculosis, including lung lesions with scanty bacterial discharge in sputum are registered in 100% of cases.

**Key words:** epidemiological situation, tuberculosis, meningitis, HIV infection

**For citations:** Myakisheva T.V., Lapshina I.S. Tuberculosis meningitis in HIV-positive and HIV-negative patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 38-44 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-38-44>

Для корреспонденции:

Мякишева Татьяна Владимировна  
E-mail: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)

Correspondence:

Tatiana V. Myakisheva  
Email: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)

К проблемам туберкулезного менингита (ТМ) относится поздняя диагностика и, как следствие, несвоевременно назначенное лечение, что ведет к неблагоприятным исходам в виде инвалидизации или смерти больных [9]. Проблему диагностики и лечения ТМ нельзя считать решенной и в наши дни при значительно возросшем арсенале диагностических и лечебных возможностей [3, 7]. Ситуация

осложняется постоянным увеличением распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [2, 5, 11].

Туберкулез, сочетающийся с ВИЧ-инфекцией (ТБ+ВИЧ-и), характеризуется высокой частотой возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), низкой долей успешного лечения в сравнении с моноинфекци-

онным процессом [4, 5, 10]. В Европейском регионе, по данным Всемирной организации здравоохранения, доля больных, успешно завершивших лечение туберкулеза, в 2018 г. составила 62% при сочетании ТБ+ВИЧ-и, а у больных туберкулезом – 76% [2, 12].

Эпидемиологическая характеристика ТМ в настоящее время освещена недостаточно. В Российской Федерации не ведется сбор статистических данных по этой форме туберкулеза. Только в работах некоторых авторов освещены вопросы эпидемиологии ТМ в различных регионах и в разные временные промежутки. Так, например, в Омской области ТМ в 2009 г. составлял 14,8% от всех случаев внегочного туберкулеза. С 2010 г. наблюдалось снижение доли пациентов с ТМ до 9,6%, а в 2012 г. количество взятых на учет больных с ТМ увеличилось почти в 2 раза (18,0% от всех пациентов с внегочными локализациями туберкулеза) [8].

Таким образом, социальная значимость заболевания, разнообразие симптомокомплексов современного ТМ, риск его поздней диагностики, необходимость изучения эпидемиологических аспектов сделали проведение настоящего исследования актуальным.

Цель исследования: изучить эпидемиологические показатели по ТМ в Смоленской и Калужской областях в 2015-2020 гг.

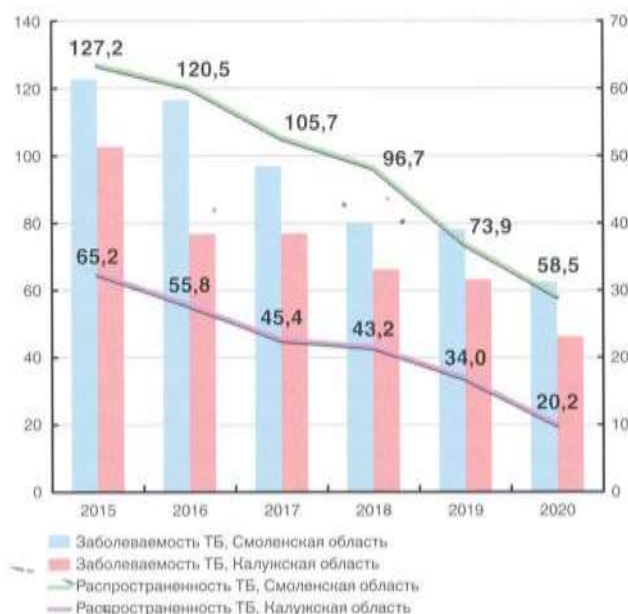
#### Материалы и методы

Проанализированы эпидемиологические показатели по заболеваемости, распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также коинфекции ТБ+ВИЧ-и за 6-летний период (2015-2020 гг.) в двух соседних регионах Центрального федерального округа – Смоленской и Калужской областях. Все результаты оценивали на основании данных статистических форм отчетности 8, 33 и 61 за 2015-2020 гг. Проведен анализ 51 медицинской карты стационарного больного (форма № 003-у) пациентов с ТМ за 2015-2020 гг., находившихся на лечении в областных противотуберкулезных учреждениях и Центрах СПИДа Смоленской и Калужской областей. В ходе анализа оценивали анамнез заболевания, социальный статус пациента, результаты общеклинических методов исследования, рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, микроскопии, посева и ПЦР-диагностики микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте и спинномозговой жидкости, тесты определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы R i386 3.2.2 с подсчетом средней, ошибки средней, доверительных интервалов, точного теста Фишера, корреляционно-регрессионного анализа (коэффициент Пирсона). Уровень наличия статистической значимости при сравнении данных принимали за величину менее 0,05.

#### Результаты исследования

Заболеваемость туберкулезом за 2015-2020 гг. в Смоленской области снизилась почти в 2 раза, в Калужской области – в 2,2 раза (рис. 1) и была статистически значимо ниже, чем в Смоленской области ( $M_1 = 36,02 \pm 3,80$ ;  $M_2 = 46,42 \pm 5,41$ ; ДИ<sub>1</sub> [24,67; 47,36]; ДИ<sub>2</sub> [30,19; 62,64],  $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Сравнение показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в Смоленской и Калужской областях, 2015-2020 гг., на 100 тыс. населения

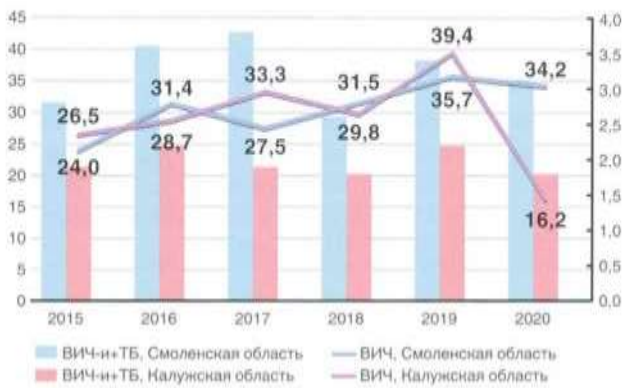
**Fig. 1.** Comparison of tuberculosis incidence and prevalence in Smolensk and Kaluga Oblasts, 2015-2020, per 100,000 population

Распространенность туберкулеза за указанный период в Смоленской и Калужской областях снизилась в 2,2 и 3,2 раза соответственно. При сравнении этого показателя установлено, что распространенность туберкулеза в Калужской области была значимо ниже ( $M_1 = 43,97 \pm 6,40$ ;  $M_2 = 97,08 \pm 11,60$ ; ДИ<sub>1</sub> [24,63; 63,30]; ДИ<sub>2</sub> [62,25; 131,91],  $p < 0,005$ ).

Таким образом, в течение изучаемого периода отмечается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Смоленской и Калужской областях, причем в Калужской – более быстрыми темпами.

В то же время в Смоленской и Калужской областях отмечался рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в течение 2015-2018 гг. с последующим небольшим снижением в течение 2019-2020 гг. Данные показатели в Калужской и Смоленской областях статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Заболеваемость ТБ+ВИЧ-и в Смоленской области за исследуемый период значительно не менялась, среднее ее значение составило 3,2 (с колебаниями от 2,6 до 3,8) на 100 тыс. населения. В Калужской области также отмечена фактическая стабилизация



**Рис. 2.** Сравнение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и заболеваемости коинфекцией ТБ+ВИЧ-и в Смоленской и Калужской областях, 2015-2020 гг., на 100 тыс. населения

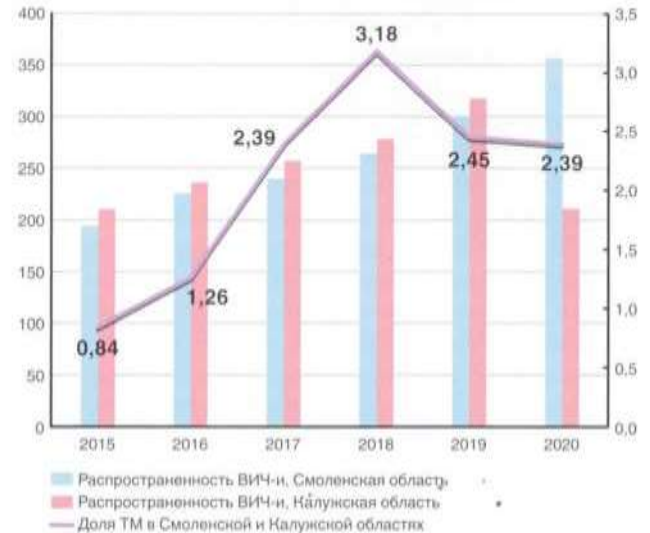
**Fig. 2.** Comparison of HIV and TB/HIV co-infection rates in Smolensk and Kaluga Oblasts, 2015-2020, per 100,000 population

данного показателя, среднее значение составило 2,0 (с колебаниями от 1,8 до 2,2) на 100 тыс. населения. Заболеваемость коинфекцией за последние 6 лет в Калужской области была достоверно ниже, чем в Смоленской ( $M_1 = 1,97 \pm 0,09$ ;  $M_2 = 3,22 \pm 0,210$ ; ДИ<sub>1</sub> [1,71; 2,23]; ДИ<sub>2</sub> [2,57; 3,86],  $p < 0,001$ ).

Распространенность ВИЧ-инфекции в Смоленской области неуклонно росла, прирост составил 83,7%, в Калужской области данный показатель также увеличивался, к 2019 г. достиг 300 на 100 тыс. населения и только в 2020 г. снизился (рис. 3). Распространенность ВИЧ-инфекции за последние 6 лет между областями достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязи ТМ с эпидемиологическими показателями. Установлена обратная значимая связь доли ТМ с заболеваемостью туберкулезом в Смоленской области ( $r = -0,828$ ;  $p = 0,049$ ). То есть при снижении заболеваемости туберкулезом увеличивается доля ТМ среди всех выявленных форм туберкулеза. При этом выявлена прямая статистически значимая связь между долей ТМ и распространенностью ВИЧ-инфекции в Смоленской ( $r = 0,953$ ;  $p = 0,140$ ) и Калужской ( $r = 0,978$ ;  $p = 0,095$ ) областях в 2015-2019 гг. Далее, в 2020 г., корреляция между этими показателями теряется. Таким образом, рост распространенности ВИЧ-инфекции в регионе влечет за собой увеличение доли ТМ среди всех форм туберкулеза. Следовательно, увеличение ТМ не имеет прямой связи с заболеваемостью туберкулезом. Именно ВИЧ-инфекция является значимым фактором риска развития туберкулеза, в том числе таких грозных его форм, как ТМ.

За 2015-2020 гг. в Смоленской и Калужской областях зарегистрирован 51 случай ТМ. Среди заболевших по половой принадлежности преобладали мужчины 70,6% (36 человек), женщины составили 29,4% (15 человек). Пациенты были в возрасте от



**Рис. 3.** Сравнение распространенности ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения и доли ТМ в Смоленской, Калужской областях в 2015-2020 гг. (левая вертикальная шкала – показатель на 100 тыс. населения; правая вертикальная шкала – доля (%) ТМ среди впервые выявленного туберкулеза. Горизонтальная шкала – годы)

**Fig. 3.** Comparison of HIV prevalence per 100,000 population and the proportion of TM in Smolensk and Kaluga Oblasts in 2015-2020 (left vertical scale – the rate per 100,000 population; right vertical scale – the proportion (%) of TM among new tuberculosis cases. Horizontal scale – years)

20 до 67 лет, средний возраст больных составил  $37,3 \pm 1,6$  года. Болели ТМ преимущественно люди работоспособного возраста – 48/51 (94,1%), 67,6% имели возраст до 45 лет. По социальному статусу пациенты распределились следующим образом: работающие – 39,2%, неработающие – 60,8%, из них трудоспособного возраста – 47,1%, пенсионеры – 6,0%, инвалиды – 3,9%, студенты 1,9%, мигранты – 1,9%. Большинство пациентов выявлено при обращении за медицинской помощью – 78,4%. Были переведены в туберкулезные отделения из следующих отделений: инфекционное – 23/51 (45,1%), пульмонологическое – 7/51 (13,7%), реанимационное – 6/51 (11,8%), хирургическое – 2/51 (3,9%), неврологическое – 1 (1,9%), травматологическое – 1 (1,9%) человек.

Жалобы и клинические проявления у пациентов были разнообразны: наиболее часто отмечалась головная боль – 40/51 (78,4%), повышение температуры тела – 33/51 (64,7%), тошнота в сочетании с рвотой – 21/51 (41,2%), менингеальные знаки – 18/51 (35,3%), поражение черепно-мозговых нервов – 6/51 (11,8%), рвота без тошноты – 3/51 (5,9%), нарушение сна и мышечная слабость – 1/51 (1,9%). В большинстве случаев преобладало подострое или постепенное начало ТМ – 35/51 (68,6%), однако у 16/51 (31,4%) было острое начало. Диагноз ТМ был установлен в раз-

личные сроки от начала заболевания. Переведены в противотуберкулезный диспансер в течение первых 2 нед. от начала заболевания 18/51 (35,3%) пациентов, в течение 3-4 нед. – 12/51 (23,5%), спустя месяц – 21/51 (41,2%) пациент. Это указывает на значительную частоту несвоевременной диагностики и отсутствие у врачей разных специальностей настороженности в отношении туберкулеза, в том числе ТМ. Тяжелое состояние при поступлении установлено у 13/51 (25,5%) больных с нарушением сознания в виде сопора и комы. Нарушение сознания не отмечалось у 38/51 (74,5%) пациентов. У 80,4% пациентов туберкулез выявлен впервые, рецидив отмечен у 19,6% человек, пациентов с хроническим течением туберкулеза не зарегистрировано.

Изолированный ТМ имел место у 17/51 (33,3%) человек, у 34/51 (66,7%) было сочетание ТМ с другими локализациями туберкулеза, из них поражение легких – у 33/51 (64,7%), туберкулез внутригрудных и периферических лимфатических узлов – у 3/51 (11,8%), туберкулезный спондилит – у 2/51 (3,9%), туберкулезный плеврит – у 2/51 (3,9%), туберкулез мочеполовой системы – у 1/51 (1,9%). Среди 33 пациентов с поражением легких диссеминированный туберкулез был у 78,8%, инфильтративный туберкулез – у 12,1%, очаговый – у 6,1%, казеозная пневмония – у 3,0%.

Всем пациентам с подозрением на туберкулез в инфекционных и соматических отделениях должна быть назначена консультация фтизиатра и проведен обязательный диагностический минимум, который включает, помимо общеклинических методов, трехкратное исследование мокроты на МБТ методом микроскопии с окраской по Цилю – Нильсену, рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При подозрении на туберкулез внегочной локализации дополнительно должно быть назначено исследование биологического материала (моча, ликвор, пунктат, гной, отделяемое свищей, выпот) из предполагаемого очага туберкулеза на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методами микроскопии и посева [10]. Однако исследование мокроты на КУМ проведено только у 16/51 (31,4%) пациентов, иммунодиагностика с помощью пробы с диаскинтестом – у 12/51 (23,5%) пациентов, рентгенологическое исследование органов грудной клетки – у 20/51 (39,2%), спинномозговая пункция – у 30/51 (58,8%) пациентов. При этом треть пациентов имели факторы высокого риска развития туберкулеза: 20/51 (39,2%) – ВИЧ-инфекцию, 14/51 (27,5%) – алкоголизм, 10/51 (19,6%) – наркоманию, 10/51 (19,6%) – гепатит С, 9/51 (17,6%) – освобождены из мест лишения свободы, 2/51 (3,9%) были лицами без определенного места жительства (БОМЖ).

Таким образом, в исследуемой группе установлено преобладание постепенного начала заболевания, разнообразие жалоб, полиморфизм клинической картины с наличием неврологической симптома-

тики, наличие факторов высокого риска заболевания туберкулезом, среди которых преобладала ВИЧ-инфекция, неполное и позднее обследование пациентов.

Установленная нами корреляция ТМ с распространенностью ВИЧ-инфекции дает основание утверждать, что ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития ТМ. В связи с этим все пациенты с ТМ были разделены на 2 группы. В I группу включен 31 (60,8%) ВИЧ-негативный пациент, во II группу – 20 (39,2%) ВИЧ-позитивных пациентов.

Распределение пациентов I группы по гендерному признаку было следующим: мужчин – 18/31 (58,1%); женщин – 13/31 (41,9%), средний возраст составил  $39,0 \pm 2,3$  года, трудоспособный возраст – у 28/31 (90,3%). Работающих было 15/31 (48,4%) человек, неработающих – 16/31 (51,6%). Из 16 неработающих пациентов было: 3/16 (18,8%) пенсионера, 1/16 (6,3%) студент, 1/16 (6,3%) мигрант, 2/16 (12,5%) пациента вели асоциальный образ жизни, алкоголем злоупотребляли 9/31 (29,0%) человек, 1/31 (3,2%) пациент освобожден из мест лишения свободы в течение последних 3 лет. Употребление наркотиков, наличие гепатита С, принадлежность к лицам БОМЖ не установлены.

Во II группе больных с ТМ на фоне ВИЧ-инфекции достоверно преобладали мужчины – 18/20 (90,0%), что, вероятно, связано с большей распространенностью поздних стадий ВИЧ-инфекции среди лиц мужского пола. Женщин было 2/20 (10,0%) ( $p_{1-2} = 0,0257$ ). Все пациенты II группы являлись лицами трудоспособного возраста от 24 до 44 лет (средний возраст  $36,2 \pm 1,5$  года) ( $p_{1-2} = 0,0257$ ), однако только 4/20 (20%) пациента работали, а 16/20 (80,0%) являлись неработающими трудоспособного возраста. Алкоголем злоупотребляли 5/20 (25,0%) человек, наркотики употребляли половина пациентов – 10/20 (50%), 2/20 (10,0%) человека принадлежали к лицам БОМЖ, 8/20 (40,0%) пациентов освобождены из мест лишения свободы в течение последних 3 лет. Также следует отметить, что половина пациентов – 10/20 (50,0%) – страдали гепатитом С. Таким образом, среди пациентов II группы вредные привычки и другие факторы риска заболевания туберкулезом встречались чаще, чем в I группе ( $p_{1-2} = 2,303 \times 10^{-9}$ ).

У всех пациентов с ВИЧ-инфекцией зарегистрирована генерализованная форма туберкулеза (туберкулез легких + ТМ), в отличие от I группы, где генерализованный туберкулез зарегистрирован значимо реже, только в 14/31 (45,2%) случаях ( $p_{1-2} = 3,025 \times 10^{-5}$ ). ТМ, как изолированное поражение, выявлено у 17/31 (54,8%) пациентов I группы. Легочное поражение у большинства пациентов обеих групп было представлено диссеминированным туберкулезом у 10/31 (32,3%) в I группе и у 16/20 (80,0%) во II ( $p_{1-2} = 0,0014$ ). Инфильтративный туберкулез установлен у 1/31 (3,2%) и у

3/20 (15,0%), очаговый туберкулез у 1/30 (3,2%) и у 1/20 (5,0%) соответственно, также у 1 пациента из I группы обнаружена казеозная пневмония, что составило 3,2%.

У большинства пациентов I группы диагноз туберкулеза был установлен впервые – 29/31 (93,5%), рецидив процесса обнаружен только у 2/31 (6,5%) пациентов. Во II группе диагноз туберкулеза значительно реже установлен впервые – 12/20 (60,0%) пациентов, рецидив процесса зарегистрирован у 8/20 (40,0%) пациентов ( $p_{1,2} = 0,0085$ ). Следует отметить, что 3/20 (15,0%) пациентам из II группы диагноз ВИЧ-инфекции был выставлен одновременно с туберкулезом. Также у 5/20 (25,0%) пациентов заражение туберкулезом произошло в течение года после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, у 10/20 (50,0%) пациентов туберкулез развился в первые 10 лет после постановки диагноза ВИЧ-инфекции и у 2/20 (10,0%) пациентов спустя 10 лет. Больные с положительным ВИЧ-статусом имели угнетение иммунитета: у 7/20 (35,0%) пациентов количество CD4-клеток колебалось от 6 до 320 кл/мкл (медиана 113 кл/мкл). Антиретровирусную терапию (АРТ) принимали только 4 (20,0%) пациента, из них в течение длительного времени 1 (5,0%) пациент, еще 2 (10,0%) пациентам АРТ была назначена уже в противотуберкулезном диспансере после установления диагноза, однако пациенты спустя месяц умерли, у них усилились жалобы (головная боль, лихорадка, слабость), что, скорее всего, связано с синдромом восстановления иммунной системы, а также с прогрессированием туберкулеза из-за несвоевременного выявления, что соответствует данным литературы [4, 5]. Остальные 16/20 (80,0%) пациентов отказались от АРТ или же встали на учет в СПИД-центр, но не наблюдались.

В обеих группах преобладало постепенное и подострое начало ТМ: в I группе 22/31 (70,9%) больных и 13/20 (65,0%) во II группе. Острое начало ТМ встречалось реже: – в I группе – у 9/31 (29,1%), во II группе – у 7/20 (35,0%) пациентов. Такая жалоба, как головная боль, часто встречалась в обеих группах: во II группе – у 17/20 (85,0%) больных, в I группе – у 23/31 (74,2%),  $p_{1,2} = 0,4928$ . Лихорадка имела место у 12/20 (60,0%) больных II группы и у 21/31 (67,7%) – I группы. Тошнота с рвотой в I группе встречалась у 15/31 (48,4%) человек, во II группе – у 6/20 (30,0%), менингеальные знаки в I группе – у 9/31 (29,0%), во II группе – у 6/20 (30,0%). Рвота без тошноты встречалась у 1 (3,2%) пациента из I группы и у 2 (10,0%) – из II. Поражение черепно-мозговых нервов установлено у 3/31 (9,7%) пациентов I группы и у 3/20 (15,0%) – II. Следует отметить, что только 1/31 (3,2%) пациент I группы поступил в тяжелом состоянии (сопор, кома), в то время как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (II группа) таких было достоверно больше – 12/20 (60,0%) ( $p_{1,2} = 0,8362e-06$ ).

Исследование мокроты на МБТ было проведено всем пациентам I группы (100%) и 18/20 (90,0%) II группы, 2 пациентам с ВИЧ-инфекцией диагноз туберкулеза был установлен посмертно. МБТ в мокроте найдены у 5/31 (16,1%) пациентов I группы и у 9/20 (45,0%) пациентов II группы, что значительно чаще ( $p_{1,2} = 0,0039$ ). В I группе МБТ обнаруживались чаще всего посевом на плотные питательные среды (ППС) – у 4/31 (12,9%) человек, посевом на жидкую питательную среду – у 3/31 (9,7%), люминесцентной микроскопией – у 3/31 (9,7%), ПЦР-исследованием мокроты МБТ – у 3/31 (9,7%) человек. Во II группе в большинстве случаев МБТ обнаруживались посевом на жидкую питательную среду – 6/20 (30,0%) ( $p_{1,2} = 0,0473$ ) и ПЦР-исследованием – 6/20 (30,0%) человек ( $p = 0,0473$ ), у 3/20 (15,0%) человек – люминесцентной микроскопией и реже посевом на ППС – 1/20 (5,0%). Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ обнаружена у 10/51 (19,6%) пациентов, из них у 4/31 (12,9%) пациентов I группы и у 6/20 (30,0%) пациентов II группы. Структура ЛУ была следующей. В I группе: полирезистентная ЛУ – 1/4 (25,0%) человек, МЛУ – 3/4 (75,0%) человека; во II группе: полирезистентная ЛУ – 2/6 (33,3%) человека, МЛУ – 2/6 (33,3%) человека ( $p = 0,5238$ ), ШЛУ – 2/6 (33,3%) человека.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проведено всем пациентам I группы и 18/20 (90,0%) – II группы. Изменения в легких обнаружены у 33/51 (64,7%) пациентов. Компьютерная томография головного мозга в целом была проведена у 25/51 (49,0%) пациентов: в I группе – у 20/31 (64,5%) пациентов, во II группе – у 5/20 (25,0%), при этом у всех ВИЧ-позитивных пациентов обнаружена умеренная наружная и внутренняя гидроцефалия ( $p_{1,2} = 1,882e-05$ ).

Иммунологическая проба с диаскинтестом проведена у 8 (25,8%) пациентов I группы, положительный результат был у 6/8 (75%); у 4 человек – слабо выраженная реакция, у 1 – умеренно выраженная, у 1 – гиперергическая. Во II группе проба с диаскинтестом была проведена у 4 (20%) пациентов, у всех результат был отрицательным. Это связано с иммуносупрессией у данных пациентов и свидетельствует о необходимости применения, особенно у ВИЧ-позитивных пациентов, более чувствительных в данной ситуации методов, например T-SPOT.TB [1, 6].

Спинномозговая пункция для уточнения диагноза ТМ выполнена 30/51 (58,8%) больным: в I группе – 22/31 (70,9%), во II группе – 8/20 (40,0%) пациентам ( $p_{1,2} = 0,0421$ ). По составу спинномозговая жидкость показала следующие результаты: реакция Панди положительная у 8/8 (100%) пациентов в группе ВИЧ-позитивных пациентов, в I группе – у 21/22 (95,5%), у 1/22 (4,5%) пациента – отрицательная. Повышение уровня белка в ликворе отмечалось в I группе у 13/22 (59,1%) пациентов, у пациентов с ВИЧ-инфекцией белок был в норме

в 100% случаев ( $p_{1,2} = 0,0044$ ). Цитоз до 100 клеток отмечался у 9/22 (40,9%) пациентов в I группе, у больных с ВИЧ-инфекцией в 100% случаев (медиана 20,4 клетки) ( $p_{1,2} = 0,0041$ ). В I группе цитоз 101-400 клеток у 11/22 (50,0%) человек, более 400 клеток у 2/22 (9,1%) человек.

Лимфоцитарный характер жидкости отмечался в I группе у 13/22 (59,1%) больных, а во II группе – у 3/8 (37,5%); с преобладанием нейтрофилов в I группе у 4/22 (18,2%) пациентов, смешанный характер ликвора (лимфоцитарно-нейтрофильный) наблюдался у 3/22 (13,6%) пациентов I группы и у 2/8 (25,0%) – II группы. У остальных пациентов подсчет клеток был невозможен из-за низкого их содержания: 2/22 (9,1%) в I группе и 3/8 (37,5%) во II группе. Таким образом, при возможности подсчета и анализа клеток в ликворе у ВИЧ-позитивных пациентов чаще преобладали лимфоциты, но различия незначимы. Снижение уровня глюкозы отмечалось у 6/22 (27,3%) пациентов I группы и у 5/8 (62,5%) пациентов II группы ( $p_{1,2} = 0,1044$ ). Снижение содержания хлоридов в ликворе отмечалось у 3/22 (13,6%) пациентов I группы и у 4/8 (50,0%) пациентов II группы ( $p_{1,2} = 0,0596$ ).

Среди пациентов I группы возбудитель туберкулеза был идентифицирован в ликворе у 14/22 (63,6%), а во II группе реже – у 4/8 (50,0%) ( $p_{1,2} = 0,6779$ ). Исследование ликвора на ДНК микобактерий проведено всем пациентам, которым была сделана спинномозговая пункция. ДНК МБТ в ликворе обнаружены у 13/30 (43,3%) пациентов: у 9/22 (40,9%) – I группы и у 4/8 (50,0%) – II группы ( $p_{1,2} = 0,6976$ ). Среди пациентов I группы МБТ в ликворе обнаружены методом люминесцентной микроскопии у 2/22 (9,1%), среди II группы чаще – у 3/8 (37,5%) ( $p_{1,2} = 0,1020$ ). Кроме того, только в I группе МБТ идентифицированы в ликворе методом посева на жидкую питательную среду у 3/22 (13,6%) человек и посевом на ППС – у 1/22 (4,5%) человека.

Летальный исход среди пациентов I группы имел место у 2/31 (6,5%) пациентов, средний койко-день для I группы составил  $101,06 \pm 12,40$  дня. Среди пациентов II группы летальный исход был достоверно

чаще – у 14/20 (70,0%) пациентов ( $p_{1,2} = 2,58e-06$ ), причем 5/20 (25,0%) пациентов умерли еще до начала противотуберкулезной химиотерапии, а у 1/20 (5,0%) диагноз туберкулеза установлен только при вскрытии. Пациенты II группы провели в стационаре в среднем  $37,6 \pm 11,4$  койко-дня, что значительно меньше, чем в I группе ( $p_{1,2} = 0,0015$ ). У всех умерших пациентов диагноз туберкулеза, в том числе ТМ, подтвержден при вскрытии.

## Выводы

1. Несмотря на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Смоленской и Калужской областях, доля ТМ среди всех форм туберкулеза ежегодно увеличивалась в 2015-2019 гг. с небольшим снижением в 2020 г. Доля ТМ значимо увеличивается на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в Смоленской области ( $r = -0,828$ ;  $p = 0,059$ ) и значимо коррелирует с распространенностью ВИЧ-инфекции в двух изученных регионах ( $r = 0,953$ ;  $p = 0,140$  и  $r = 0,978$ ;  $p = 0,095$  соответственно), что дает основание считать ВИЧ-инфекцию основным фактором риска развития ТМ.

2. ТМ чаще болеют мужчины (70,6%) работоспособного возраста (94,1%), неработающие (60,8%). Изолированный ТМ встречается редко, чаще сочетается с другими локализациями туберкулезного процесса (66,7%), преимущественно в легких (64,7%). Поздняя диагностика ТМ регистрируется в 2/3 случаев, что связано с невыполнением обязательного диагностического минимума обследования.

3. У пациентов с ВИЧ-инфекцией ТМ чаще развивается у мужчин (90%) трудоспособного возраста (100%), не имеющих постоянной работы (80%), на фоне факторов риска (наркомания, гепатит С, пребывание в местах лишения свободы), продолжительности ВИЧ-инфекции до 10 лет и рецидива туберкулеза. Среди ВИЧ-позитивных пациентов в 100% случаев регистрируются тяжелое состояние при ТМ, генерализованные формы туберкулеза в сочетании с туберкулезом легких с наличием скудного бактериовыделения, нередко с летальным исходом ( $p < 0,01$ ).

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Кузнецова А. Н., Гладунова Е. П., Калашникова Е. В. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 4. – С. 395–402.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7–16.

## REFERENCES

1. Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N., Gladunova E.P., Kalashnikova E.V. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 4, pp. 395–402. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7–16. (In Russ.)

3. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
4. Корж Е. В., Подчос Н. А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10.
5. Корж Е. В., Тлустова Т. В. Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пробл. здоровья и экологии. – 2014. – Т. 39, № 1. – С. 63-67.
6. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальчук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
7. Мишина А. В., Мишин В. Ю., Собкин А. Л., Осадчая О. А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 68-70.
8. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Ситникова С. В., Русанова Н. Н. Заболеваемость туберкулезным менингитом в Омской области за 5 лет // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 9-12.
9. Покровский В. И., Литвинов В. И., Ловачева О. В., Лазарева О. Л. Туберкулезный менингит. – М., 2005. – 243 с.
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/70340750/>.
11. Цыбикова Э. Б., Пунга В. В., Русакова Л. И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в России: статистика и взаимосвязи // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 9-17.
12. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
3. 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.
4. Korzh E.V., Podchos N.A. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 5-10. (In Russ.)
5. Korzh E.V., Tlustova T.V. Impact of antiretroviral therapy on the treatment of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected patients. *Probl. Zdorovya i Ekologii*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 63-67. (In Russ.)
6. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
7. Mishina A.V., Mishin V.Yu., Sobkin A.L., Osadchaya O.A. Disseminated and generalized pulmonary tuberculosis and opportunistic diseases in patients at the advanced stages of HIV infection with immunosuppression. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 68-70. (In Russ.)
8. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Rusanova N.N. The incidence of tuberculosis meningitis in Omsk Oblast over 5 years. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii*, 2015, vol. 20, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
9. Pokrovskiy V.I., Litvinov V.I., Lovacheva O.V., Lazareva O.L. *Tuberkulezny meningit*. [Tuberculous meningitis]. Moscow, 2005, 243 p.
10. Edict no. 932n as of 15.11.12 by the Russian MoH On Approval of Procedure for Medical Care Provision to Tuberculosis Patients (with amendments and supplements). (In Russ.) Available: <https://base.garant.ru/70340750/>.
11. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 9-17. (In Russ.)
12. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

##### Мякишева Татьяна Владимировна

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии,  
214036, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 38.  
Тел.: 8 (4812) 27-18-09.  
E-mail: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-2124-3003](https://orcid.org/0000-0003-2124-3003)  
SPIN-kod: 3001-6222

##### Лапшина Ирина Сергеевна

ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского»,  
доцент кафедры внутренних болезней медицинского института,  
248003, г. Калуга, ул. М. Горького, д. 85.  
E-mail: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-1025-4592](https://orcid.org/0000-0003-1025-4592)  
SPIN-kod: 2781-0857

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

##### Tatiana V. Myakisheva

Smolensk State Medical University,  
Head of Phthisiopulmonology Department,  
38, Krupskoy St.,  
Smolensk, 214036.  
Phone: +7 (4812) 27-18-09.  
Email: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-2124-3003](https://orcid.org/0000-0003-2124-3003)  
SPIN-code: 3001-6222

##### Irina S. Lapshina

Kaluga State University Named after K.E. Tsiolkovski,  
Associate Professor of Internal Medicine Department  
of Medical Institute,  
85, Gorkogo St.,  
Kaluga, 248003.  
Email: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-1025-4592](https://orcid.org/0000-0003-1025-4592)  
SPIN-code: 2781-0857

Поступила 21.11.2021

Submitted as of 21.11.2021

# ЭФФЕКТИВЕН ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ<sup>1</sup>



Ингарон® - интерферон гамма человеческий рекомбинантный, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения (100 000 ME, 500 000 ME)

- Препарат может применяться в сочетании с противотуберкулёзной специфической химиотерапией.
- В процессе иммунокоррекции рекомендуется проведение оценки показателей гуморального и клеточного иммунитета.
- До начала терапии рекомендовано определение индивидуальной чувствительности к интерферону гамма.
- Применение при сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ показано при показателях иммунной системы CD4+ не менее 350кл/мкл.

ООО "НПП "Фармаклон" | +7 (495) 120-12-47



1. X.F. Gao, Z.-W. Yang, J. Li. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2011;15:e594-e600.

Утвержденная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ингарон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинко-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулеза. Эпидемиология и инфекционные болезни.

2017;22(6):276-280. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-6-276-280>. SL Plavinskiy et al. Economic Effectiveness Of Interferon Gamma In The Treatment Of Tuberculosis. RJPBCS. 2018;9(6):1380-1385.

Yola A, et al. Immune-based therapy using gamma interferon ingaron in the treatment of HIV/AIDS patients with active pulmonary tuberculosis (PTB) not previously highly active antiretroviral therapy (HAART). Retrovirology 2006; 3(Suppl 1):S38 doi:10.1186/1742-4690-3-S1-S38

Dawson R, Condos R, Tse D, Huie ML, Ress S, et al. Immunomodulation with Recombinant Interferon-c1b in Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE. 2009;4(9):e6984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006984>

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



## Возможности патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19

Л. А. ШОВКУН<sup>1</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>2,3</sup>, Е. Д. КАМПОС<sup>4</sup>, Н. Ю. НИКОЛЕНКО<sup>4</sup>, И. Ф. ШЛЫК<sup>4</sup>, А. М. САРЫЧЕВ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. Н. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

<sup>4</sup>ТБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗ, Москва, РФ

<sup>5</sup>Моноинфекционный госпиталь МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье»» г. Ростов-на-Дону, РФ

**РЕЗЮМЕ** Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при назначении препарата Ремаксол.

**Материалы и методы:** обследовано 105 пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с поражением легочной ткани от 25 до 50% (КТ-2), которые были разделены на 2 группы (основная и группа сравнения). Все пациенты получали стандартное лечение, пациенты основной группы (55 человек) дополнительно получали Ремаксол внутривенно по 200,0 мл № 10 ежедневно, затем № 5 через день. Контроль за эффективностью лечения осуществлялся между 3-й и 4-й нед. исследования.

**Результаты:** у пациентов, получавших Ремаксол, отмечалась более частая выраженная положительная динамика клинических и лабораторных симптомов (снижение частоты лихорадки, улучшение самочувствия, появление аппетита, уменьшение одышки, кашля и хрипов, повышение SpO<sub>2</sub>, снижение нейтрофилии, повышенной свертываемости крови, уровня ферритина, достоверное повышение активности супероксиддисмутазы в эритроцитах и уменьшение активности миелопероксидазы в нейтрофилах) по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение. На КТ легких через 3 нед. у пациентов основной группы преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации отмечалось у 58,2% (32 чел.), у 52,2% (29 чел.) наблюдалась картина организуемой пневмонии, уменьшение размеров уплотненных участков отмечалось у 54,6% (30 чел.); а в группе сравнения – у 24,0% (12 чел.), 20% (10 чел.) и 24% (12 чел.) соответственно, во всех трех сравнениях ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, свободнорадикальное окисление, Ремаксол

**Для цитирования:** Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Кампос Е. Д., Николenco Н. Ю., Шлык И. Ф., Сарычев А. М. Возможности патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 46-52. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-46-52>

## The potential of Pathogenetic Therapy in the Treatment of New Coronavirus Infection COVID-19

L. A. SHOVKUN<sup>1</sup>, D. A. KUDLAY<sup>2,3</sup>, E. D. KAMPOS<sup>4</sup>, N. YU. NIKOLENKO<sup>4</sup>, I. F. SHLYK<sup>4</sup>, A. M. SARYCHEV<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Immunology Research Institute, Moscow, Russia

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

<sup>4</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Monoinfection Hospital of Zdorovye Clinical Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia

**ABSTRACT** The objective: to increase efficacy of treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 by prescription of Remaxol.

**Subjects and Methods:** 105 patients with confirmed new coronavirus infection COVID-19 with lung damage from 25 to 50% (CT-2) were examined and divided into 2 groups (Main Group and Comparison Group). All patients received standard treatment; patients from Main Group (55 people) additionally received Remaxol intravenously 200.0 ml No. 10 daily, then No. 5 every other day. Treatment efficacy was assessed between the 3rd and 4th week of the study.

**Results:** the patients treated with Remaxol showed more pronounced positive changes of clinical and laboratory symptoms (lower frequency of fever, improved state of health, appetite, decreased dyspnea, cough and wheezing, higher level of SpO<sub>2</sub>, decreased neutrophilia and blood clotting, ferritin levels; a significant increase in activity of superoxide dismutase in erythrocytes and a decrease in myeloperoxidase activity in neutrophils) versus patients receiving standard treatment. The CT lung scan after 3 weeks in patients from Main Group showed the transformation of ground-glass areas into impactions according to the consolidation type in 58.2% (32 people), in 52.2% (29 people) there appeared an organizing pneumonia, a decrease in size of impactions was observed in 54.6% (30 people); in Comparison Group – in 24.0% (12 people), 20% (10 people) and 24% (12 people), respectively, in all three comparisons ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** new coronavirus infection COVID-19, free radical oxidation, Remaxol

**For citations:** Shovkun L. A., Kudlay D. A., Campos E. D., Nikolenko N. Yu., Shlyk I. F., Sarychev A. M. The potential of pathogenetic therapy in the treatment of new coronavirus infection COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 46-52 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-46-52>

*Для корреспонденции:*

Шовкун Людмила Анатольевна  
E-mail: lshovkun@mail.ru

*Correspondence:*

Lyudmila A. Shovkun  
Email: lshovkun@mail.ru

Этиотропное и патогенетическое лечение COVID-19 достаточно полно освещено в литературе и представлено во Временных методических рекомендациях МЗ РФ [2]. Однако применение различных препаратов, действующих этиологически и на различные звенья патогенеза, не всегда оказывает должный эффект. Установлено, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в организм человека приводит к активации врожденного иммунного ответа, который запускает различные адаптивные механизмы иммунной защиты, в том числе и гиперпродукцию таких медиаторов, как цитокины, что в дальнейшем приводит к полиорганному поражению внутренних органов [16]. Появление гипериммунных реакций в виде значительного увеличения провоспалительных цитокинов сопровождается повреждением различных органов и систем при COVID-19 [6, 17-19]. Причины появления такой реактивности изучены недостаточно и крайне мало изучена реакция врожденной иммунной системы у SARS-CoV-2-инфицированных больных [14, 15]. Известно, что ключевым проявлением активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов [21], которые обеспечивают первую линию защиты. Прогностически неблагоприятными признаками для тяжелой формы COVID-19 являются лимфоцитопения, выраженный нейтрофилез [15] и высокое содержание ферритина, что сопровождается синдромом активации макрофагов. Вследствие выраженного фагоцитоза возникает высокой интенсивности генерация активных форм кислорода (АФК) [12], что сопровождается окислительным стрессом (ОС) и приводит к более тяжелому течению заболевания [8]. ОС увеличивает образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и супрессирует адаптивное звено иммунной системы – Т-клетки, осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создает порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против SARS-CoV-2 [8]. При COVID-19 концентрация НАД<sup>+</sup> в клетках, необходимая для окисления, и количество АТФ, предназначенное для фосфорилирования субстратов анаэробного гликолиза, критически снижаются и сопровождаются гипоксией и резким уменьшением энергообразования. Именно это обстоятельство диктует необходимость применения препаратов, направленных на увеличение образования АТФ, устранения гипоксии и стимуляции антиоксидантных процессов. Очевидно, что вся патогенетическая цепочка носит выражен-

ную гипоксическую направленность и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии [11, 13]. Гипоксия и снижение энергетического обмена, изменение окислительно-восстановительного состояния порождают окислительное повреждение и гибель клеток. Некоторые авторы указывают на то, что ОС можно рассматривать в качестве главного фактора в патогенезе COVID-19 [1, 3, 7]. Важным звеном в патогенезе развития ОС и активации свободнорадикального окисления являются разрушение гемоглобина, выход из гемоглобина двухвалентного железа, которое дополнительно участвует в образовании АФК и является инициатором процессов прооксидации. Активность кислорода резко возрастает при его одноэлектронном восстановлении, в результате которого образуются свободные радикалы – АФК. Источником электронов служат ионы металлов переменной валентности (железо), что в свою очередь активирует реакцию Фентона ( $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^\bullet + \text{HO}^\bullet$ ), повышая продукцию АФК [20].

В таком процессе важную роль играет ферритин, который связывает свободное железо при разрушении гемоглобина, он участвует в порочном круге, сохраняющем и обостряющем воспаление. Обнаружена роль Н-цепи ферритина в активации макрофагов, обеспечивающей увеличение секреции воспалительных цитокинов. Повышенный уровень ферритина может указывать на неблагоприятный прогноз и косвенно свидетельствует о высоком уровне АФК [20]. В связи с этим возникает вопрос о стратегии патогенетической терапии при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. И главным в патогенетической терапии, на наш взгляд и по данным литературы, является терапия, направленная на нормализацию свободнорадикального окисления (СРО), коррекцию гипоксии и восстановление энергетического баланса [1, 10, 11]. Какова последовательность в этом случае патогенетических методов?

Коррекцию СРО следует начинать как можно раньше поскольку, используя препараты с аддитивным действием, устраняется прооксидация, гипоксия и, как следствие, нарушения метаболизма и энергетического дисбаланса [22]. Одними из наиболее доступных и известных лекарственных средств с хорошим профилем безопасности в отечественной системе здравоохранения уже длительное время являются сукцинаты [4, 10]. Такими препаратами, обладающими многофакторным действием, являются многокомпонентные препараты, включающие

янтарную кислоту (Ремаксол, Реамберин, Цитофлавин, Мексидол) [5, 22].

Антиоксиданты и антигипоксанты широко применяются в настоящее время в амбулаторной и клинической практике для лечения различных заболеваний и могут быть использованы в комплексной терапии больных COVID-19.

В нашем исследовании мы применяли отечественный препарат Ремаксол, обладающий многообразным действием в связи с компонентами, входящими в его состав.

Компоненты Ремаксоло обеспечивают комплексное решение проблемы ОС, гипоксии, нарушения метаболизма и энергетического дисбаланса. Механизм действия Ремаксоло опосредуется биологическими эффектами его активных компонентов. В состав Ремаксоло входят метионин, янтарная кислота, инозин и никотинамид, а также электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и N-метилглюкамин. Таким образом, активные компоненты Ремаксоло обладают взаимопотенцирующими эффектами и определяют его лечебную эффективность [5].

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с COVID-19 при назначении препарата Ремаксол.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 105 больных с COVID-19, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией со степенью поражения КТ-2 (от 25 до 50% поражения легочной ткани). Все пациенты получали лечение согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)» [2]. Пациенты основной группы (ОГ) дополнительно получали Ремаксол – по 200,0 мл внутривенно капельно ежедневно № 10, затем № 5 через день. Пациенты группы сравнения (ГС) дополнительных препаратов не получали. Все пациенты, имевшие сопутствующие заболевания, продолжали их лечение согласно ранее подобранной схеме. Контроль эффективности лечения проводили между 3-й и 4-й нед. после начала исследования.

Большинство больных имели сопутствующие заболевания: сахарный диабет – 16,2%, артериальную гипертензию 1, 2, 3-й степени – 50,5%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 17,1%, ожирение 1-й, 2-й степени – 12,4%.

При поступлении имелись следующие жалобы: кашель (100%), одышка (100%), хрипы в легких (100%), слабость (96,2%), потеря обоняния (85,7%), лихорадка (100%), боли в животе (20,9%), снижение аппетита (92,4%).

Всем больным проведен комплекс лабораторно-инструментальных методов исследований:

общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, D-димер, ферритин, сахар крови, С-реактивный белок, сатурация крови кислородом, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Для оценки СРО и антиоксидантной защиты исследовался уровень активности миелопероксидазы в нейтрофилах колориметрическим методом [9] и супероксиддисмутазы в эритроцитах по методу Winterburn C. C. et al. [23].

Контроль клинико-лабораторных показателей осуществлялся в соответствии с протоколами по показаниям, динамика по КТ ОГК проводилась в среднем через 3 нед.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей – М (для абсолютных величин), Р (для относительных показателей), доверительный интервал для абсолютных и относительных показателей рассчитывался по методу Клоппера – Пирсона. Уровень статистической значимости различий ( $p$ ) определяли с помощью теста Манна – Уитни. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Сравнительный анализ частоты клинических симптомов представлен в табл. 1. Установлено, что у больных ОГ и ГС до лечения статистически достоверных различий по указанным симптомам не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, по частоте клинических симптомов сравниваемые группы однородны.

После лечения частота симптомов в ОГ была статистически значимо меньшей ( $p < 0,05$ ), чем в ГС, по показателям: температура, потеря обоняния, кашель, отделение мокроты, хрипы в легких, боли в животе, снижение аппетита (табл. 1).

На фоне лечения Ремаксолом в группе ОГ по сравнению с ГС отмечалась статистически значимая более выраженная нормализация по показателям: сатурация, содержание нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в крови, фибриногена, общего белка, С-реактивного белка, МНО, D-димера, ферритина (табл. 2).

Особенное значение имеет уровень ферритина, так как его показатель является прогностическим: в группе ОГ его средний показатель значительно снизился, достигнув референтных значений, а в ГС оставался на высоком уровне. Среднее содержание гемоглобина в ОГ повысилось, а в ГС осталось в пределах гипогемоглобинемии.

Ионы металлов, в частности  $Fe^{2+}$ , инициируют и усиливают образование АФК, и среди них самого агрессивного гидроксильного радикала  $HO^*$ . Связывание этих ионов в комплекс существенно снижает скорость свободнорадикальных

**Таблица 1. Частота клинических симптомов у больных до и после лечения (%)**

Table 1. The frequency of clinical signs in the patients before and after treatment (%)

| Клинические симптомы | ОГ (n = 55)<br>P [95% ДИ] |                  | ГС (n = 50)<br>P [95% ДИ] |                    |
|----------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|--------------------|
|                      | до лечения                | после лечения    | до лечения                | после лечения      |
| Общая слабость       | 96,4 [87,5-99,6]*         | 40,0 [27,0-54,1] | 96,0 [86,3-99,5]*         | 60,0 [45,2-73,6]   |
| Температура          | 100*                      | 21,8 [11,8-35,0] | 100*                      | 52,0 [37,4-66,3]** |
| Потеря обоняния      | 72,7 [59,0-83,7]*         | 43,6 [30,0-57,7] | 86,0 [73,3-94,2]          | 74,0 [59,7-85,4]** |
| Кашель               | 100*                      | 43,6 [30,0-57,7] | 100*                      | 90,0 [78,2-96,7]** |
| Одышка               | 100*                      | 27,3 [16,1-41,0] | 100*                      | 70,0 [55,4-82,1]   |
| Отделение мокроты    | 94,6 [84,9-98,9]*         | 38,2 [25,4-52,3] | 90,0 [78,2-96,7]          | 70,0 [55,4-82,1]** |
| Хрипы в легких       | 100*                      | 27,3 [16,1-41,0] | 100*                      | 56,0 [41,3-70,0]** |
| Боль в животе        | 21,8 [11,8-35,0]*         | 0                | 20,0 [10,0-33,7]          | 6,0 [1,3-16,6]**   |
| Снижение аппетита    | 90,9 [80,0-96,7]*         | 7,3 [2,0-17,6]   | 94,0 [83,5-98,8]*         | 30,0 [17,9-44,6]** |

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 \* –  $p < 0,05$  – в группе между показателем «до лечения» и «после лечения»;

\*\* –  $p < 0,05$  – между показателями «после лечения» в группах (ОГ и ГС)

**Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели у больных до и после лечения**

Table 2. Clinical and laboratory parameters in patients before and after treatment

| №  | Показатель                                    | ОГ (n = 55)<br>M [95% ДИ] |                     | ГС (n = 50)<br>M [95% ДИ] |                       |
|----|-----------------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
|    |                                               | до лечения                | после лечения       | до лечения                | после лечения         |
| 1  | ЧДД (в мин)                                   | 28,2 [26,3-30,1]*         | 20,0 [18,0-22,0]    | 28,1 [26,4-29,8]*         | 22,5 [20,2-24,8]      |
| 2  | ЧСС (в мин)                                   | 90,7 [83,7-97,7]*         | 76,3 [70,1-83,5]    | 94,4 [86,1-102,7]*        | 78,2 [72,2-84,3]      |
| 3  | Сатурация (%)                                 | 90,1 [88,1-92,1]*         | 97,8 [96,6-99,0]    | 92,2 [90,1-94,3]          | 93,1 [90,1-96,0]**    |
| 4  | Гемоглобин (г/л)                              | 120,8 [104,2-137,4]       | 136,5 [124,3-150,2] | 118,6 [103,3-133,9]       | 116,9 [102,4-131,4]   |
| 5  | Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )             | 3,9 [3,0-4,8]             | 4,2 [3,6-5,0]       | 4,0 [3,2-4,8]             | 4,0 [3,6-4,7]         |
| 6  | Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )                 | 8,8 [5,1-11,7]            | 6,6 [5,1-8,1]       | 8,6 [6,1-11,1]            | 7,2 [5,0-9,4]         |
| 7  | Нейтрофилы (%)                                | 88,1 [85,5-90,8]*         | 58,4 [52,3-62,5]    | 86,2 [83,0-98,5]          | 78,7 [73,5-84,0]**    |
| 8  | Лимфоциты (%)                                 | 13,6 [10,2-17,0]*         | 34,0 [30,0-38,0]    | 13,5 [9,8-17,2]*          | 23,1 [19,5-26,7]**    |
| 9  | Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )                | 210,5 [188,0-232,3]       | 265,0 [233,7-237,6] | 214,6 [190,2-238,8]       | 290,4 [260,3-320,5]** |
| 10 | Фибриноген г/л                                | 9,4 [8,2-10,6]*           | 4,1 [3,0-5,2]       | 9,1 [8,4-9,8]             | 7,8 [6,5-9,1]**       |
| 11 | СОЭ (мм/ч)                                    | 38,5 [30,1-47,0]*         | 20,1 [11,9-28,3]    | 36,9 [28,6-45,2]          | 25,8 [18,5-33,3]      |
| 12 | Общий белок (г/л)                             | 66,5 [62,0-71,0]          | 73,4 [69,3-77,5]    | 64,3 [60,1-68,5]          | 60,0 [57,1-62,9]**    |
| 13 | C-реактивный белок (мг/л)                     | 56,2 [51,2-60,6]*         | 10,5 [6,9-14,1]     | 60,7 [55,2-66,3]*         | 22,4 [18,4-27,4]**    |
| 14 | МНО (международное нормализованное отношение) | 0,91 [0,89-0,93]*         | 1,05 [1,01-1,09]    | 0,92 [0,88-0,96]          | 0,96 [0,92-1,0]**     |
| 15 | D-димер (количественный метод, нг/мл)         | 330,7 [310,5-350,9]*      | 200,9 [160,1-241,7] | 298,9 [273,4-324,3]       | 270,2 [235,1-305,3]** |
| 16 | Ферритин нг/мл:                               |                           |                     |                           |                       |
|    | мужчины                                       | 470,6 [430,3-510,9]*      | 143,1 [118,1-168,2] | 482,6 [444,3-520,9]*      | 250,3 [219,6-281,0]** |
|    | женщины                                       | 376,8 [341,3-412,5]*      | 90,5 [76,2-104,8]   | 367,9 [330,5-405,3]*      | 180,5 [157,0-204,1]** |

процессов. Ферритин является одним из наиболее активных антиоксидантов, который элиминирует ионы металлов с переменной валентностью, катализирующих реакции образования гидроксил радикалов. Были исследованы показатели СРО (активность миелопероксидазы в нейтрофилах) и антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы эритроцитов). Миелопероксидаза относится к гемсодержащим белкам и способствует синтезу гипохлорит-аниона, который, будучи сильным окислителем, обладает неспецифическим бактерицидным действием. Таким образом, обмен железа и активность СРО являются тесно

связанными процессами, отражающими течение воспалительной реакции и влияющими на выраженность клинических симптомов. На фоне проводимого лечения в ГС состояние системы СРО и антиоксидантной защиты достоверно не изменялось. Среднее значение активности миелопероксидазы оставалось значительно повышенным, что свидетельствовало о сохраняющейся высокой активности СРО, а активность супероксиддисмутазы в эритроцитах – сниженной, что указывало на низкий уровень антиоксидантной защиты. Преобладание процессов прооксидации над антиоксидантными способствовало повреждению кле-

точных мембран и вело к гипоксии и дисбалансу энергетических процессов. В ОГ на фоне лечения, включавшего Ремаксол, в отличие от ГС, отмечалась положительная динамика средних показателей антиоксидантной защиты и СРО: активность супероксиддисмутазы значительно повысилась, а миелопероксидазы уменьшилась, что закономерно сопровождалось снижением уровня ферритина (табл. 3).

На фоне лечения Ремаксолом через 3 нед. у пациентов ОГ отмечалась более выраженная положительная рентгенологическая динамика (табл. 4). Преобразование участков «матового стекла» в уплотнение по типу консолидации отмечалось у 58,2% (32 пациента) ОГ, у 52,2% (29 человек) наблюдалась картина организирующейся пневмонии, уменьшение размеров уплотненных участков выявлено у 54,6% (30 чел.). В ГС частота этих положи-

**Таблица 3.** Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в группах пациентов до и после лечения

*Table 3.* Indicators of free radical oxidation and antioxidant protection in groups of patients before and after treatment

| № | Показатель                                              | ОГ (n = 55)<br>М [95% ДИ] |                      | ГС (n = 50)<br>М [95% ДИ] |                 | Здоровые доноры<br>* (n = 20)<br>М [95% ДИ] |
|---|---------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------------------------|
|   |                                                         | до лечения                | после лечения        | до лечения                | после лечения   |                                             |
| 1 | Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)           | 4,6 [2,5-6,8]*            | 10,7 [9,0-12,4]*, ** | 4,5 [2,7-6,6]             | 5,9 [4,1-7,6]** | 11,1 [10,1-12,2]                            |
| 2 | Активность миелопероксидазы в нейтрофилах (у.е./мг/мин) | 2,9 [3,1-2,6]*            | 1,8 [1,7-2,0]*, **   | 2,8 [3,0-2,6]             | 2,7 [2,9-2,5]** | 1,2 [0,9-1,5]                               |

**Таблица 4.** Рентгенологическая картина у пациентов ОГ и ГС после лечения (%)

*Table 4.* X-ray picture in patients from MG and CG after treatment (%)

| № | Рентгенологический признак                                                                                                                                                                            | ОГ (n = 55)<br>Р [95% ДИ] | ГС (n = 50)<br>Р [95% ДИ] |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | Преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной ткани) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких | 58,2 [44,1-71,4]*         | 24,0 [13,1-38,2]          |
| 2 | Формирование картины организирующейся пневмонии                                                                                                                                                       | 52,3 [38,8-66,4]*         | 20,0 [10,0-33,7]          |
| 3 | Уменьшение размеров уплотненных участков легочной ткани                                                                                                                                               | 54,6 [40,6-68,0]*         | 24,0 [13,1-38,2]          |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между ОГ и ГС

тельных рентгенологических симптомов составила 24,0% (12 человек), 20% (10 чел.) и 24% (12 чел.) соответственно, что было статистически значимо реже, чем в ОГ ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Включение Ремаксол в курс лечения пациентов с COVID-19, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией со степенью по-

ражения КТ-2, характеризуется более выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой и более частой положительной динамикой в легочной ткани по данным КТ ОГК – консолидацией измененных участков легочной ткани без видимого увеличения объема поражения легких, уменьшением размеров уплотненных участков легочной ткани, организацией пневмонических явлений, что связано с положительным влиянием на гипоксию, СРО и энергетический баланс.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Воронина Т. А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 97-102.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ, Москва, 2020.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е., Николенько Н. Ю. Эффективность адеметионина при лекарственном поражении печени на фоне противотуберкулезной терапии // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 1. – С. 20-23.

### REFERENCES

- Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2020, vol. 18, no. 2, pp. 97-102. (In Russ.)
- Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) MZ RF [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19), the Russian Ministry of Health]. Moscow, 2020.
- Ivanova D.A., Borisov S.E., Nikolenko N.Yu. Efficacy of ademetionine in drug-induced liver injury against the background of anti-tuberculosis therapy. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 1, pp. 20-23. (In Russ.)

4. Иванова Д. А., Кудлай Д. А., Борисов С. Е., Николенко Н. Ю. Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – № 4. – С. 28-33.
5. Коваленко А. Л., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражении печени различного генеза // Фармацевтическая промышленность. – 2010. – № 4. – С. 58-61.
6. Козлов В. А., Тихонова Е. П., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Андронova Н. В., Анисимова Е. Н., Головкин А. С., Демина Д. В., Здитовский Д. Э., Калинин Ю. С., Каспаров Э. В., Козлов И. Г., Корсунский И. А., Кудлай Д. А., Кузьмина Т. Ю., Миноранская Н. С., Продеус А. П., Старикова Э. А., Черданцев Д. В., Чесноков А. Б., П. А. Шестерня, А. Г. Борисов. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. – Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с.
7. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Монография. – М.: Изд-во РАН, 2019. – 214 с. – ISBN978-5-907036-45-1.
8. Пинегин Б. В., Воробьева Н. В., Пашенков М. В., Черняк Б. В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 4. – С. 221-229.
9. Саидов М. З., Пинегин Б. В. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лабораторное дело. – 1991. – № 3. – С. 56-59.
10. Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 10. – С. 34-39.
11. Фисенко В. П., Чичкова Н. В. Современная пандемия COVID-19 и лекарственные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – № 4. – С. 43-44.
12. Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д. Туберкулез легких и свободно-радикальное окисление // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 56-61.
13. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 995-998.
14. Cecchini R., Cecchini A. L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression // Med. Hypotheses. – 2020. – Vol. 143. – P. 110102.
15. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Infection // Arch. Med. Res. – 2020. – Vol. 51, № 5. – P. 384-387.
16. Matthew Z. T., Poh C. M., Renia L., MacAry P. A., Ng L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – № 20. – P. 363-374.
17. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033-1034.
18. Moore J. B., June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science. – 2020. – Vol. 368, № 6490. – P. 473-474.
19. Osman M. S., van Eeden C., Cohen T. J. W. Fatal COVID-19 infections: Is NK cell dysfunction a link with autoimmune HLH? // Autoim. Rev. – 2020. – Vol. 19, № 7. – P. 102561.
20. Ruscitti P., Berardicurti O., Cipriani P., Iagnocco A., Shoenfeld Y. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomodulatory perspective to alleviate the storm // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1130.
21. Semenza G. L. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // J. Appl. Physiol. – 2004. – Vol. 96, № 3. – P. 1173-1172.
22. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Kampos E. Pathogenetic treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 // Eur. Respir. J. – 2021. – № 58, Suppl. 65. – PA801.
23. Winterburn C. C., Havkins R. T., Bian M., Karve R. W. The estimation of cell superoxide dismutase activity // J. Lab. Clin. Med. – 1975. – Vol. 85, № 2. – P. 337-341.
4. Ivanova D.A., Kudlay D.A., Borisov S.E., Nikolenko N.Yu. The effectiveness of silymarin in the prevention of drug-induced liver damage in patients with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2017, no. 4, pp. 28-33. (In Russ.)
5. Kovalenko A.L., Sukhanov D.S., Romantsov M.G. Efficiency of the original drug of Remaxol, solution for infusions, in liver lesions of various genesis. *Farmatsevticheskaya Promyshlennost*, 2010, no. 4, pp. 58-61. (In Russ.)
6. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N., Golovkin A.S., Demina D.V., Zdzitovetskiy D.E., Kalinina Yu.S., Kasparov E.V., Kozlov I.G., Korsunskiy I.A., Kudlay D.A., Kuzmina T. Yu., Minoranskaya N.S., Prodeus A.P., Starikova E.A., Cherdantsev D.V., Chesnokov A.B., Shesternya P.A., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya: Prakticheskoye posobiye dlya infektsionistov*. [Clinical immunology. A practical guide for infectious diseases specialists]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2021, 563 p.
7. Lukyanova L.D. *Signalnyye mekhanizmy gipoksii. Monografiya*. [Signaling mechanisms of hypoxia. Monograph]. Moscow, Izd-vo RAN Publ., 2019, 214 p. ISBN978-5-907036-45-1.
8. Pinegin B.V., Vorobyova N.V., Paschenkov M.V., Chernyak B.V. The role of mitochondrial reactive oxygen species in the activation of innate immunity. *Immunologiya*, 2018, vol. 39, no. 4, pp. 221-229. (In Russ.)
9. Saidov M.Z., Pinegin B.V. The spectrophotometric method for the determination of myeloperoxidase in phagocytic cells. *Laboratornoye Delo*, 1991, no. 3, pp. 56-59. (In Russ.)
10. Sukhanov D.S., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L., Romantsov M.G. Induction of endogenous S-adenosyl-L-methionine in hepatic cells in pharmacotherapy of toxic and drug induced liver lesions in the experiment. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2011, vol. 74, no. 10, pp. 34-39. (In Russ.)
11. Fisenko V.P., Chichkova N.V. The modern COVID-19 pandemic and medications. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2020, no. 4, pp. 43-44. (In Russ.)
12. Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D. Pulmonary tuberculosis and free-radical oxidation. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2019, no. 2, pp. 56-61. (In Russ.)
13. Baig A. M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.*, 2020, vol. 11, no. 7, pp. 995-998.
14. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses*, 2020, vol. 143, pp. 110102.
15. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 5, pp. 384-387.
16. Matthew Z.T., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, no. 20, pp. 363-374.
17. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1033-1034.
18. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 2020, vol. 368, no. 6490, pp. 473-474.
19. Osman M.S., van Eeden C., Cohen T.J.W. Fatal COVID-19 infections: Is NK cell dysfunction a link with autoimmune HLH? *Autoim. Rev.*, 2020, vol. 19, no. 7, pp. 102561.
20. Ruscitti P., Berardicurti O., Cipriani P., Iagnocco A., Shoenfeld Y. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomodulatory perspective to alleviate the storm. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 1130.
21. Semenza G.L. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J. Appl. Physiol.*, 2004, vol. 96, no. 3, pp. 1173-1172.
22. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Kampos E. Pathogenetic treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 2021, no. 58, suppl. 65, PA801.
23. Winterburn C.C., Havkins R.T., Bian M., Karve R.W. The estimation of cell superoxide dismutase activity. *J. Lab. Clin. Med.*, 1975, vol. 85, no. 2, pp. 337-341.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Шовкун Людмила Анатольевна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой туберкулеза.  
E-mail: lshovkun@mail.ru

**Кампос Елена Диеговна**  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры туберкулеза.  
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.  
E-mail: D62454@gmail.com

**Николенко Николай Юрьевич**  
ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
научный сотрудник научно-клинического отдела.  
107014, Москва,  
ул. Стрельная, д. 10.  
Тел.: +7 (499) 268-00-05.  
E-mail: 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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

**Lyudmila A. Shovkun**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Tuberculosis Department.  
Email: lshovkun@mail.ru

**Elena D. Campos**  
Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Tuberculosis Department.  
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 of the 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.  
Email: D62454@gmail.com

**Nikolay Yu. Nikolenko**  
Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis  
Control,  
Researcher of Research Clinical Department.  
10, Stromynka St., Moscow, 107014.  
Phone: +7 (499) 268-00-05.  
Email: Nynik77@gmail.com

**Aleksey M. Sarychev**  
Mono-infection 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 23.03.2022

Submitted as of 23.03.2022



## Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-позитивного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Е. М. ЖУКОВА<sup>1</sup>, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение эффективного лечения мультиморбидного ВИЧ-позитивного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Показаны современные подходы к лечению, оптимальные режимы химиотерапии, включающие бедаквилин.

При лечении пациентов с сочетанием инфекционных заболеваний, имеющих хроническое течение (туберкулез, ВИЧ-инфекция, парентеральные гепатиты), и онкологической патологии (рак почки) необходимо межведомственное взаимодействие специалистов (фтизиатров, инфекционистов, онкологов), с тем чтобы формировать успешные схемы лечения с учетом высокой коморбидности и риска развития побочных реакций на препараты при их сочетании и правильно выбрать момент для успешного проведения операции.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, рак почки

**Для цитирования:** Жукова Е. М., Кульчавеня Е. В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии, включающей бедаквилин, у мультиморбидного ВИЧ-позитивного больного туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>

## Efficacy and Safety of Combination Therapy with Bedaquiline in a Multimorbid HIV Positive Patient with Multiple Drug Resistant Tuberculosis

E. M. ZHUKOVA<sup>1</sup>, E. V. KULCHAVENYA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical observation of the effective treatment of a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis. It demonstrates modern approaches to treatment and optimal chemotherapy regimens containing bedaquiline.

In the treatment of patients with a combination of chronic infectious diseases (tuberculosis, HIV infection, parenteral hepatitis) and oncological pathology (kidney cancer), interdepartmental interaction of specialists (phthisiologists, infectious disease specialists, and oncologists) is needed in order to compile successful treatment regimens taking into account multiple comorbidities and the risk of adverse reactions to drug combinations and choose the right time to perform a successful surgery.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, multiple drug resistance, chemotherapy, kidney cancer

**For citations:** E. M. Zhukova, E. V. Kulchavenya Efficacy and safety of combination therapy with bedaquiline in a multimorbid HIV positive patient with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 53-58 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-53-58>

Для корреспонденции:  
Жукова Елена Михайловна  
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Correspondence:  
Elena M. Zhukova  
Email: zhukovaem@ngs.ru

Сибирский федеральный округ (СФО) остается неблагоприятным по туберкулезу и по распространенности ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) среди всех округов Российской Федерации (РФ). В СФО в 2020 г. среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом 36,9% имели ВИЧ-и, среди контингентов увеличилась доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-и. Практически все показатели, отражающие эффективность лечения больных туберкулезом, в СФО ниже, чем в РФ [6, 8].

Одним из путей улучшения результатов лечения туберкулеза является применение современных

противотуберкулезных препаратов (ПТП). Согласно российским и международным рекомендациям, при формировании схемы лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), в том числе при сочетании с ВИЧ-и, основным препаратом является бедаквилин (Bq) [7, 11, 18]. Опыт применения бедаквилина для лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-и пока невелик, актуальными являются вопросы межлекарственного взаимодействия, поскольку, кроме ПТП, пациенты принимают антиретровирусную терапию (АРТ), препараты для

лечения/профилактики оппортунистических инфекций [1, 3, 9, 16].

Приводим случай эффективного лечения туберкулеза множественных локализаций с МЛУ у ВИЧ-позитивного мультиморбидного пациента.

**Клиническое наблюдение.** Пациент Т., 1987 года рождения, поступил в Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза (ННИИТ) 19.08.2020 г. с жалобами на повышение температуры в вечерние часы до 37,4°C, боль в поясничном отделе позвоночника, боль в области крестцово-подвздошного сочленения, в левом тазобедренном суставе, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, на похудение на 20 кг за последний год.

Анамнез жизни: контакт с больным туберкулезом не установлен, в местах лишения свободы не был. В настоящее время не курит, употребление алкоголя, наркотиков отрицает. Не женат, образование высшее, работает менеджером. Сопутствующие заболевания: в 2007 г. – пластика пупочной грыжи, в 2008 г. диагностированы хронический вирусный гепатит С (ХВГС) и ВИЧ-и, у инфекциониста не наблюдался. В 2018 г. – склеротерапия по поводу варикозной болезни нижней левой конечности. В августе 2019 г. появилась боль в поясничной области, по поводу чего в октябре 2019 г. проведено ультразвуковое исследование (УЗИ), выявлено образование левой почки, была предложена нефрэктомия.

В онкологическое отделение поступил 23.07.2020 г., в ходе подготовки к операции консультирован инфекционистом, который установил диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования» и назначил антиретровирусную терапию (тенофовир, ламивудин, калидовир). В анализах крови CD4 – 411 кл/мкл, вирусная нагрузка – 1 500 кл/мл.

Поскольку у пациента сохранялись субфебрилитет, общая слабость и повышенная потливость, ему 24.07.2020 г. выполнили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). В нижней доле левого легкого, в основном в С<sub>6</sub>, выявили множественные мелкоочаговые тени, паравертебрально – небольшое количество выпота. Выписан из онкологического отделения 29.07.2020 г. с рекомендацией обследования у фтизиатра. Обратился в противотуберкулезный диспансер 4.08.2020 г. При исследовании мокроты методом люминесцентной микроскопии выявлены микобактерии туберкулеза (МБТ), методом GeneXpert обнаружена устойчивость МБТ к рифампицину. Установлен диагноз «инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого; туберкулезный левосторонний костофрагмальный плеврит, МБТ+, устойчивость к R». Для лечения направлен в ННИИТ.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Питание пониженное, индекс массы тела 20,7. Пальпируется левый надключичный лимфоузел размером около 0,5 см, подвижный, не спаянный с

кожей, чувствительный при пальпации, кожные покровы над ним не изменены. Остальные периферические лимфоузлы не увеличены. Мышечная система развита умеренно, паравертебральные мышцы умеренно напряжены, болезненны при пальпации в поясничном отделе позвоночника, больше слева. Пациент передвигается при помощи тросточки.

Форма грудной клетки правильная, деформации нет. При аускультации дыхание над нижними отделами левого легкого ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс – 70 уд/мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, покрыт беловатым налетом. В околопупочной области – послеоперационные рубцы. Живот правильной формы, не увеличен. При пальпации мягкий безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, плотноватой консистенции, при пальпации безболезненна. Селезенка не увеличена. Стул без особенностей. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Лабораторное обследование от 20.08.2020 г.: в крови повышение СОЭ (80 мм/ч), АЛТ и АСТ (142,3 и 90 ед/л соответственно), мочевины (791 мкмоль/л). Уровень С-реактивного белка (СРБ) – 19,4 мг/л. Анализ мочи – в норме. На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм – синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда, интервал QTc = 410 мс. В мокроте при бактериоскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, методом полимеразной цепной реакции выявлена ДНК МБТ с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину (HR).

При бронхоскопии выявлен туберкулез нескольких бронхов левого легкого [главного бронха (ЛГБ), верхнедолевого (ЛВДБ), нижнедолевого (ЛНДБ) и 6-го сегментарного бронха (В<sub>6</sub>)] в форме бронхонодулярных свищей.

При КТ ОГК от 19.08.2020 г.: в нижней доле левого легкого в прикорневом отделе визуализировалась зона консолидированной легочной ткани с неровными нечеткими границами, размером 112 × 68 × 24 мм, распространяющаяся от центра левого корня паравертебрально до наддиафрагмальных отделов. В С<sub>6</sub>, С<sub>10</sub> левого легкого видны множественные диффузно расположенные мелкие и среднего размера очаги с неровными и нечеткими границами с тенденцией к слиянию. В С<sub>8</sub> левого и правого легких имелись единичные мелкие очаги с признаками умеренно выраженной перифокальной инфильтрации. В С<sub>2</sub> правого легкого обнаружен единичный мелкий кальцинат. Жидкости в плевральных полостях нет.

По данным КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием: почки находятся в типичном месте, размеры их не увеличены, контуры ровные четкие. Паранефральная клетчатка не изменена. Экскреторная функция почек сохранена.

Контрастирование чашечно-лоханочной системы в отсроченную фазу достаточное, симметричное. Лоханки не расширены. Мочеточники не расширены, имеют обычный ход. Слева в верхнем полюсе почки определяется объемное образование размером  $42 \times 49 \times 42$  мм с четкими ровными контурами неоднородной плотности от +26 до +38 ед. НУ. Образование отдавливает верхнюю группу чашечек. Заключение по КТ: признаки объемного образования верхнего полюса левой почки, более характерные для ангиомиолипомы почки.

При рентгенографии костей таза и тазобедренных суставов отмечены краевые костные разрастания седалищных бугров и передней нижней ости подвздошной кости слева.

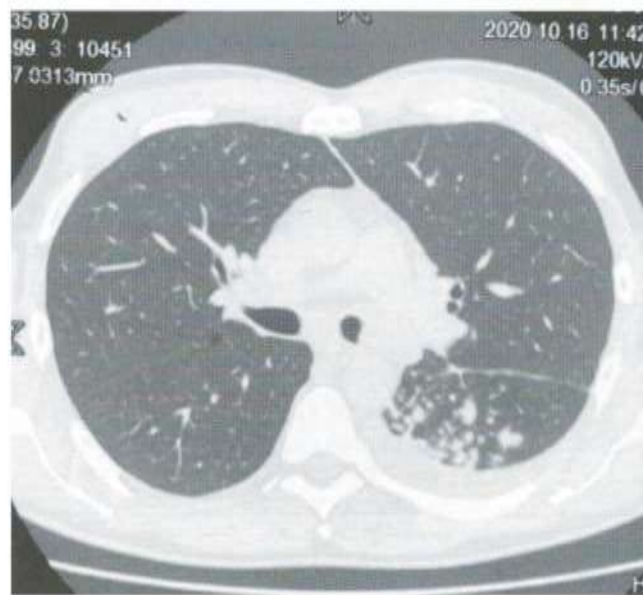
При видеоезофагогастродуоденоскопии выявлены нефиксированная кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эритематозная гастропатия с дуоденогастральным рефлюксом.

По совокупности данных обследования был установлен клинический диагноз «инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулезный плеврит слева в фазе рассасывания. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулез бронхов ЛГБ, ЛВДБ, ЛНДБ, В<sub>6</sub> в форме бронхоnodулярных свищей. МБТ+, МЛУ (НР). Злокачественное новообразование левой почки? Сложная киста левой почки 4-й ст. ХВГС умеренной степени активности. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит, вне обострения. Варикозная болезнь нижних конечностей, состояние после оперативного лечения. Гиперметропия обоих глаз. Ангиопатия сетчатки. Энцефалопатия сложного генеза, гипертензионный синдром, компенсированный. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника. Межпозвоночный остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Двусторонний сакроилеит. Люмбалгия. Оссификаты седалищных бугров и передней нижней ости подвздошной кости слева».

По решению ВК 21.08.2020 г. назначено лечение по IV режиму химиотерапии (РХТ): Вq по схеме 2 нед. 400 мг ежедневно, далее с 3-й по 24-ю нед. – 200 мг 3 раза в неделю, линезолид (Lzd) 0,6 г, ПАСК (PAS) 8,0 г, левофлоксацин (Lfx) 1,0 г, циклосерин (Cs) 0,75 г. Патогенетическая и симптоматическая терапия: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), витамины, гепатопротектор (адemetионин), аллопуринол, ингибитор протонного насоса (омепразол), миорелаксанты (мидокалм, сирдалуд), анальгин, парацетамол. Рекомендовано выполнить нефрэктомиию слева через 2 мес. химиотерапии. Полученное из диспансера сообщение об обнаружении лекарственной чувствительности МБТ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину в результате теста лекарственной чувствительности, выполненного посевом на жидкие среды, не потребовало коррекции противотуберкулезной терапии. Через 3 нед. лечения отметили нормализацию пече-

ночных проб, уровня СРБ и мочевой кислоты, снижение СОЭ до 45 мм/ч. Переносимость проводимой комбинированной терапии была хорошей.

Через 2 мес. лечения в ННИИТ появились боль в левой подлопаточной области при глубоком вдохе, слабость, сохранялись субфебрильная температура тела, боль в позвоночнике, суставах, 22.10.2020 г. зарегистрировано появление прожилок крови в мокроте, назначена гемостатическая терапия. На КТ ОГК от 16.10.2020 г. (рис. 1) зарегистрирована отрицательная динамика в виде появления жидкости в плевральной полости слева, нарастания перифокальной инфильтрации вокруг очагов в нижней доле левого легкого. По данным УЗИ плевральной полости: в левой плевральной полости определялась свободная жидкость в небольшом количестве. В общем и биохимическом анализах крови отметили повышение уровня СРБ (14,1 мг/л) и СОЭ до 80 мм/ч. На ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 75 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда, интервал QTc = 408 мс. Плановое хирургическое лечение – нефрэктомия слева – отложено до стабилизации процесса в легком.



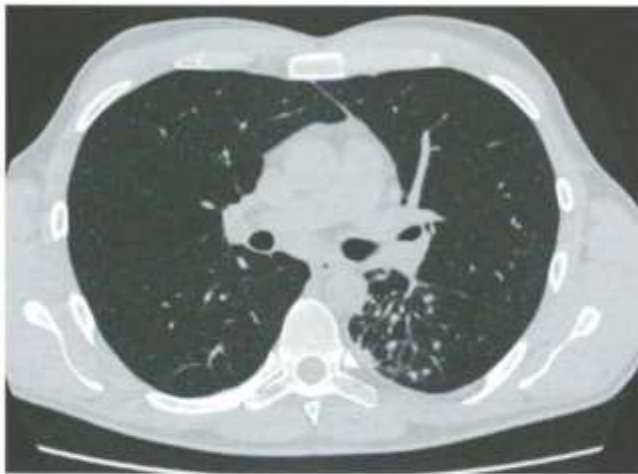
**Рис. 1.** Пациент Т. КТ органов грудной клетки от 16.10.2020 г. Описание в тексте

**Fig. 1.** Patient T. Chest CT as of 16.10.2020. Described in the text

Через 4 мес. на фоне проводимой комбинированной терапии – противотуберкулезной химиотерапии, включающей бедаквилин, и АРТ – отметили положительную динамику туберкулезного процесса, нормализацию самочувствия, купирование симптомов интоксикации. Прекращение бактериовыделения методом бактериоскопии зарегистрировано через 1 мес. лечения, методом посева – через 2 мес. Учитывая потенциально кардиотоксическое побочное действие бедаквилина, особенно в сочетании с фторхинолонами, проводили тщательное мониторирование ЭКГ и электролитов крови. При контро-

ле от 24.12.2020 г. уровень электролитов в норме, на ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 66 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда. Интервал QTc = 428 мс. По КТ ОГК от 16.12.2020 г. (рис. 2): положительная динамика в виде уменьшения площади инфильтрации легочной ткани в нижней доле слева, рассасывания жидкости в плевральной полости левого легкого. В этот же период при иммунологическом исследовании от 14.12.2020 г. отмечен неопределяемый уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ меньше 100 копий/мл), уровень CD4 – 398 кл/мкл, 23%, иммунорегуляторный индекс – 0,39. Пациент консультирован инфекционистом, рекомендовано продолжить АРТ по прежней схеме.

Учитывая положительную динамику туберкуле-



**Рис. 2.** Пациент Т. КТ органов грудной клетки от 16.12.2020 г. описание в тексте

**Fig. 2.** Patient T. Chest CT as of 16.12.2020. Described in the text

за и ВИЧ-и, продолжили комплексную терапию в прежнем режиме, продлив с согласия пациента курс бедаквилина свыше 24 нед. Переносимость терапии была хорошей, значимых побочных реакций ни на один препарат не отмечено.

При контрольной КТ органов брюшной полости от 5.02.2021 г.: картина прежняя, отрицательной динамики нет. На ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 75 в 1 мин. Умеренные изменения миокарда, интервал QTc = 425 мс.

Лапароскопическая нефрэктомия слева выполнена 9.02.2020 г. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не зарегистрировано. Макропрепарат – левая почка в капсуле с окружающей жировой клетчаткой. На передней поверхности – взбухающий округлый узел до 4 см в диаметре, без деструкции капсулы. На разрезе в почке поликистозное образование размером 7,5 × 4,5 × 4 см, без сообщения с чашечно-лоханочной системой. Кисты разного размера заполнены густой коричнево-красной жидкостью. Микропрепарат: в ткани почки очаговая воспалительная инфильтрация и фиброз. В кистозном образовании

участки разрастаний светлого эпителия с умеренным полиморфизмом ядер, в части клеток имеются крупные ядра со значительной нуклеолой. Эпителиоциты формируют солидные гнезда, ацинарные и микрокистозные структуры, иногда с сосочковыми разрастаниями. Митозы редкие. Множественные кровоизлияния. Заключение: морфологическая картина соответствует светлоклеточному раку почки (T3a, N0), ISUP grade 2.

Пациент выписан для продолжения лечения амбулаторно под наблюдением фтизиатра, инфекциониста и онкоуролога. Диагноз при выписке «инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого. Туберкулезный плеврит слева в фазе уплотнения. Туберкулез ВГЛУ; туберкулез ЛГБ, ЛВДБ, ЛНДБ, В<sub>6</sub>, бронходулярная форма, МБТ(-), МЛУ (HRS). Светлоклеточный рак левой почки (T3a, N0), состояние после нефрэктомии. ХВГС умеренной степени активности. ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза ремиссии на фоне приема АРТ. Варикозная болезнь нижних конечностей, состояние после оперативного лечения. Гиперметропия обоих глаз. Ангипатия сетчатки. Энцефалопатия сложного генеза, гипертензионный синдром, компенсированный. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника. Межпозвоночный остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Двусторонний сакроилеит. Люмбагия. Оссификаты седалищных бугров и передней нижней ости подвздошной кости слева». Рекомендовано продолжить лечение в диспансере по 4-му РХТ: Вq по схеме, Lzd 0,6 г, PAS 8,0 г, Lfx 1,0 г, Cs 0,75 г, интенсивная фаза в течение 6 мес. со дня операции, продолжить прием АРТ, симптоматическую терапию.

### Заключение

Бедаквилин – надежный и эффективный антимикобактериальный препарат, является первым новым ПТП, одобренным для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ, более чем за 40 лет [13]. Схемы ПТТ, включающие бедаквилин, приводят к более быстрой конверсии мокроты у больных МЛУ-ТБ, в том числе у пациентов с ВИЧ [2, 10, 17]. Полностью пероральный короткий режим на основе бедаквилина для лечения туберкулеза с устойчивостью к рифампицину показал хорошие результаты у пациентов с ВИЧ в Южной Африке [19].

Наше клиническое наблюдение показало отсутствие сколько-нибудь значимых побочных реакций, в том числе кардиотоксичности, даже у такого мультиморбидного пациента с вынужденной полипрагмазией.

Рассматриваемый случай эффективного лечения пациента с сочетанием трех социально значимых инфекционных заболеваний, имеющих хроническое течение (туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатит С),

со злокачественным новообразованием наглядно демонстрирует сложность ведения таких больных.

У ВИЧ-позитивного пациента с патологическим изменением левой почки в процессе предоперационной подготовки рентгенологически впервые был обнаружен туберкулез легких, протекавший без выраженных клинических проявлений. Выявленный туберкулез органов дыхания мог быть основанием для предположения о туберкулезе почки, поскольку урогенитальный туберкулез, несмотря на снижение его доли в структуре внелегочных форм туберкулеза, своего значения не потерял [5]. Однако дальнейшее обследование туберкулез почки исключило.

Применение современных микробиологических методов (молекулярно-генетических, Bactec MGIT 960) позволило оперативно определить наличие МЛУ МБТ, а дополнительное обследование (бронхоскопия, УЗИ, КТ) выявило множественную локализацию туберкулеза органов дыхания (легких, плевры, бронхов), также были установлены сопутствующие заболевания.

Клиническое течение коинфекции ВИЧ-и/МЛУ-ТБ/ХВГС в сочетании со злокачественным новообразованием почки характеризовалось в течение первых 2 мес. прогрессированием туберкулезного процесса и ВИЧ-инфекции, сопровождалось повышением уровня трансаминаз. На фоне применения многокомпонентной схемы, основанной на бедаквилине и АРТ, у мультиморбидного пациента через 2 мес. прекратилось бактериовыделение, через

4 мес. отмечены фаза ремиссии ВИЧ-инфекции, положительная рентгенологическая динамика в легочной паренхиме, плевре, что позволило выполнить нефрэктомия по поводу рака почки.

Сложности ведения пациента были обусловлены необходимостью назначения большого количества препаратов (АРТ, ПТП, НПВС, гепато-, гастропротекторов, анальгетиков, миорелаксантов), высоким риском развития побочных явлений. Согласно данным некоторых исследований, у пациентов с ВИЧ-и/ТБ регистрируется худшая переносимость комбинированной терапии [12, 14, 15]. В данном случае имело место раннее подключение АРТ пациенту с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ/ХВГС; назначение АРТ и ПТП проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [4, 7, 11]. Переносимость комбинированной терапии, включающей длительный курс бедаквиллина, была хорошей, печеночные пробы нормализовались уже через 3 нед. и в последующем не изменялись. Нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушений ритма, проводимости и удлинения интервала QTc > 450 мс не зарегистрировано. Значимые фармакодинамические взаимодействия с АРТ отсутствовали, коррекция режима лечения и/или дозировок препаратов не потребовалась.

Полученные нами данные согласуются с исследованием Т. И. Даниловой и др., свидетельствующем, что РХТ, включающие бедаквиллин, у пациентов с ВИЧ-и/МЛУ/ШЛУ-ТБ эффективны и безопасны [3].

**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. Баласанянц Г. С. Опыт использования бедаквиллина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 49–54.
2. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38–45.
3. Данилова Т. И., Корнеев Ю. В., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквиллина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56–62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
4. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство / под ред. И. А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
5. Кульчавеня Е. В., Брижатык Е. В., Хомяков В. Т. Туберкулез экстрапульмональных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Пробл. туб. – 2005. – Т. 6, № 82. – С. 23–26.
6. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15–24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24>.
7. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – 2020. –

#### REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 9, pp. 49–54. (In Russ.)
2. Golubchikov P.N., Krak E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38–45. (In Russ.)
3. Danilova T.I., Korneev Yu.V., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 56–62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-56-62>.
4. 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 tuberkuleza: 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.
5. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Probl. Tub.*, 2005, vol. 6, no. 82, pp. 23–26. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 15–24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24>.
7. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*.

- С. 121. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16\\_1\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1_3). Российское общество фтизиатров.
8. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск, 2021. – 105 с.
9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторов Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
10. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2014. – 34 с. Доступно по ссылке: <http://roftb.ru/netcat/files/doks2015/rec4.pdf>.
12. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // South African Med. J. – 2014. – Vol. 104, № 1. – P. 24-26.
13. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – № 371. – P. 723-732.
14. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis // AIDS Res. Therap. – 2016. – Vol. 13. – P. 34.
15. Hong H., Budhathoki C., Farley J. E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection // Intern. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 6, № 22. – P. 667-674.
16. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 979-985.
17. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection // Lancet HIV. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. e201-e204. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30035-9.
18. Schnippel K., Berhanu R. H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 1, № 16. – P. 1-10.
19. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A. B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, Bedaquiline-based, shorter treatment regimen for Rifampicin-resistant tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. e3563-e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894.
- [Tuberculosis in adults. Guidelines]. 2020, pp. 121. Available: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16\\_1\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1_3). Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ.
8. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2021, 105 p.
9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
10. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
11. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, 34 p. Available: <http://roftb.ru/netcat/files/doks2015/rec4.pdf>.
12. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB. *South African Med. J.*, 2014, vol. 104, no. 1, pp. 24-26.
13. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, no. 371, pp. 723-732.
14. Gopalan N., Chandrasekaran P., Swaminathan S., Tripathy S. Current trends and intricacies in the management of HIV-associated pulmonary tuberculosis. *AIDS Res. Therap.*, 2016, vol. 13, pp. 34.
15. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 6, no. 22, pp. 667-674.
16. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, pp. 979-985.
17. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K.E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. e201-e204. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30035-9.
18. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 1, no. 16, pp. 1-10.
19. Tack I., Dumicho A., Ohler L., Shigayeva A., Bulti A.B., White K., Mbatha M., Furin J., Isaakidis P. Safety and effectiveness of an all-oral, Bedaquiline-based, shorter treatment regimen for Rifampicin-resistant tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) burden rural South Africa: A retrospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3563-e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,  
630040 г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

#### Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.  
Тел.: 8 (383) 203-83-57.  
Факс: 8 (383) 203-78-25, 203-83-65.  
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

#### Кульчавеня Екатерина Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник.  
E-mail: urotub@yandex.ru  
ORCID iD 0000-0001-8062-7775

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,  
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.

#### Elena M. Zhukova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.  
Phone: +7 (383) 203-83-57.  
Fax: +7 (383) 203-78-25, 203-83-65.  
Email: zhukovaem@ngs.ru

#### Ekaterina V. Kulchavenya

Doctor of Medical Sciences, P  
rofessor, Senior Researcher.  
Email: urotub@yandex.ru  
ORCID iD 0000-0001-8062-7775

Поступила 13.02.2022

Submitted as of 13.02.2022



## Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор

И. А. БЫКОВ

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить и систематизировать социально-демографические факторы риска развития и распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в Российской Федерации (РФ) посредством проведения систематического обзора существующих публикаций.

**Материалы и методы.** Систематический обзор литературы, проведенный в соответствии с критериями PRISMA, включал исследования, выполненные на территории РФ с 2011 по 2021 г. Из 2 861 публикации были отобраны и проанализированы 26 исследований.

**Результаты.** Согласно включенным исследованиям, МЛУ-ТБ более подвержены пациенты с историей лишения свободы, низким уровнем дохода, безработные, бездомные и пациенты, страдающие алкогольной и никотиновой зависимостью. Также выяснено, что МЛУ-ТБ чаще всего поражает лиц трудоспособного возраста, с четким трендом омоложения контингента. Влияние таких факторов, как пол и местность проживания пациента, на риск развития МЛУ-ТБ не ясно ввиду наличия противоречивых данных и сопоставимой силы доказательности публикаций.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, факторы риска

**Для цитирования:** Быков И. А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 59-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65>

## Social and Demographic Factors Contributing to the Spread of Multiple Drug Resistant Tuberculosis in the Russian Federation: a Systematic Review

I. A. BYKOV

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to identify and systematize social and demographic risk factors for the development and spread of multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) in the Russian Federation (RF) by means of a systematic review of existing publications.

**Subjects and Methods.** A systematic literature review was performed in accordance with the PRISMA criteria and included studies conducted in the Russian Federation from 2011 to 2021. Out of 2,861 publications, 26 studies were selected and analyzed.

**Results.** According to the reviewed studies, patients with a history of incarceration, low income, unemployed, homeless, and patients suffering from alcohol and nicotine addiction are more susceptible to MDR TB. It was also found that MDR TB most often affected people of working age with a clear trend towards a younger cohort. The influence of such factors as gender and location on MDR TB risk is not clear due to conflicting data and comparative strength of evidence in publications.

**Key words:** tuberculosis, multiple drug resistance, risk factors

**For citations:** Bykov I. A. Social and demographic factors contributing to the spread of multiple drug resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 59-65 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65>

Для корреспонденции:  
Быков Илья Андреевич  
E-mail: [svgkofein@yandex.ru](mailto:svgkofein@yandex.ru)

Correspondence:  
Ilya A. Bykov  
Email: [svgkofein@yandex.ru](mailto:svgkofein@yandex.ru)

Российская Федерация (РФ) входит в число стран, несущих наибольшее бремя туберкулеза. Повторяя общемировой тренд, в РФ число случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) стремительно возрастает. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2019 г. РФ занимала 2-е место в мире по распространенности МЛУ-ТБ [33]. Лечение МЛУ-ТБ более токсично для пациента и менее эффективно (глобальный показатель эффективности терапии

составлял всего 56% в 2019 г.) и, что немаловажно, несет гораздо большую экономическую нагрузку на пациентов и систему здравоохранения в целом, тем самым ставя под угрозу усилия по борьбе с туберкулезом в РФ [32]. Согласно предшествующим представлениям исследователей, основную группу риска по МЛУ-ТБ составляли случаи рецидивов туберкулеза и пациенты с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза, однако на сегодняшний день наиболее интенсивный рост распространенности МЛУ

наблюдается именно у впервые диагностированных пациентов и в некоторых регионах РФ превышает 40% [28]. Факторы и причины данного явления не ясны и вызывают беспокойство, особенно на фоне общего снижения заболеваемости туберкулезом в РФ [26]. На сегодняшний день в отечественной литературе отсутствуют систематические обзоры или метаанализы, посвященные данной проблеме, что создает потребность в проведении обобщающего исследования факторов риска развития МЛУ-ТБ с позиций доказательной медицины.

Цель исследования: определить и систематизировать социально-демографические факторы риска развития и распространения МЛУ-ТБ в РФ посредством проведения систематического обзора существующих публикаций.

### Материалы и методы

Дизайн исследования создавался в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) [31]. Поиск производился в базах данных eLibrary и Google Scholar с временными рамками даты публикации с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2021 г. Для поиска в обеих базах данных составлялся единый поисковый оператор, включавший текстовые термины и логические операторы AND и OR. Финальный оператор, использованный для поиска, – «((Туберкулез) OR (Множественная лекарственная устойчивость) OR (МЛУ-ТБ)) AND ((Детерминанты) OR (Предикторы) OR (Факторы риска))». Поиск производился без языковых ограничений. По типу публикаций был ограничен статьями в рецензируемых журналах, материалами конференций и текстами диссертаций. Публикации, посвященные МЛУ-ТБ, опубликованные в соответствующих временных рамках, включались при наличии следующих критериев: 1) демографические факторы риска, 2) социально-экономические факторы риска, 3) поведенческие факторы риска с обязательным наличием проверки статистической значимости данных. Все публикации и резюме, которые не соответствовали критериям отбора, а также дублированные и проводившиеся вне границ РФ, были исключены из этого исследования. Из каждой включенной в исследование публикации извлекались следующие данные: авторы, субъект Федерации проведения, год публикации, дизайн исследования, период исследования и факторы риска, связанные с МЛУ-ТБ. Набор факторов риска, статистически значимо ассоциированных с заболеваемостью и развитием МЛУ-ТБ, формировался индуктивно из отобранных статей и включал: демографические переменные (возраст, пол, местность проживания), поведенческие факторы (курение, злоупотребление алкоголем) и социально-экономические характеристики (наличие и тип занятости, уровень дохода, бездомность и история лишения свободы).

### Результаты

**Поиск литературы и выборка статей.** Из 2 681 статьи в соответствии с критериями PRISMA в финальный качественный анализ включено 26 публикаций. Блок-схема процесса выборки статей в соответствии с критериями PRISMA показана на рис. 1. По дизайну исследования были рас-



Рис. 1. Блок-схема процесса выборки статей в соответствии с критериями PRISMA

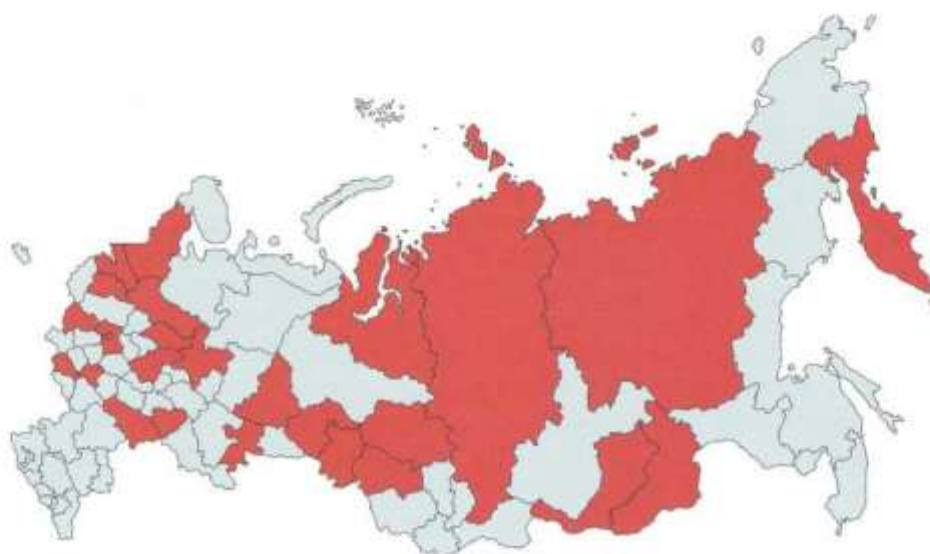
Fig. 1. The chart illustrating the articles selection according to PRISMA criteria

пределены следующим образом: несистематический обзор литературы – 1, поперечное эпидемиологическое исследование – 18, когортные исследования – 2, исследования случай-контроль – 5 (табл.). Публикации представляли результаты исследований, проведенных в 26 субъектах РФ. На рис. 2 приведено географическое распределение исследований на карте РФ.

**Факторы риска, ассоциированные с распространённостью МЛУ-ТБ.** Имеющиеся в литературе данные касательно влияния возраста на риск развития МЛУ-ТБ сходятся в общих выводах, но разнятся в частностях. Ситуация такова, что МЛУ-ТБ практически исключительно поражает граждан трудоспособного возраста, их доля в структуре заболеваемости доходит до 95% [4, 8, 23]. При этом среднестатистический пациент с МЛУ-ТБ стремительно молодеет. Так, сообщается, что с 2004 по 2009 г. доля МЛУ-ТБ среди пациентов моложе 40 лет возросла в 1,7 раза [22]. Однако исследователи расходятся в отношении границ группы риска. Нижняя граница колеблется от 18 до 25 лет [19, 20], а верхняя – от 44 до 54 лет соответственно [18, 20]. Тем не менее стоит отметить, что некоторые исследователи не находят связи между возрастом и развитием МЛУ-ТБ, что

Таблица. Извлеченная базовая информация статей, включенных в исследование  
Table. Retrieved basic information from the articles included in the study

| Регион проведения исследования                                                                                                                                                     | Число пациентов | Период исследования | Год публикации |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| Исследования случай-контроль                                                                                                                                                       |                 |                     |                |
| г. Москва, Челябинская область, Смоленская область, Тюменская область, Республика Карелия, Костромская область, Нанчатский край, Липецкая область, Ямало-Ненецкий автономный округ | 9 397           | 2015-2016           | 2019           |
| Нижегородская область                                                                                                                                                              | 197             | 1998-2009           | 2011           |
| Курская область                                                                                                                                                                    | 1 589           | 2011-2013           | 2015           |
| Новосибирская область                                                                                                                                                              | 200             | 2000-2008           | 2012           |
| Томская область                                                                                                                                                                    | 320             | 2006-2007           | 2012           |
| Когортные исследование                                                                                                                                                             |                 |                     |                |
| Волгоградская область, Ленинградская область, г. Санкт-Петербург                                                                                                                   | 2 888           | 2009-2012           | 2016           |
| Томская область                                                                                                                                                                    | 346             | 2008-2011           | 2020           |
| Поперечные эпидемиологические исследования                                                                                                                                         |                 |                     |                |
| Новгородская область, г. Санкт-Петербург                                                                                                                                           | 137             | 2016-2018           | 2019           |
| Омская область                                                                                                                                                                     | 300             | 2018                | 2020           |
| Омская область                                                                                                                                                                     | 305             | 2005-2010           | 2012           |
| Омская область                                                                                                                                                                     | 154             | 2000-2014           | 2015           |
| Республика Саха                                                                                                                                                                    | 122             | 2018                | 2018           |
| Республика Саха                                                                                                                                                                    | 238             | 2006-2012           | 2015           |
| Республика Саха                                                                                                                                                                    | 445             | 2010-2012           | 2015           |
| Красноярский край                                                                                                                                                                  | 4 720           | 2008-2012           | 2014           |
| Красноярский край                                                                                                                                                                  | 341             | 2011                | 2012           |
| Забайкальский край                                                                                                                                                                 | 94              | 2005-2016           | 2017           |
| Курская область                                                                                                                                                                    | 1 589           | 2015                | 2016           |
| Свердловская область                                                                                                                                                               | 336             | 2004-2012           | 2015           |
| Самарская область                                                                                                                                                                  | 677             | 2008-2011           | 2015           |
| Ниловская область                                                                                                                                                                  | 1 031           | 2007-2011           | 2014           |
| Саратовская область                                                                                                                                                                | 155             | 2011-2012           | 2014           |
| Республика Бурятия                                                                                                                                                                 | 258             | 2003-2012           | 2013           |
| Республика Карелия                                                                                                                                                                 | 306             | 2003-2007           | 2011           |
| Смоленская область                                                                                                                                                                 | 979             | 2010-2014           | 2016           |



**Рис. 2.** Географическое распределение отобранных исследований по субъектам РФ, в которых они были проведены

оставляет пространство для дальнейших обсуждений данного вопроса [11, 25].

Исторически считается, что мужчины являются группой риска в отношении туберкулеза, однако с МЛУ-ТБ все не так однозначно. Многие публикации утверждают, что риск развития МЛУ-ТБ повышен именно для мужчин, при этом сообщаемые цифры разнятся от 1,2 до 4,7 раза [13, 18, 20]. Другие же, напротив, называют женщин в качестве группы риска [11, 14]. И, наконец, ряд исследователей вовсе не находят значимой связи между полом и заболеваемостью МЛУ-ТБ [2, 25]. Отсутствие консенсуса среди источников не позволяет нам сделать однозначные выводы о влиянии пола на распространенность МЛУ-ТБ среди населения РФ.

В отношении поведенческих факторов риска публикации однородны и сообщают о негативном влиянии курения и злоупотребления алкоголем на заболеваемость МЛУ-ТБ. Так, никотиновая зависимость увеличивает риск развития МЛУ-ТБ от 1,3 до 3 раз [19, 25], при этом выраженность риска зависит как от количества выкуриваемых сигарет в день, так и от стажа курения [27]. Касательно алкоголизма множество источников называют его главным фактором риска развития МЛУ среди пациентов на территории РФ [12, 15, 19]. Основываясь на данных литературы, можно с уверенностью утверждать, что данная переменная увеличивает риск развития МЛУ у пациентов с туберкулезом как минимум в 2 раза [5, 21].

Пожалуй, самой неоднозначной переменной оказалась местность проживания пациента. Из 3 включенных исследований, содержавших анализ данного фактора, все пришли к противоположным выводам. Поперечные эпидемические исследования из Омской области и Красноярского края относят в группу риска по МЛУ-ТБ городских и сельских жителей соответственно [13, 20], в то время как многоцентровое исследование типа случай-контроль, проведенное В. Б. Галкиным и др., не обнаружило доказательств ассоциации между наличием лекарственной устойчивости с местностью проживания пациента [7]. Можно предположить, что большая плотность населения в городе и, как следствие, больший шанс заражения первичным МЛУ-ТБ нивелируются худшим доступом сельских жителей к здравоохранению, приводя к статистической незначительности данного фактора в общей популяции.

В отношении других социально-экономических факторов отечественные исследователи склонны к консенсусу. Как и в случае с общей заболеваемостью туберкулезом, низкий уровень дохода (в частности, ниже прожиточного минимума) значительно ассоциирован с распространенностью МЛУ-ТБ, увеличивая риск его развития до полутора раз [12, 16, 23]. Во многом связанная с уровнем дохода бездомность по очевидным причинам до 3 раз повышает вероятность развития МЛУ у пациентов с туберкулезом [11, 19].

Можно с уверенностью заявлять, что занятость и характер трудовой деятельности пациента в значительной степени ассоциированы с распространенностью МЛУ-ТБ. Неработающие граждане значительно чаще страдают МЛУ-ТБ [5, 8, 13]. Более того, отдельные сообщения показывают, что не только сам факт безработицы, но и ее продолжительность должны быть приняты во внимание при оценке данного фактора риска [12]. По данным двух исследований, содержащих анализ вида трудовой деятельности, работники здравоохранения имеют повышенный риск развития МЛУ-ТБ [21]. При этом исследователи из Забайкальского края доказали отсутствие значимой связи между продолжительной лучевой нагрузкой и распространенностью МЛУ-ТБ [17].

Совокупность факторов содержания заключенных создает идеальные условия для формирования МЛУ-ТБ и дальнейшего распространения устойчивых штаммов среди пациентов в местах лишения свободы. Данное высказывание подтверждается исследованиями, проведенными в 8 регионах, различных по дизайну, и включающими в общей сложности 4821 пациента [1, 3, 8–10, 15, 24]. Тем самым, бывшие и нынешние заключенные являются главной группой риска по заболеваемости МЛУ-ТБ в России.

## Заключение

Рассматривая результаты нашего исследования с позиций доказательной медицины, можно смело сказать, что факторы риска развития МЛУ-ТБ на территории РФ изучены недостаточно хорошо [28]. Данный вывод подтверждается отсутствием систематических обзоров, метаанализов, посвященных данной проблеме в отечественных публикациях. Помимо этого, всего лишь 7 из 26 включенных публикаций были изначально посвящены выявлению факторов риска развития МЛУ-ТБ. Оставшиеся 19 исследований имели отличные цели, и их результаты являются побочными по отношению к их основным задачам. Несмотря на стремительный рост распространенности МЛУ-ТБ в общей популяции [6], большое число отечественных исследователей сосредоточено на пациентах с рецидивами туберкулеза и больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Данные группы пациентов, безусловно, вносят свой вклад в структуру заболеваемости МЛУ-ТБ за счет развития вторичной МЛУ возбудителя [30], однако на сегодняшний день во всем мире и в России наиболее интенсивный рост случаев МЛУ-ТБ происходит среди впервые выявленных пациентов (то есть первичное заражение устойчивыми штаммами возбудителя) [26, 33]. Тем самым проблема первичного заражения МЛУ-ТБ выходит на первый план и нуждается в большем внимании со стороны научного сообщества.

Касательно конкретных рассмотренных факторов риска МЛУ-ТБ имеет свои особенности, но отчасти

повторяет факторы риска, связанные с общей заболеваемостью туберкулезом [29]. Так, МЛУ-ТБ более подвержены пациенты с историей лишения свободы, низким уровнем дохода, безработные и лица БОМЖ. Помимо перечисленных социально-экономических факторов, такие пациенты показывают стойкую склонность к никотиновой и алкогольной зависимости. При рассмотрении демографических факторов выявлены отклонения от привычной для туберкулеза картины факторов риска. К сожалению, мы не можем с уверенностью утверждать о наличии связи пола и местности проживания пациента с риском развития МЛУ-ТБ, так как в рассмотренных публикациях были представлены противоречивые выводы при сопоставимых принятых уровнях доказательности [28]. Однако это не относится к такой переменной, как возраст. Отечественные исследо-

вания достоверно показывают, что МЛУ-ТБ в РФ в основе своей поражает лиц трудоспособного возраста и довольно стремительно молодеет.

Хоть и число регионов РФ, в которых проводились включенные исследования, можно назвать удовлетворительными и репрезентативными, хотелось бы обратить внимание, что сосредоточены они были в Центральном, Северо-Западном, Приволжском, Уральском и Сибирском федеральных округах. При этом вовсе не был представлен Северо-Кавказский, а Южные и Дальневосточные округа были представлены в гораздо меньшей степени, учитывая, что последний является лидером в стране по заболеваемости туберкулезом и распространенности МЛУ-ТБ, это создает необходимость более масштабных эпидемических исследований [26].

**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. Азовцева О. В., Пантелеев А. М., Карпов А. В., Архипов Г. С., Вебер В. Р., Беляков Н. А., Архипова Е. И. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // *Инфекция и иммунитет*. – 2019. – Т. 9, № 5-6. – С. 787-799.
2. Аллилуев А. С., Филинук О. В., Шнайдер Е. Е., Голубчиков П. Н., Амичба Д. Э. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // *Туб. и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 21-26.
3. Боровицкий В. С. Особенности лекарственной устойчивости популяции микобактерий туберкулеза в туберкулезной больнице Федеральной службы исполнения наказаний (на примере Кировской области) // Актуальные вопросы современной фтизиатрии и пульмонологии. Инновационные образовательные технологии в высшей школе: материалы очно-заочной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию юбилею кафедры фтизиатрии Кировской государственной медицинской академии, Киров, 03-04 июня 2014 г. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2014. – С. 140-141.
4. Винокурова М. К., Зорина С. П., Кондаков С. Н. Проблема множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом трудоспособного возраста в Республике Саха (Якутия) // Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркулярных регионах Арктики. – 2015. – С. 95-96.
5. Вольф С. Б., Алекс Е. Н., Коломиец В. М. Факторы риска развития лекарственной устойчивости возбудителя: алкогольная зависимость больного туберкулезом // *Фтизиатрия и пульмонология*. – 2016. – № 1. – С. 38-39.
6. Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С., Яблонский П. К. и др. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // *Туб. и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5-12.
7. Галкин В. Б., Русакова Л. И., Стерликов С. А., Малиев Б. М., Яруллина Р. С., Юхнова Е. А., Ашенова Г. Ж. Возрастные, гендерные и клинико-микробиологические особенности больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. – 2019. – № 1. – С. 15-31.
8. Гельберг И. С., Вольф С. Б., Алекс Е. Н. Факторы риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. – 2015. – № 1. – С. 17-22.
9. Загдын З. М., Данилова Т. И., Ковалев Н. Ю., Ковеленов А. Ю., Беляков Н. А., Румман А., Румман Р., Садехи А., Кокс Д., Панкович Дж., Росенес Р., Купер С., Вобесер В., Баласанянц Г. С. Выявление запущенных

#### REFERENCES

1. Azovtseva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Veber V.R., Belyakov N.A., Arkhipova E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis. *Infektsiya I Immunitet*, 2019, vol. 9, no. 5-6, pp. 787-799. (In Russ.)
2. Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnyder E.E., Golubchikov P.N., Amichba D.E. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 21-26. (In Russ.)
3. Borovitskiy V.S. Specific features of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* population in a tuberculosis hospital of the Federal Penitentiary Service (using the example of Kirov Oblast). *Topical issues of modern phthisiology and pulmonology. Innovatsionnyye obrazovatelnyye tekhnologii v vysshey shkole: materialy ochno-zaochnoy mezhregionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhnatsionnym uchastiyem, posvyashchennoy 25-letnemu yubileyu kafedry ftiziatrit Kirovskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii, Kirov, 03-04 iyunya 2014 g.* [Innovative educational technologies in higher education: materials of off-line and on-line interregional scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 25th anniversary of the Department of Phthisiology of the Kirov State Medical Academy, Kirov, June 03-04, 2014]. Kirov, Kirovskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya Publ., 2014, pp. 140-141. (In Russ.)
4. Vinokurova M.K., Zorina S.P., Kondakov S.N. Problema mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti u bol'nykh tuberkulezom trudosposobnogo vozrasta v Respublike Sakha (Yakutiya). *Novyye prioritety v protivotuberkuleznoy rabote v tsirkumpolyarnykh regionakh Arktiki*. [The issue of multiple drug resistance in tuberculosis patients of working age in the Republic of Sakha (Yakutia). New priorities in tuberculosis control in the circumpolar regions of the Arctic]. 2015, pp. 95-96.
5. Volf S.B., Alekso E.N., Kolomiets V.M. Risk factors for development of drug resistance of the pathogen: alcohol addiction of a tuberculosis patient. *Ftiziatriya i Pulmonologiya*, 2016, no. 1, pp. 38-39. (In Russ.)
6. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonskiy P.K. et al. Changes in the prevalence of multiple drug resistant tuberculosis *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 5-12. (In Russ.)
7. Galkin V.B., Rusakova L.I., Sterlikov S.A., Maliev B.M., Yarulina R.S., Yuhnova E.A., Ashenova G.Zh. Age, gender, clinical and microbiological characteristics of patients with extensive drug resistant tuberculosis. *Vestnik Tsentralnogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Tuberkuleza*, 2019, no. 1, pp. 15-31. (In Russ.)
8. Gelberg I.S., Volf S.B., Alekso E.N. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis development. *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik Chelovek I Ego Zdorovye*, 2015, no. 1, pp. 17-22. (In Russ.)
9. Zagdyn Z.M., Danilova T.I., Kovalev N.Yu., Kovelenev A.Yu., Belyakov N.A., Rumman A., Rumman R., Sadekhi A., Koks D., Pankovich Dzh., Rossenes R.,

- форм туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 42–50.
10. Зарбуев А. Н. Пенитенциарная система как основной фактор риска в развитии эпидемического процесса туберкулеза на территории Республики Бурятия: Дис. ... д-ра мед. наук. – Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, 2013.
11. Игнатьева О. А., Балабанова Я. М., Николаевский В. В., Концевая И. С., Родионова Ю. Д., Макурина О. Н., Дробневский Ф. Факторы риска туберкулеза с лекарственной устойчивостью среди пациентов Самарской области // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 38–39.
12. Кондаков С. Н., Винокурова М. К. Анализ результатов анонимного анкетирования впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 72–73.
13. Коретская Н. М., Наркевич А. Н. Первичная множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза по данным стационара Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 5-1 (87). – С. 56–58.
14. Коретская Н. М., Шогжал И. Характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин Красноярского края // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 5. – С. 29–33.
15. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Республике Карелия // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 8. – С. 11–17.
16. Мордык А. В., Пузырева Л. В. Выявление причин высокой заболеваемости туберкулезом на территории обслуживания отдельной поликлиники // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 75–77.
17. Морева А. Ю., Байке Е. Е. Туберкулез у облучаемых лиц: результаты проспективного исследования // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 103–110.
18. Мясникова Т. В., Фролова Ю. В., Рашкевич Е. Е., Ярмавич В. В., Моисеенкова С. Н. Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 40–43.
19. Ощепкова Н. М., Винокурова М. К. Особенности очагов туберкулезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью в условиях Северного города // Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркумполярных регионах России. Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты). – 2018. – С. 69–78.
20. Пасечник О. А., Вильмс Е. А., Турчанинов Д. В., Ярусова И. В., Батищева Т. Л., Ситникова С. В. Пищевой статус и структура потребления макроэлементов у больных туберкулезом с различной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 32–39.
21. Пасечник О. А., Плотнокова О. В. Профессиональная заболеваемость туберкулезом медицинских работников Омской области // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 8. – С. 23–26.
22. Репина О. В., Скорняков С. Н., Голубкова А. А. К вопросу заболеваемости туберкулезом контактных в семейно-квартирных очагах туберкулезной инфекции // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 1. – С. 13–17.
23. Тутушева Г. Ю. Клинические характеристики туберкулеза легких у больных с множественной лекарственной устойчивостью // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 812.
24. Фелькер И. Г. Причины неудач в лечении по программе DOTS-PLUS больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2012. – 22 с.
25. Филинчук О. В., Уразова О. И., Некрасов Е. В., Буйнова Л. Н., Колоколова О. В., Фелькер И. Г., Христенко О. Ю. Социальные аспекты множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 167–170.
26. Шилова М. В. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации в 1970–2019 годах и факторы, оказывающие влияние на ее уровень // Медицинский альянс. – 2021. – № 18. – С. 23–33.
27. Шпрыков А. С. Клиника и эффективность лечения туберкулеза и бактериальных заболеваний легких в условиях хронической табачной интоксикации (экспериментальные и клинические исследования) // Шпрыков А. С. – М. – 2011.
- Kuper S., Vobeser V., Balasanyants G.S. Detection of advanced forms of tuberculosis among released and serving prisoners and homeless people infected with HIV in a multicenter cohort study. *Meditsinskiy Alyans*, 2016, no. 3, pp. 42–50. (In Russ.)
10. Zarbuiev A.N. *Penitentsiarnaya sistema kak osnovnoy faktor riska v razvitiy epidemicheskogo protsessa tuberkuleza na territorii Respubliki Buryatiya*. Diss. dokt. med. nauk. [The penitentiary system as the main risk factor for development of tuberculosis epidemic in the territory of the Republic of Buryatia. Doct. Diss.]. Research Center of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, 2013.
11. Ignatyeva O.A., Balabanova Ya.M., Nikolaevskiy V.V., Kontsevaya I.S., Rodionova Yu.D., Makurina O.N., Drobnevskiy F. Risk factors for drug resistant tuberculosis among patients in Samara Oblast. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 2, pp. 38–39. (In Russ.)
12. Kondakov S.N., Vinokurova M.K. Analysis of results of anonymous questionnaires in new pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 72–73. (In Russ.)
13. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Primary multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria according to the data of the hospital of the Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1. *Acta Biomedica Scientifica*, 2012, no. 5-1 (87), pp. 56–58. (In Russ.)
14. Koretskaya N.M., Shogzhal I. Typical features of new respiratory tuberculosis in women in Krasnoyarsky Krai. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2014, vol. 58, no. 5, pp. 29–33. (In Russ.)
15. Markelov Yu.M. Clinical and epidemiological specific features of multiple drug resistant tuberculosis and causes of its transmission in Karelia Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 8, pp. 11–17. (In Russ.)
16. Mordyk A.V., Puzyreva L.V. Identification of causes for the high incidence of tuberculosis in the service area of a particular polyclinic. *Meditsinskiy Almanakh*, 2012, no. 3, pp. 75–77. (In Russ.)
17. Moreva A.Yu., Bayke E.E. Tuberculosis in people undergoing radiation therapy: results of the prospective study. *Zabaykalskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2017, no. 4, pp. 103–110. (In Russ.)
18. Myakisheva T.V., Frolova Yu.V., Raslikevich E.E., Yarmolich V.V., Moiseenkova S.N. Structure of drug resistance of tuberculosis mycobacteria in Smolensk Oblast. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 40–43. (In Russ.)
19. Oschepkova N.M., Vinokurova M.K. *Osobennosti ochagov tuberkuleznoy infektsii s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu v usloviyakh Severnogo goroda. Preduprezhdeniye raspriustraneniya tuberkuleznoy infektsii v tsirkumpolyarnykh regionakh Rossii. Aktual'nyye problemy sochetannykh infektsiy (VICH/TB/gepatity)*. [Specific features of foci of tuberculosis infection with multiple drug resistance in the conditions of the Northern City. Prevention of the tuberculosis infection transmission in the circumpolar regions of Russia. Actual problems of concurrent infections (HIV/TB/hepatitis)]. 2018, pp. 69–78.
20. Pasechnik O.A., Vilms E.A., Turchaninov D.V., Yarusova I.V., Batischeva T.L., Sitnikova S.V. Nutritional status and structure of macronutrient consumption in tuberculosis patients with different drug resistance profiles. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 4, pp. 32–39. (In Russ.)
21. Pasechnik O.A., Plotnikova O.V. Incidence of occupational tuberculosis among medical workers in Omsk Oblast. *Gigiena i Sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 8, pp. 23–26. (In Russ.)
22. Repina O.V., Skorniyakov S.N., Golubkova A.A. On the issue of tuberculosis incidence among those exposed to tuberculous infection in their families and places of accommodation. *Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*, 2015, no. 1, pp. 13–17. (In Russ.)
23. Tugusheva G.Yu. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance. *Bulleten Meditsinskikh Internet Konferentsiy*, 2014, vol. 4, no. 5, pp. 812. (In Russ.)
24. Felker I.G. *Prichiny neudach v lechenii po programme DOTS-PLUS bolnykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu*. Diss. kand. med. nauk. [Causes of treatment failures in DOTS-PLUS program of patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2012, 22 p.
25. Filinyuk O.V., Urazova O.I., Nekrasov E.V., Buynova L.N., Kolokolova O.V., Felker I.G., Khristenko O.Yu. Social aspects of multiple drug resistant tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 167–170. (In Russ.)
26. Shilova M.V. The prevalence of tuberculosis in the Russian Federation in 1970–2019 and factors providing impact on its level. *Meditsinskiy Alyans*, 2021, no. 18, pp. 23–33. (In Russ.)
27. Shprykov A.S. *Klinika i effektivnost lecheniya tuberkuleza i bakteriynykh zabolevaniy legkikh v usloviyakh khronicheskoy tabachnoy intoksikatsii*

28. Akobeng A. K. Principles of evidence based medicine // *Archives of disease in childhood*. – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 837-840.
29. Bates M. N., Khalakdina A., Pai M., Chang L., Lessa F., Smith K. R. Bates M. N. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis // *Archives of internal medicine*. – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 335-342.
30. Luna J. A. C., Mendoza G. P., de Castro E. R. Tuberculosis multirresistente diez años después // *Medicina Clínica*. – 2021. – Vol. 156, № 8. – P. 393-401.
31. Moher D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *Annals of internal medicine*. – 2009. – Vol. 151, № 4. – P. 264-269.
32. Pradipta, I. S., Forsman, L. D., Bruchfeld, J., Hak, E., Alffenaar, J. W. Pradipta I. S. et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis // *Journal of Infection*. – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 469-478.
33. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020: executive summary // *Global tuberculosis report 2020: executive summary*. – 2020.
- (eksperimentalnye i klinicheskiye issledovaniya). [Clinical features and effectiveness of treatment of tuberculosis and bacterial lung diseases in conditions of chronic tobacco intoxication (experimental and clinical studies)]. Shpyrkov AS-M Publ., 2011.
28. Akobeng A.K. Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood*, 2005, vol. 90, no. 8, pp. 837-840.
29. Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., Chang L., Lessa F., Smith K.R. Bates M.N. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 2007, vol. 167, no. 4, pp. 335-342.
30. Luna J.A.C., Mendoza G.P., de Castro E.R. Tuberculosis multirresistente diez años después. *Medicina Clínica*, 2021, vol. 156, no. 8, pp. 393-401.
31. Moher D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 2009, vol. 151, no. 4, pp. 264-269.
32. Pradipta, I.S., Forsman, L.D., Bruchfeld, J., Hak, E., Alffenaar, J.W., Pradipta I.S. et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2018, vol. 77, no. 6, pp. 469-478.
33. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020: executive summary. *Global tuberculosis report 2020: executive summary*. 2020.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Быков Илья Андреевич**

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный  
 медицинский университет» МЗ РФ,  
 аспирант очной формы обучения,  
 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.  
 Тел.: 8 (4212) 76-13-96.  
 E-mail: srgkoifein@yandex.ru  
 ORCID - <https://orcid.org/0000-0003-2375-4625>

Поступила 03.02.2022

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

**Ilya A. Bykov**

Far Eastern State Medical University,  
 Full-time Post Graduate Student,  
 55, Muravyeva-Amurskogo St.,  
 Khabarovsk, 680000.  
 Phone: +7 (4212) 76-13-96.  
 Email: srgkoifein@yandex.ru  
 ORCID - <https://orcid.org/0000-0003-2375-4625>

Submitted as of 03.02.2022



## Роль пиридоксина в комплексном лечении больных туберкулезом

Т. Е. ТЮЛКОВА

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

**РЕЗЮМЕ** В обзоре проанализированы 47 публикаций, посвященных описанию процессов, протекающих в организме человека при участии пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>). Главное внимание сосредоточено на роли витамина В<sub>6</sub> в предупреждении развития нежелательных реакций при приеме лекарственных препаратов или их купировании за счет комплексного действия на многие органы и системы.

**Ключевые слова:** пиридоксин, витамин В<sub>6</sub>, туберкулез, терапия, противотуберкулезные препараты, гидразид изоникотиновой кислоты, нервная система

**Для цитирования:** Тюлькова Т. Е. Роль пиридоксина в комплексном лечении больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 66-72. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-66-72>

## The Role of Pyridoxine in the Comprehensive Treatment of Tuberculosis Patients

T. E. TYULKOVA

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

**ABSTRACT** The review analyzes 47 publications describing the process occurring in the human body with involvement of pyridoxine (vitamin В<sub>6</sub>). The special emphasis is put on the role of vitamin В<sub>6</sub> in prevention of adverse reactions to medications or their relief due to a comprehensive effect on many organs and systems.

**Key words:** pyridoxine, vitamin В<sub>6</sub>, tuberculosis, therapy, anti-tuberculosis drugs, isonicotinic acid hydrazide, nervous system

**For citations:** Tyulkova T. E. The role of pyridoxine in the comprehensive treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 66-72 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-66-72>

Для корреспонденции:  
Тюлькова Татьяна Евгеньевна  
E-mail: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru)

Correspondence:  
Tatyana E. Tyulkova  
Email: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru)

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза. Для достижения бактерицидного/бактериостатического эффекта используют комбинации лекарственных препаратов в течение длительного времени. Одновременное назначение более 5 препаратов для лечения одного заболевания [14, 20, 22] граничит с общепринятыми понятиями полипрагмазии и политерапии. Поэтому во фтизиатрии часто используются превентивные меры, направленные на улучшение переносимости химиотерапии. Для лечения туберкулеза часто используют препараты группы гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), циклосерин, тиацетазон, которые способны оказывать токсическое действие на центральную, периферическую и вегетативную нервную системы. В структуре побочных реакций на препараты неврологические нарушения занимают одно из ведущих мест по частоте развития (12-24%) [2, 8]. Особенно агрессивны в отношении нервной системы производные ГИНК. Согласно инструкции к препарату изониазид, при его применении могут отмечаться нейротоксические проявления: головные боли, головокружение, нарушение сна, энцефалопатия, неврит или атрофия зрительного нерва, полиневрит, мышечные подергивания и судороги; кардиоваскулярные, гематологические проявления,

сердцебиение, усиление ишемии миокарда у пожилых пациентов, стенокардия, повышение артериального давления, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения; со стороны органов желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз и др. [13, 29]. Для снижения выраженности токсического действия или его нивелирования одновременно с препаратами группы ГИНК назначают пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>). Эффективность такого использования доказана в эксперименте на животных [22]. Производное пиридоксина – пиридоксальфосфат – является кофактором 140-150 различных ферментативных реакций, происходящих в организме человека [27, 30].

Цель обзора: обобщить данные литературы о роли пиридоксина при лечении туберкулеза схемами из противотуберкулезных препаратов (ПТП).

### Материалы и методы

Проанализировано 47 источников литературы из библиографических баз данных: MEDLINE/PubMed, ELIBRARY, а также [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) в период с 1 ноября по 31 декабря 2021 г. с использованием ключевых слов или

поисковых терминов на русском языке: «пиридоксин», «витамин В<sub>6</sub>», «туберкулез», «лечение», «нейротоксичность», «изониазид»; на английском языке: «tuberculosis /TB», «pyridoxine», «vitamin B<sub>6</sub>/treatment», «izoniazidi».

### Результаты

*Пиридоксин и нервная система.* Пиридоксальфосфат активирует аминокислоту серин в реакции с пальмитоил-Со-А, в результате чего запускается синтез сфингозина – основного составного компонента сфинголипидов [44]. Аналогичную функцию выполняет пиридоксальфосфат в преобразовании фосфатидилэтаноламина в фосфатидилсерин в синтезе фосфолипидов. Синтезируемые в организме сфинголипиды и фосфолипиды относятся к сложным липидам, которые необходимы для формирования мембранных структур аксонов, синапсов и других клеток нервной ткани, а также для передачи сигналов по нервным волокнам. Учитывая, что при хронических интоксикациях, в том числе при туберкулезе, нарушается усвоение многих питательных веществ, может возникнуть недостаточность пиридоксина. По данным авторов [42], легкий бессимптомный дефицит пиридоксина до начала терапии ПТП наблюдался в 5,6% случаев в начале лечения изониазидом, а через 3 мес. – уже в 7,5%, позже достигая 13% [40]. При этом не происходит грубых нарушений, несовместимых с жизнью, но формируются предпосылки для дисфункции нервной и других систем, что в условиях приема ПТП, обладающих нейротоксическим действием, может усугубить состояние пациента и спровоцировать возбудимость нервной системы вплоть до судорог. В патогенезе побочных нейротоксических реакций, возникающих при включении в режимы химиотерапии препаратов группы ГИНК, активное участие принимает серотонинергическая система и антиоксидант/перекисное окисление липидов, что приводит к возбуждению нервной системы и нарушению передачи нервных импульсов. Пиридоксальфосфат является кофактором декарбоксилаз аминокислот. В процессе декарбоксилирования аминокислот появляются биогенные амины: из гистидина – гистамин, из тирозина – дофамин, из глутамата –  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), из окситриптофана – серотонин, из лизина – кадаверин [13]. Синтез серина поддерживает у пациента позитивный настрой, предотвращая развитие депрессивных состояний. Образующаяся ГАМК в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты обладает функцией торможения передачи импульсов, упорядочивая прохождение сигналов из центров возбуждения. Одновременное введение витамина В<sub>6</sub> с изониазидом позволяет снизить возбудимость нервной системы и профилактировать нейротоксический эффект ПТП, не снижая их антимикробный эффект [15]. Нейротоксическое

действие препаратов группы ГИНК в отсутствие витамина В<sub>6</sub> обусловлено фармакокинетическим действием изониазида и показано в эксперименте [11]. В двойном слепом исследовании у людей доказано, что витамин В<sub>6</sub> вызывает неспецифические изменения энергетического метаболизма. Следствием этого является повышение «тонуса коры», отражаемого в характеристиках когерентности ЭЭГ, и определяющее нарастание уровня ее функциональной активности [25]. В другом исследовании показано снижение нейротоксического действия изониазида при введении его в вечернее время [19].

Вызванная изониазидом периферическая невропатия является вторичной по отношению к дефициту витамина В<sub>6</sub> [28] и купируется его назначением [31]. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), вводимый в количестве грамм на грамм изониазида, устраняет судорожную активность и помогает скорректировать метаболический ацидоз у пациента [43]. Изониазид является конкурентом пиридоксину при действии на нервную систему [45]. Т. е. введение витамина В<sub>6</sub>, не оказывая влияния на изониазид, способствует снижению возбудимости нервной системы за счет уравновешенной передачи импульсов по нервным окончаниям.

Другой процесс, происходящий в нервной системе при участии пиридоксальфосфата, – это синтез ниацина из триптофана, обеспечиваемый кинурениназой и кинуренинаминотрансферазой [23]. Производное пиридоксина входит в состав этих ферментов. Учитывая, что триптофан и пиридоксин поступают в организм из пищи, то глубокого дефицита не бывает. Достаточно небольшого количества пиридоксальфосфата, чтобы сохранить интенсивность процессов окисления триптофана [21, 23]. При снижении уровня пиридоксальфосфата и, как следствие, ниацина, который образуется из триптофана путем окислительных процессов, более вероятны нарушения микроциркуляции в тканях [5]. Составной компонент ниацина – никотиновая кислота – освобождает гистамин и активирует систему кининов, что приобретает особое значение при гипоксии, испытываемой больным туберкулезом [5].

*Пиридоксин и гепатобилиарная система.* Никотиновая кислота необходима при поражениях печени (в том числе острых или хронических гепатитах), которые встречаются среди пациентов фтизиатрической службы до 75% [7]. По данным литературы, у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и/или вирусных гепатитов В/С возможны нарушения нутритивного статуса из-за совокупности нозологий и пагубных пристрастий (алкоголь, наркомания) [9]. Наличие изменений биохимических показателей до начала химиотерапии является показателем отягощенного преморбидного фона. Транзиторное увеличение уровня трансаминаз при химиотерапии возможно в 48% случаев и объясняется феноменом печеночной адаптации, который,

в отличие от лекарственно-индуцированного поражения печени, ассоциируется с минимальными или умеренными лабораторными нарушениями и регрессирует без отмены ПТП [10]. Экспериментально на животных доказан эффект снижения уровня трансаминаз при введении ПТП в сочетании с витамином В<sub>6</sub> [24, 32]. В связи с этим прием витаминных препаратов группы В, в том числе В<sub>6</sub>, становится необходимым условием снижения риска развития гепатотоксических эффектов химиотерапии. Аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ) являются пиридоксальфосфатсодержащими ферментами. В эксперименте [32] убедительно доказано увеличение активности аминотрансфераз при введении пиридоксина гидрохлорида. АлАТ катализирует обратимую реакцию с образованием глутамата и пирувата, которые, в свою очередь, участвуют в цикле трикарбоновых кислот, а итогом является синтез аденозин-три-фосфата (АТФ). Т. е. витамин В<sub>6</sub> ускоряет цикл Кребса, в ходе которого углеводы перерабатываются в АТФ, являющуюся энергией для каждой клетки.

Пиридоксин, а также его производные (пиридоксаль, пиридоксальфосфат и пиридоксамин) необходимы для метаболизма углеводов, белков и жиров. Для высвобождения глюкозы при распаде гликогена в печени необходим пиридоксальфосфат, являющийся кофактором фосфорилаз гликогена. Этот факт одновременно с другими его свойствами способствует увеличению общего белка и белковых фракций, как показано в эксперименте [26].

**Пиридоксин и обмен цистатинина.** Пиридоксальфосфат выступает кофактором цистатининсинтазы и цистатининлиазы в обмене цистатинина. Это вещество необходимо для формирования соединительной ткани, но в процессе его синтеза образуется гомоцистеин. Накопление последнего связано с нарушениями в системе цистатинина, что возможно при недостаточности витаминов группы В (пиридоксин, фолаты, цианокобаламин), которые являются синергистами. При недостаточности любого витамина группы В нарушается функция метилирования ДНК, необходимого для роста клеток и обезвреживания гомоцистеина [4, 47]. Недостаток витамина В<sub>6</sub> в метаболизме гомоцистеина провоцирует перекисное окисление липидов в липопротеинах крови, нарушая связь с белками [41] и, как следствие, задержку гомоцистеина в крови [38]. Наиболее характерно это для липопротеидов низкой плотности, что приводит к активации иммунных реакций в интима сосудов, запуская формирование атеросклеротических бляшек. Гомоцистеин ускоряет агрегацию тромбоцитов и вызывает повреждение эндотелия сосудов, что усиливает развитие тромбозов. Т. е. гомоцистеинемия является фактором риска атеросклероза сосудов, независимым от вредных привычек, уровня холестерина, и регистрируется у 30% пациентов с атеросклерозом, тромбозом и с ишемической болезнью сердца [6].

Пиридоксаль-5-фосфат, являясь кофактором, способствует защите нейронов от токсического действия гомоцистеина, через активацию рецепторов, которые способствуют выживанию нейронов [4]. В другом исследовании [16] среди пациентов с гипергликемией доказана способность витамина В<sub>6</sub> снижать уровень гомоцистеина, как маркера поражения сосудов в развитии ретинопатии, диабетической нефропатии при сахарном диабете. Таким образом, пиридоксин, участвуя в метаболизме гомоцистеина, оказывает комплексное экранирующее действие на нервную систему и сосуды.

В эксперименте при генерализованном туберкулезе у морских свинок в крови и печени регистрируется повышенное содержание глутатиона и промежуточных продуктов его образования (цистатинина, цистеиновой кислоты). Доказано, что при ингибировании цистатинина пиридоксальфосфат выполняет функцию кофактора [18]. Цистатинин способствует разрастанию соединительной ткани и снижению защитно-адаптивных механизмов при туберкулезе. Это способствует разрастанию участков цирроза и поддержанию активности патологического процесса. Кроме того, излишняя продукция глутатиона и, как следствие, цистатинина в организме оказывает негативное влияние на лейкоциты крови, угнетая метаболическую активность фагоцитов [17], что также способствует поддержанию воспаления. Пиридоксин предотвращает окисление глутатиона, уменьшая синтез цистатинина, что замедляет разрастание соединительной ткани со всеми вытекающими последствиями, а также повышает антиоксидантные свойства фагоцитов. По данным авторов [34], у больных туберкулезом людей при прогрессировании заболевания с мочой теряется большое количество серосодержащих аминокислот, что приводит к хроническому и осложненному течению туберкулеза и развитию амилоидоза. Своевременное назначение препаратов пиридоксина уменьшает интенсивность их выделения и, соответственно, снижая риск осложненного течения инфекции.

**Пиридоксин и микроэлементы (железо, магний, йод и др.).** Пиридоксальфосфат участвует в биосинтезе гемоглобина и других гемосодержащих белков. Эти химические реакции проходят в несколько стадий, где первую стадию взаимодействия сукцинил-Ко-А с глицином и образованием  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты катализирует пиридоксальфосфат-зависимый фермент  $\delta$ -аминолевулинатсинтаза [17]. Т. е. ключевым фактором на начальном этапе синтеза гема является наличие производных витамина В<sub>6</sub>.

В эксперименте отмечается снижение уровня гемоглобина у животных, восприимчивых к заражению микобактерией туберкулеза, в 2 раза по сравнению с резистентными животными [19]. В связи с этим для профилактики и лечения анемии у больных туберкулезом также необходим прием витами-

на  $B_6$ . Кроме того, дефицит железа сказывается на состоянии иммунной системы [35, 39], играющей важную роль в защите от туберкулеза.

Недавние исследования молекулярной роли витамина  $B_6$  и его прямого взаимодействия с инфламмосомами показывают его определяющую роль в развитии воспаления, в том числе инфекционного генеза, а предотвращение накопления хромосомных мутаций – в канцерогенезе [30]. Т. е. пиридоксин способствует формированию резистентности к инфекции через предотвращение окисления глутатиона, опосредованного влияния на фагоциты и непосредственного на инфламмосомы.

Экспериментально авторы [12] доказывают влияние пиридоксина гидрохлорида на нормализацию показателей натрия, калия, хлора плазмы кроликов в условиях гамма-облучения и докинга холинэстераз при отравлении фосфорорганическими соединениями, оказывая антихолинэстеразную активность [1], что может быть принято к сведению при наличии сопутствующей патологии у больных туберкулезом.

Витамин  $B_6$  является синергистом йода, при отсутствии которого прием монопрепаратов йода не дает должного клинического эффекта [5]. Йодтирозины, соединяясь между собой (дийодтирозин + дийодтирозин), образуют тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин  $T_3$  (дийодтирозин + монойодтирозин). Метаболизм йодтиронинов включает полное деiodирование, дезаминирование или декарбоксилирование [5], где кофактором также выступает пиридоксальфосфат. Т. е. при дефиците пиридоксина возможно нарушение метаболизма йодтиронинов и, как следствие, усвоения йода. У больных туберкулезом этот факт может усугубить состояние, которое может развиться, согласно инструкции к применению парааминосалициловой кислоты.

Пиридоксальфосфат обладает значительным фармакодинамическим синергизмом с магнием в обезвреживании алкоголя (употребление которого часто встречается среди больных туберкулезом) [16]. Пиридоксин важен не только для доставки магния внутрь клеток, но имеет собственные ярко выраженные свойства антидепрессанта за счет участия в синтезе серотонина из окситриптофана. У больных алкоголизмом, находящихся в состоянии *delirium tremens*, обмен пиридоксина достигает критически низких величин, поэтому в протокол лечения таких больных входят не только препараты магния, но и высокие дозы пиридоксина [28, 33].

**Токсичность витамина  $B_6$ .** Следует отметить, что высокие дозы витамина могут оказывать токсическое действие.

В литературе описаны случаи токсического действия высоких доз пиридоксина (1 250–1 750 мг в день) в виде нарушения чувствительности и атаксии, которые исчезают при снижении дозы до 500 мг в день [28]. Случаи токсического действия витамина  $B_6$  связаны с супратерапевтическими (30 мг/кг в сутки) дозами [37]. Исследование [46] показывает, что невропатия, наблюдаемая после приема высоких доз витамина  $B_6$ , связана с ингибированием фермента пиридоксалькиназы (пиридоксаль-5'-фосфат) и нейротрансмиссией ГАМК. Соединения, ингибирующие пиридоксалькиназу, как и супратерапевтические дозы пиридоксина, приводят к угнетению синтеза ГАМК, нарушению передачи сигналов в сенсорных нейронах и развитию судорог. Учитывая различия в регуляции этого фермента и в проницаемости гематоэнцефалитического барьера для пиридоксина, отсутствуют симптомы, связанные с центральной нервной системой, где активность пиридоксалькиназы сохраняется. Это может привести к эксайтотоксичности (патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов), нейродегенерации и в конечном итоге к развитию периферической невропатии [36]. Следовательно, симптомы, возникающие при приеме супратерапевтических доз витамина  $B_6$ , аналогичны таковым при дефиците витамина  $B_6$ . В эксперименте [27] авторы показывают, что 5–6-кратное увеличение дозы пиридоксина (до 300–500 мг/сут) не оказывает негативного влияния на организм.

Таким образом, пиридоксин в большинстве случаев предотвращает не только неврологические расстройства, но и благотворно влияет на функцию печени, кроветворную, сердечно-сосудистую и эндокринную системы [3, 6]. Его недостаток провоцирует ранний атеросклероз, патологию печени и щитовидной железы, развитие анемии и невропатии. Пиридоксин косвенно влияет на иммунную систему через предотвращение окисления глутатиона и повышение антиоксидантных свойств фагоцитов.

### Заключение

Роль витамина  $B_6$  в комплексной комбинированной терапии туберкулеза многогранна и может определять патогенетические реакции у больных. Прием пиридоксина одновременно с ПТП, особенно препаратами группы ГИНК, необходим и определен участием витамина и его производных во многих химических реакциях, происходящих в организме.

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

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

# ЛИТЕРАТУРА

# REFERENCES

1. Аюпов Р.Х., Акберова Н.И., Тарасов Д.С. Докинг производных пиридоксина в активном центре холинэстераз // Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки. – 2012. – Т. 153. – кн. 3. – С. 107-118.
2. Баласанянц Г.С., Сухинин Д.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное, СПб. – С. 64.
3. Березовский В.М. Химия витаминов. – Изд. 2-е, М.: Пищевая промышленность, 1973. – 632 с.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Семенов В.А., Рудаков К.В. Механизм действия этилметилгидроксипиридина-сукцината магния и пиридоксина: протеомные эффекты // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 38-44.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Коселева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 51-58.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Калачева А.Г. Дефицит магния и пиридоксина как фактор риска развития ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 10. – С. 55-62.
7. Иванов А.К., Сакра А.А., Нечаев В.В., Назаров В.Ю., Шевырева Е.В. Сочетанная инфекция: вирусные гепатиты и туберкулез // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2013. – Т. 5 (31). – С. 86-89.
8. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 60-69.
9. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
10. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота и характер лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 11. – С. 25-31.
11. Компанцева Е.В., Овчаренко Л.П., Халата А.В., Кулешова С.А., Благодумкина Н.В., Дуккардт Л.Н., Граханцева Л.М. Фармакокинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // Экология человека. – 2007. – № 02. – С. 7-10.
12. Костюк С.С., Бусенко А.Т. Влияние пиридоксина на электролиты крови кроликов в условиях гамма-облучения // Ученые Записки УО ВГАВМ. 2014. – Т. 50, вып. 2. – ч. 1. – С. 158-161.
13. Маслаускене Т.П., Николаева С.В. Побочное действие противотуберкулезных препаратов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 13-19.
14. Методические рекомендации Минздрава РФ от 19 марта 2004 г. № 2004/46 «Непрерывное совершенствование лечебно-диагностического процесса в условиях индустриальной модели управления качеством медицинской помощи в стационаре».
15. Можожкина Г.Н., Елистратова Н.А. Способ снижения нейротоксичности изониазида в эксперименте. Патент на изобретение 15.12.14, номер заявки: 2014150465/15.
16. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Бенфотамин и пиридоксин: новые горизонты в терапии осложнений сахарного диабета // РМЖ. – 2013. – № 5. – С. 290-294.
17. Павлов В.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д., Крайченко М.А., Сабаш Е.В. Роль особенностей метаболизма железа и серы в межвидовой устойчивости к туберкулезу // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 3-2. – С. 264-268.
18. Павлов В.А., Котомцев В.В., Сабаш Е.В., Медвинский И.Д. Роль особенностей метаболизма соединительной ткани в межвидовой устойчивости к туберкулезу // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 9. – С. 105-109.
19. Павлов В.А., Сабаш Е.В. Аминокислоты в механизмах защиты при туберкулезе // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4 (41). – С. 143.
20. Письмо Минздрава РФ от 28 декабря 2000 г. № 2510/14329-32 «О мерах по усилению контроля за назначением лекарств».
21. Северин Е.С. Биохимия, Учебник для вузов. – М.: Гэотар-Медиз, 2007. – 35 с.
1. Ayupov R.Kh., Akberova N.I., Tarasov D.S. Docking of pyridoxine derivatives in the active center of cholinesterases. Scientific notes of Kazan University. Series Natural Sciences]. 2012, vol. 153, Book 3, pp. 107-118.
2. Balasanyants G.S., Sukhinin D.S. Pobochnyye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya. [Side effects to anti-tuberculosis drugs and methods of their management]. 3rd ed., suppl., St. Petersburg, pp. 64.
3. Berezovskiy V.M. Khimiya vitaminov. [Chemistry of vitamins]. 2nd ed., Moscow, Pischevaya Promyshlennost Publ., 1973, 632 p.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Semenov V.A., Rudakov K.V. Mexi B<sub>6</sub> as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: proteome effects. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 38-44. (In Russ.)
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficiency diseases in pregnant women. RMJ, 2011, vol. 19, no. 1, pp. 51-58. (In Russ.)
6. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nazarenko A.G., Kalacheva A.G. Magnesium and pyridoxine deficiency as a risk factor for coronary heart disease. Kardiologia, 2016, vol. 56, no. 10, pp. 55-62. (In Russ.)
7. Ivanov A.K., Sakra A.A., Nechaev V.V., Nazarov V.Yu., Shevyreva E.V. Concurrent infection: viral hepatitis and tuberculosis. VICH-Infektsiya i Immunosupressiya, 2013, vol. 5 (31), pp. 86-89. (In Russ.)
8. Ivanova D.A. Adverse reactions during treatment of tuberculosis patients. Tuberculosis and Lung Diseases, 2011, no. 6, pp. 60-69. (In Russ.)
9. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)
10. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency and nature of drug-induced liver lesions when treating new tuberculosis patients. Tuberculosis and Lung Diseases, 2013, no. 11, pp. 25-31. (In Russ.)
11. Kompantseva E.V., Ovcharenko L.P., Khalata A.V., Kuleshova S.A., Blagorazumnaya N.V., Dukkardt L.N., Grakhanseva L.M. Pharmacokinetic and general toxic assessment of granules of isoniazid and pyridoxine hydrochloride. Ekologiya Cheloveka, 2007, no. 02, pp. 7-10. (In Russ.)
12. Kostyuk S.S., Busenko A.T. Vliyaniye piridoksina na elektrolity krovi krolikov v usloviyakh gamma-oblucheniya. Uchenyye Zapiski UO VGAVM. [Influence of pyridoxine on blood electrolytes of rabbits exposed to gamma irradiation. Scientific Notes of UO VGAVM]. 2014, vol. 50, iss. 2, Part 1, pp. 158-161.
13. Maslauskene T.P., Nikolaeva S.V. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk), 2005, vol. 52, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
14. Guidelines of the Russian Ministry of Health dated March 19, 2004 no. 2004/46 On Continuous Improvement of Treatment and Diagnostics in the Settings of Industrial Model of Quality Management of Medical Care in Hospital. (In Russ.)
15. Mozhokina G.N., Elistratova N.A. Spособ snizheniya neyrotoksichnosti izoniazida v eksperimente. [Way to reduce neurotoxicity of isoniazid in the experiment]. RF Patent no. 2014150465/15 as of 15.12.2014.
16. Novikov V.I., Novikov K.Yu. Benfotiamine and pyridoxine: new horizons in the treatment of complications of diabetes mellitus. RMJ, 2013, no. 5, pp. 290-294. (In Russ.)
17. Pavlov V.A., Kotomtsev V.V., Medvinskij I.D., Kravchenko M.A., Sabadash E.V. The role of specific parameters of iron and sulfur metabolism in interspecies resistance to tuberculosis. Mezhdunarodnyy Zhurnal Eksperimentalnogo Obrazovaniya, 2016, no. 3-2, pp. 264-268. (In Russ.)
18. Pavlov V.A., Kotomtsev V.V., Sabadash E.V., Medvinskij I.D. The role of specific parameters of conjunctive tissue metabolism in interspecies resistance to tuberculosis. Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy, 2017, no. 9, pp. 105-109. (In Russ.)
19. Pavlov V.A., Sabadash E.V. Amino acids in the protection mechanisms in case of tuberculosis. Vestnik Uralskoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki, 2012, no. 4 (41), pp. 143. (In Russ.)
20. Letter No. 2510/14329-32 by the Russian Ministry of Health as of December 28, 2000 On Measures Aimed to Strengthen Control of Prescription of Medicines. (In Russ.)
21. Severin E.S. Biokhimiya, Uchebnik dlya vuzov. [Biochemistry, the handbook for high schools]. Moscow, Geotar - Mediz Publ., 2007, 35 p.

22. Соколова Г.Б., Тюляев И.И., Зуев А.П., Можожина Г.Н., Елистратова Н.А. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты. Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и Лекарство». – 19-23 апреля 2004. – С. 837.
23. Строев Е.А. Биологическая химия. – М., 1986. – 479 с., ил.
24. Усов В.И., Юшков Г.Г., Гушчин А.А., Гушчин А.С. Токсикологическая оценка изониазида и изовита в условиях эксперимента // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 205-208.
25. Челяпина М.В., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Коротаева М.В., Лифшиц М.Ю. Сравнительный анализ влияния ипидакрин и пиридоксина на функциональную активность мозга здорового человека (двойное слепое исследование на двух испытуемых) // Асимметрия. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 55-62.
26. Яремко О.В. Обмен белков у телат молочного периода выращивания за действия пиридоксина гидрохлорида // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2015. – Т. 17, № 1 (61) часть 3. – С. 299-304.
27. Almeida M.R., Venancio V.P., Aissa A.F., Darin J.D., Pires Bianchi M.L., Antunes L.M. Effects of maternal vitamin B<sub>6</sub> deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring // Food Chem. Toxicol. – 2015. – Jun. 80. – P. 201-205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
28. Bacharach R., Lowden M., Ahmed A. Pyridoxine toxicity small fiber neuropathy with dysautonomia: a case report // J. Clin. Neuromuscul. Dis. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 43-46. doi: 10.1097/CND.0000000000000172.
29. Badrinath M., John S. Isoniazid Toxicity. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
30. Bird R.P. The Emerging role of vitamin B<sub>6</sub> in inflammation and carcinogenesis // Adv. Food Nutr. Res. – 2018. – № 83. – P. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.
31. Brewer C.T., Yang L., Edwards A., Lu Y., Low J., Wu J., Lee R.E., Chen T. The isoniazid metabolites hydrazine and pyridoxal isonicotinoyl hydrazone modulate heme biosynthesis // Toxic. Sci. – 2019. – Vol. 168, № 1. – P. 209-224.
32. DeRitis F., Coltori M., Guishi G. Serum transaminase activities in liver disease // Lancet. – 1972. – Vol. 1. – P. 685.
33. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J.B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy in a patient with homocystinuria // BMJ Case Rep. – 2018. – Jun 28. – P. 2018. pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
34. Guerra C., Johal K., Morris D. Control of *Mycobacterium tuberculosis* growth by glutathione enhanced natural killer cells // Clin. Immun. – 2012. – Vol. 168, № 1. – P. 148-152.
35. Ha C., Miller L.T., Kerkvliet N.I. The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency on cytotoxic immune responses of T cells, antibodies, and natural killer cells, and phagocytosis by macrophages // Cell. Immun. – 1984. – Vol. 85, Iss. 2. – P. 318-329.
36. Hadtstein F., Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Advances in Nutrition*, Volume 12, Issue 5, September 2021, P. 1911-1929.
37. Hemminger A., Willis B.K. Vitamin B<sub>6</sub> Toxicity. 2022 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
38. Martinez M., Cuskelly G.J., Williamson J. et al. Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration // J. Nutr. – 2000. – 130, № 5. – P. 1115-1123.
39. Moriguchi S., Kishino Y. Phagocytosis of alveolar macrophages of pyridoxine-deficient rats // J. Nutrition. – May 1984. – Vol. 114, Iss. 5. – P. 888-893.
40. Pellock J.M., Howell J., Kendig E.L. Jr., Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid // Chest. – 1985. – Vol. 87, № 5. – P. 658-661. doi: 10.1378/chest.87.5.658.
41. Robbins S.L., Cotram R.S., Kumar V. The Pathologic Basis of Disease, 8th edition. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. – 1464 p.
42. Rodà D., Rozas L., Fortuny C., Sierra C., Noguera-Julian A. Impact of the increased recommended dosage of isoniazid on pyridoxine levels in children and adolescents // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 586-589. doi: 10.1097/INF.0000000000001084. PMID: 26862674.
43. Romero J.A., Kuczler E.J. Jr. Isoniazid overdose: recognition and management // Am. Fam. Physician. – 1998. – Vol. 57, № 4. – P. 749-752.
44. Shen J., Lai C.Q., Mattei J. et al. Association of vitamin B<sub>6</sub> status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the
22. Sokolova G.B., Tyulyaev I.I., Zuev A.P., Mozzhokina G.N., Elistratova N.A. New Russian combination anti-tuberculosis drugs. *Tezisy докладov XI Rossiyskogo Natsionalnogo Kongressa Chelovek i lekarstva*. [Abstract Book of the XIth Russian National Congress on Man and Medication]. April 19-23, 2004, pp. 837. (In Russ.)
23. Stroeve E.A. *Biologicheskaya Khimiya*. [Biological chemistry]. Moscow, 1986, 479 p.
24. Usov V.I., Yushkov G.G., Gushchin A.A., Gushchin A.S. Toxicological assessment of isoniazid and isovitis under experimental conditions. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2010, no. 5 (75), pp. 205-208. (In Russ.)
25. Chelyapina M.V., Sharova E.V., Zaytsev O.S., Korotaeva M.V., Lifshits M.Yu. Comparative analysis of effect of ipidacrine and pyridoxine on the functional activity of the brain of a healthy subject (double-blind study of two subjects). *Asimmetriya*, 2008, vol. 2, no. 1, pp. 55-62. (In Russ.)
26. Yaremko O.V. Metabolism of proteins in calves of the dairy period of growing up for the action of pyridoxine hydrochloride. *Naukoviy Visnik LNUVMBT Imeni S.Z. Gzhitskogo*, 2015, vol. 17, no. 1 (61), p. 3, pp. 299-304. (In Russ.)
27. Almeida M.R., Venancio V.P., Aissa A.F., Darin J.D., Pires Bianchi M.L., Antunes L.M. Effects of maternal vitamin B<sub>6</sub> deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, Jun. 80, pp. 201-205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
28. Bacharach R., Lowden M., Ahmed A. Pyridoxine toxicity small fiber neuropathy with dysautonomia: a case report. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 43-46. doi: 10.1097/CND.0000000000000172.
29. Badrinath M., John S. Isoniazid Toxicity. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
30. Bird R.P. The Emerging role of vitamin B<sub>6</sub> in inflammation and carcinogenesis. *Adv. Food Nutr. Res.*, 2018, no. 83, pp. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.
31. Brewer C.T., Yang L., Edwards A., Lu Y., Low J., Wu J., Lee R.E., Chen T. The isoniazid metabolites hydrazine and pyridoxal isonicotinoyl hydrazone modulate heme biosynthesis. *Toxic. Sci.*, 2019, vol. 168, no. 1, pp. 209-224.
32. DeRitis F., Coltori M., Guishi G. Serum transaminase activities in liver disease. *Lancet*, 1972, vol. 1, pp. 685.
33. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J.B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy in a patient with homocystinuria. *BMJ Case Rep.*, 2018, Jun 28, pp. 2018. pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
34. Guerra C., Johal K., Morris D. Control of *Mycobacterium tuberculosis* growth by glutathione enhanced natural killer cells. *Clin. Immun.*, 2012, vol. 168, no. 1, pp. 148-152.
35. Ha C., Miller L.T., Kerkvliet N.I. The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency on cytotoxic immune responses of T cells, antibodies, and natural killer cells, and phagocytosis by macrophages. *Cell. Immun.*, 1984, vol. 85, iss. 2, pp. 318-329.
36. Hadtstein F., Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity. *Advances In Nutrition*, vol. 12, iss. 5, September 2021, pp. 1911-1929.
37. Hemminger A., Willis B.K. Vitamin B<sub>6</sub> Toxicity. 2022 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
38. Martinez M., Cuskelly G.J., Williamson J. et al. Vitamin B<sub>6</sub> deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration. *J. Nutr.*, 2000, 130, no. 5, pp. 1115-1123.
39. Moriguchi S., Kishino Y. Phagocytosis of alveolar macrophages of pyridoxine-deficient rats. *J. Nutrition*, May 1984, vol. 114, iss. 5, pp. 888-893.
40. Pellock J.M., Howell J., Kendig E.L. Jr., Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid. *Chest*, 1985, vol. 87, no. 5, pp. 658-661. doi: 10.1378/chest.87.5.658.
41. Robbins S.L., Cotram R.S., Kumar V. The Pathologic Basis of Disease, 8th edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010, 1464 p.
42. Rodà D., Rozas L., Fortuny C., Sierra C., Noguera-Julian A. Impact of the increased recommended dosage of isoniazid on pyridoxine levels in children and adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 586-589. doi: 10.1097/INF.0000000000001084. PMID: 26862674.
43. Romero J.A., Kuczler E.J. Jr. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am. Fam. Physician*, 1998, vol. 57, no. 4, pp. 749-752.
44. Shen J., Lai C.Q., Mattei J. et al. Association of vitamin B<sub>6</sub> status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the

- Boston Puerto Rican Health Study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91, № 2. – P. 337–342.
45. Snider D. E. Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy // *Tubercle*. – 1980. – Vol. 61, № 4. – P. 191–196. doi: 10.1016/0041-3879(80)90038-0.
46. Vrolijk M. E., Opperhuizen A., Jansen E. H. J. M., Hageman G. J., Bast A., Haenen G. R. M. M. The vitamin B<sub>6</sub> paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B<sub>6</sub> function // *Toxicol In Vitro*. – 2017. – № 44. – P. 206–212. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.009.
47. Zhong J., Karlsson O., Wang G., Li J., Guo Y., Lin X., Zemlenyi M., Sanchez-Guerra M., Trevisi L., Urch B., Speck M., Liang, Coull B.A., Koutrakis P., Silverman E., Gold D. R., Wu T., Baccarelli A. A. B vitamins attenuate the epigenetic effects of ambient fine particles in a pilot human intervention trial // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2017. – Vol. 114, № 13. – P. 3503–3508 doi: 10.1073/pnas.1618545114.
- Boston Puerto Rican Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, vol. 91, no. 2, pp. 337–342.
45. Snider D.E.Jr Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*, 1980, vol. 61, no. 4, pp. 191–196. doi: 10.1016/0041-3879(80)90038-0.
46. Vrolijk M.E., Opperhuizen A., Jansen E.H.J.M., Hageman G.J., Bast A., Haenen G.R.M.M. The vitamin B<sub>6</sub> paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B<sub>6</sub> function. *Toxicol in Vitro*, 2017, no. 44, pp. 206–212. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.009.
47. Zhong J., Karlsson O., Wang G., Li J., Guo Y., Lin X., Zemlenyi M., Sanchez-Guerra M., Trevisi L., Urch B., Speck M., Liang, Coull B.A., Koutrakis P., Silverman E., Gold D.R., Wu T., Baccarelli A.A. B vitamins attenuate the epigenetic effects of ambient fine particles in a pilot human intervention trial. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 13, pp. 3503–3508 doi: 10.1073/pnas.1618545114.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

##### **Тюлькова Татьяна Евгеньевна**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук,  
руководитель отдела координации научных исследований.  
127473, город Москва, ул. Достоевского, д. 4 к. 2.  
E-mail: tulkova@urniif.ru  
ORCID [orcid.org/0000-0002-2292-1228](https://orcid.org/0000-0002-2292-1228)

Поступила 3.02.2022

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

##### **Tatyana E. Tyulkova**

National Medical Research Center of  
Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of Research  
Coordination Department.  
4 k. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473  
Email: tulkova@urniif.ru  
ORCID [orcid.org/0000-0002-2292-1228](https://orcid.org/0000-0002-2292-1228)

Submitted as of 03.02.2022

# РИФАПЕКС

Антибиотик с высокой степенью эффективности и длительным действием<sup>4</sup>



- Высокая концентрация внутри клеток<sup>4</sup>
- Длительный период полувыведения<sup>4</sup>
- Бактерицидное действие<sup>1</sup>

**Патогенетический подход к профилактике туберкулеза<sup>3</sup>  
Рекомендован ВОЗ и РОФ для профилактики туберкулеза  
у пациентов с ВИЧ и лечения латентной  
туберкулезной инфекции.<sup>1,2,3,4</sup>**

- Входит в режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза<sup>3,4</sup>
- Прием 2-3 раза в неделю<sup>1</sup>
- Формирует приверженность к терапии<sup>2,4</sup>
- Меньшая Гепатотоксичность<sup>2</sup>
- Рекомендуется с 12 лет<sup>1</sup>
- Уменьшает период профилактики<sup>5</sup>:  
 $[H]^* + [Rp]^* \times 30 \text{ д.} = [H]^* \times 270 \text{ д.}$

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Список литературы:

- Инструкция по применению лекарственного препарата Рифапекс, утвержденная МЗ РФ
- Латентная туберкулезная инфекция. Рекомендации ВОЗ. 2018 г. В сравнении с МНН Рифампицин.
- Рекомендации РОФ «Туберкулез у взрослых», 2022
- По сравнению с рифампицином. Самойлова А. Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. «Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования» II Туберкулез и болезни лёгких. - 2018. - Т. 96, № 12.-С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-55-61.
- Swindells et al. One Month of Rifampentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis// the New England Journal of Medicine. 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi:10.1056

Реклама



**акрихин**

Люди заботятся о Людях

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



ЛП-002281-221013



Закрываем  
проблему  
МЛУ  
туберкулеза

Реклама

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

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

**phs** Фармстандарт