

ГОРИЗОНТЫ ФТИЗИАТРИИ: ВКЛАД НОВОСИБИРСКОГО НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

В. А. КРАСНОВ^{1,2}, Я. Ш. ШВАРЦ¹, Т. И. ПЕТРЕНКО^{1,2}, О. В. РЕВЯКИНА¹, Д. В. СТЕПАНОВ¹

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Для цитирования: Краснов В. А., Шварц Я. Ш., Петренко Т. И., Ревякина О. В., Степанов Д. В. Горизонты фтизиатрии: вклад Новосибирского НИИ туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 8-11. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-8-11

HORIZONS OF TUBERCULOSIS CONTROL: CONTRIBUTION OF NOVOSIBIRSK TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE

V. A. KRASNOV^{1,2}, YA. SH. SHVARTZ¹, T. I. PETRENKO^{1,2}, O. V. REVYAKINA¹, D. V. STEPANOV¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

For citations: Krasnov V.A., Shvartz Ya.Sh., Petrenko T.I., Revyakina O.V., Stepanov D.V. Horizons of tuberculosis control: contribution of Novosibirsk Tuberculosis Research Institute. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 8, P. 8-11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-8-8-11

Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России (ННИИТ) имеет богатую историю научных достижений в самых разнообразных областях фтизиатрии, в том числе в исследовании эпидемиологических закономерностей распространения инфекции, в хирургии легочного и внелегочного туберкулеза, разработки новых методов фармако-терапии и фундаментальных исследованиях патогенеза туберкулезной инфекции. В настоящей статье рассмотрены четыре перспективных направления исследований, которые ННИИТ инициировал недавно и уже получил первые результаты: исследование распространения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у взрослого населения и ее роли в эпидемическом процессе; изучение малоизученных штаммов *M. tuberculosis*, таких как B0/W148; исследование механизмов локальной иммуносупрессии в зоне туберкулезного очага, в том числе потенциальной роли мезенхимальных стволовых клеток (МСК), аккумулирующихся в туберкулезных воспалительных инфильтратах; разработка новых лекарственных форм противотуберкулезных препаратов, представленных в виде наноаэрозолей для ингаляционного введения.

С появлением иммунологических тестов на выявление интерферона-гамма разрабатываются новые технологии в области профилактики туберкулеза. Для ННИИТ это приоритетное направление, поскольку профилактика ЛТИ может быть одним из результативных способов снижения заболеваемости и реального улучшения эпидемической ситуации. Прежде всего это выявление ЛТИ у взрослых лиц. К сожалению, взрослые в нашей стране практически не обследуются на ЛТИ, так как априори считается, что почти все они инфицированы микобактериями туберкулеза. Отсутствуют статистические формы

учета таких лиц, поэтому качество превентивных мер, как и масштаб проблемы, оценить невозможно. На основании обзора 1 500 статей мировой научной литературы по применению пробы Манту у взрослых сделан вывод, что взрослые из стран с умеренной и высокой заболеваемостью туберкулезом имеют высокий уровень ЛТИ среди населения. В ННИИТ с помощью теста QuantiFERON-TB, пробы с диаскинтестом было обследовано более 200 сотрудников института. Установлено, что ЛТИ иммунологическими тестами выявляется лишь у 1/3 обследованных. Результаты обоих иммунологических тестов в основном совпадали, особенно по негативному результату. Совокупная группа врачей-фтизиатров и медсестер имела риск позитивного результата QuantiFERON-TB теста в 1,8 раза выше в сравнении со всеми остальными работниками института (95%-ный ДИ 0,94-3,40).

В современной литературе ясные представления относительно ведения лиц с ЛТИ разработаны слабо, поскольку риск заболеть туберкулезом среди них составляет всего 5-10%, лечить всех совершенно неоправданно. Непонятно даже, стоит ли обследовать на ЛТИ все население, так как IGRA-тесты весьма дороги.

Международные эксперты TBnet (организация для продвижения клинических исследований по туберкулезу в Европе) указывают на недопустимость игнорирования положительных результатов на ЛТИ у обследованных этими тестами и настоятельно рекомендуют оценивать риск активации латентной инфекции для определения показаний к превентивному лечению. Общемировая практика тестирования лиц из групп риска на ЛТИ направлена на лечение противотуберкулезными препаратами всех лиц с ЛТИ. В то же время в мире начаты иссле-

дования по поиску критериев прогноза реактивации инфекции у лиц с ЛТИ. Для профилактики реактивации туберкулеза важно концентрировать усилия на обследовании групп высокого риска и осуществлять превентивное лечение наиболее эффективными препаратами. В ННИИТ планируется выявление групп населения с максимальным риском ЛТИ и предикторов развития туберкулеза у этих лиц. Одновременно в институте начата работа по поиску этиотропных средств, наиболее эффективных в отношении дормантных форм *M. tuberculosis*.

В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила бактериологической лаборатории ННИИТ статус Центра передового опыта сети супранациональных референс-лабораторий, основной задачей которого является поддержка лабораторной службы противотуберкулезных учреждений территории курации института по диагностике туберкулеза лабораторными методами, а также организация и участие в эпидемиологическом надзоре за распространенностью лекарственно-устойчивых микобактерий и выполнении внешнего контроля качества лабораторных исследований. Данная лаборатория будет участвовать в верификации ЛТИ и в поиске наиболее информативных предикторов ее перехода в туберкулез.

Совершенствование лабораторных методов диагностики туберкулеза в последние годы позволяет проводить секвенирование геномов микобактерий, встречающихся у пациентов клиники и на территориях курации ННИИТ, а также определять основные молекулярно-эпидемиологические закономерности распространения ряда наиболее вирулентных штаммов. В институте проводится изучение генетического разнообразия нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих у пациентов противотуберкулезных организаций регионов Сибири. Оказалось, что наиболее часто встречаются *M. fortuitum* и *M. abscessus*. Результаты проведенного в 2014 г. сотрудниками ННИИТ полногеномного секвенирования *M. abscessus* внесены в реестр GenBank.

Сотрудники ННИИТ совместно с представителями Института химической биологии и фундаментальной медицины и Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН изучают клиническую значимость кластера B0/W148 Beijing *M. tuberculosis*. Частота встречаемости его на территории Сибири значительно больше, чем в европейской части России, что, вероятно, обусловлено особенностями миграции населения Сибири в 60-80-х годах XX в. Этот кластер называют «успешным» из-за его высокой трансмиссивности, повышенной жизнеспособности в макрофагах и ассоциации с высокой лекарственной устойчивостью. По данным витральных исследований, Beijing B0/W148 обладает повышенной вирулентностью и в то же время за счет посттрансляционных модификаций ряда белков способен превра-

щаться в дормантные формы и длительно персистировать в метаболически неактивном состоянии. Такие дормантные формы намного более резистентны к химиотерапии.

Несмотря на то что B0/W148 принадлежит к крайне распространенному семейству Beijing и ¼ изолятов Beijing относится к группе B0/W148, эпидемиологическая характеристика данного штамма на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов мало изучена, а особенности клинического течения туберкулеза, вызванного B0/W148, не описаны. В условиях ННИИТ планируется, во-первых, провести апробацию ПЦР-тест-систем, разработанных в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», идентифицирующих штаммы Beijing B0/W148 *M. tuberculosis*. Тест-системы предназначены для ранней диагностики возбудителя, то есть на стадии ПЦР-диагностики мокроты. Во-вторых, следует провести молекулярно-эпидемиологический мониторинг данных штаммов на территории Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, в-третьих, изучить клиническую значимость кластера B0/W148 Beijing *M. tuberculosis*.

Сотрудники экспериментальной лаборатории ННИИТ в последние годы активно занимаются изучением роли локальной иммуносупрессии в патогенезе туберкулеза. Избыточная иммуносупрессия в воспалительном инфильтрате, вызванном *M. tuberculosis*, позволяет возбудителю успешно персистировать и размножаться в зоне поражения, делая лечение малоэффективным.

Иммунофармакологическое вмешательство, отменяющее локальное подавление иммунного ответа, способно усилить иммунный надзор и тем самым ингибировать рост микобактерий в очаге поражения. В частности, факторами локальной иммуносупрессии, согласно нашим и данным литературы, могут быть клетки, продуцирующие индоламин-2,3-диоксигеназу, например МСК.

Недавно обнаружено, что при туберкулезе у человека и у мышей, инфицированных микобактериями, в гранулемах находится большое количество МСК. Эксперименты показывают, что при введении МСК в организм эти клетки активно мигрируют в зону хронического воспаления и аккумулируются там в большом количестве. Учитывая широкое использование МСК в регенераторной медицине в качестве эффективного средства подавления избыточного иммунновоспалительного ответа и усиления регенерации поврежденной ткани, актуальным является исследование возможности дополнительной терапии туберкулеза при помощи введения больным аутологичных МСК.

Какое же влияние МСК могут оказывать на инфекционно-воспалительный процесс, вызванный микобактериями, в настоящее время неизвестно. Эти клетки способны регулировать локальный иммунный ответ. По нашим и данным литературы,

в зависимости от контекста МСК могут приобретать как противовоспалительный, так и провоспалительный фенотип. В наших исследованиях влияния агониста TLR3 (полудана) на функциональный фенотип культивируемых МСК показано, что полудан индуцирует формирование провоспалительного фенотипа данных клеток. В модели хронической микобактериальной инфекции у мышей, вызванной *M. bovis* БЦЖ, было продемонстрировано, что введение МСК с разным фенотипом приводит к прямо противоположным эффектам. Введение наивных МСК вызывало признаки иммуносупрессии, снижение гранулемогенеза и активацию роста микобактерий. В то же время введение МСК, кондиционированных полуданом, наоборот, мало влияло на формирование гранул и резко ингибировало рост микобактерий в тканях животного.

Поскольку соответствующее кондиционирование МСК оказывает выраженный терапевтический эффект, данное направление исследований заслуживает дальнейшего развития и может оказаться в будущем перспективным для комплексной терапии туберкулеза. Нам еще предстоит выяснить, каковы молекулярные механизмы, посредством которых кондиционированные МСК оказывают терапевтическое действие.

В рамках концепции адресной терапии туберкулеза изучаются внутривенный, лимфотропный, пеприбронхиальный, ректальный, ингаляционный способы введения препаратов и физиотерапевтические методы лечения, применение декстранов, липосом, ультраэмulsionей, наночастиц лекарственных средств. Часть исследований выполняется совместно с институтами Сибирского отделения Российской академии наук и Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор».

Наиболее перспективным для разработки в настоящее время представляется создание наночастиц противотуберкулезных препаратов и обеспечение их доставки в пораженную легочную ткань ингаляционным способом. Разработка и внедрение такого метода позволят снизить вводимую дозу химиопрепарата, предотвратить явления непереносимости и значительно повысить эффективность терапии. Для измерения вводимой дозы лекарственных средств требуются разработки электронных устройств, что представляется вполне достижимым, учитывая уровень научно-технических возможностей наших партнеров в научно-исследовательских институтах Сибирского отделения РАН. В настоящее время ННИИТ совместно с Институтом химической кинетики и горения и Институтом органической химии СО РАН продолжает доклинические исследования эффективности аэрозольных нанопрепаратов при туберкулезе у мышей.

В определении научных направлений главное – это преемственность и инновационность в научной работе ННИИТ. Самое ценное, чем обладает наш институт – это его история. Мы часто возвращаемся к работам своих предшественников, так как видим в них основы настоящих и будущих научных исследований.

Подводя итог, важно подчеркнуть, что в ближайшее время приоритетными направлениями ННИИТ являются получение научно обоснованных сведений о клеточно-молекулярных механизмах развития латентной микобактериальной инфекции, об основных молекулярно-эпидемиологических закономерностях распространения ряда наиболее вирулентных штаммов, о механизмах локальной иммуносупрессии в зоне туберкулезного очага, о новых подходах к этиотропной, патогенетической терапии и хирургии туберкулеза различных локализаций.

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

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

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Краснов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Шварц Яков Шмульевич

доктор медицинских наук,
заместитель директора по науке.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: Yshschwartz@mail.ru

Петренко Татьяна Игоревна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры туберкулеза ФПК и ППВ.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: tipetrenko@gmail.com

Ревякина Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук, руководитель
научно-организационного сектора.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-67, 8 (383) 203-83-65.
E-mail: fosta-center@mail.ru

Степанов Дмитрий Викторович

кандидат экономических наук,
заместитель директора по развитию.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-67, 8 (383) 203-83-65.
E-mail: office_nniit@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Vladimir A. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25.
Email: info@nsk-niit.ru

Yakov Sh. Shvartz

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58.
Email: Yshschwartz@mail.ru

Tatiana I. Petrenko

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
at FPK and PPS Tuberculosis Control Department.
Phone: +7 (383) 203-83-58.
Email: tipetrenko@gmail.com

Olga V. Revyakina

Candidate of Medical Sciences,
Head of Epidemiology and Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-67; +7 (383) 203-83-65.
Email: fosta-center@mail.ru

Dmitry V. Stepanov

Candidate of Economic Sciences,
Deputy Director for Development.
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-67; +7 (383) 203-83-65.
Email: office_nniit@mail.ru

Поступила 15.05.2017

Submitted as of 15.05.2017