

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

10
2022

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



Реклама

 **Диаскинтест®**

РУ №ЛСР-006435/08

- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

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

 **Generium**

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

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 100
10
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:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герац, 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
10
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

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

www.tibl-journal.com

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

Том 100, № 10, 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. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: «Город»

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

Подписано в печать: 31 октября 2022 г.

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

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

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

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

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

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

Volume 100, no. 10, 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, Ugreshskaya St., Moscow, 115088

Signed to print: october 31, 2022

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

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

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

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

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

COVID-19

Стратегия прокальцитонин-контролируемой антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19

Зайцев А. А., Дронов И. А., Кондратьева Т. В. 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Спектр нежелательных реакций у крыс при введении им комплексов противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности

Можокина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г. 15

Матриксные металлопротеиназы в патогенезе вентиляционных нарушений респираторной системы у больных с хроническими формами туберкулеза легких

Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Кирюхина Л. Д., Дьякова М. Е. 22

Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза

Абильбаева А. А., Тарабаева А. С., Охас И. М., Нуашова Д. Н., Хаертынова И. М., Шуралев Э. А. 30

Заболеваемость костно-суставным туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018-2020 гг.

Рахматиллаев Ш. Н., Турсунова Н. В., Ставицкая Н. В. 37

Реакция внеклеточного матрикса селезенки мышей при введении липосомальной формы декстразида в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления

Ним Л. Б., Путятин А. Н., Русских Г. С. 44

Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза

Лесник Э., Гинда С. 50

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Случай сочетания аденокарциномы верхней доли левого легкого и хондромы диафрагмы

Баженов А. В., Бердников Р. Б., Пилькевич Д. Н., Мотус И. Я., Бердникова А. С., Бадынов И. И. 57

COVID-19

- Strategy for procalcitonin-controlled antimicrobial therapy in the COVID-19 pandemic
Zaytsev A. A., Dronov I. A., Kondratieva T. V. 6

ORIGINAL ARTICLES

- Variety of adverse reactions in rats after administration of combination of anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different safety profiles
Mozhokina G. N., Zyuzya Yu. R., Petrova L. Yu., Samoylova A. G. 15
- Matrix metalloproteinases in pathogenesis of ventilation disorders of the respiratory system in patients with chronic pulmonary tuberculosis
Esmedlyayeva D. S., Alekseeva N. P., Kiryukhina L. D., Dyakova M. E. 22
- Factors associated with tuberculosis relapses development
Abilbayeva A. A., Tarabayeva A. S., Okhas I. M., Kuashova D. K., Khaertynova I. M., Shuralev E. A. 30
- The incidence of osteoarticular tuberculosis in the Siberian and Far Eastern federal districts in 2018-2020
Rakhmatillaev Sh. N., Tursunova N. V., Stavitskaya N. V. 37
- A reaction of the mouse spleen extracellular matrix to administration of liposome-encapsulated dextrazide in stabilization period of BCG-induced inflammation
Kim L. B., Putyatina A. N., Russkikh G. S. 44
- Immune disorders in patients with pulmonary tuberculosis with primary and acquired drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis*
Lesnik E., Ginda S. 50
- CLINICAL CASE**
- A clinical case of comorbid adenocarcinoma of the upper lobe of the left lung and chondroma of the diaphragm
Bazhenov A. V., Berdnikov R. B., Pilkevich D. N., Motus I. Ya., Berdnikova A. S., Badykov I. I. 57



Стратегия прокальцитонин-контролируемой антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19

А. А. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, И. А. ДРОНОВ³, Т. В. КОНДРАТЬЕВА⁴

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко», Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Медицинский институт непрерывного образования МГУПП», Москва, РФ

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

⁴ФГКУ «1586-й Военный клинический госпиталь» МО РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора – оптимизировать применение антибактериальной терапии при COVID-19 на основании литературных и собственных данных. Принятие решения о назначении антибактериальной терапии при присоединении вторичной бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2-ассоциированном поражении легких должно быть основано на комплексной оценке результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования, в том числе повышения уровня прокальцитонина (более 0,5 нг/мл).

Для достижения этой цели использован анализ 48 источников литературы.

Ключевые слова: COVID-19, биомаркеры воспаления, прокальцитонин, ПКТ-контролируемая терапия, внебольничная пневмония, интерстициопатия легких

Для цитирования: Зайцев А. А., Дронов И. А., Кондратьева Т. В. Стратегия прокальцитонин-контролируемой антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 6-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-6-14>

Strategy for Procalcitonin-Controlled Antimicrobial Therapy in the COVID-19 Pandemic

A. A. ZAYTSEV^{1,2}, I. A. DRONOV³, T. V. KONDRATIEVA⁴

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴The 1586th Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of this review is to optimize the use of antibiotic therapy for COVID-19 based on the published and our own data. The decision to prescribe antibiotic therapy in case of secondary bacterial pneumonia associated with SARS-CoV-2 should be based on a comprehensive assessment of the results of clinical, laboratory and instrumental examination including the elevated level of procalcitonin (more than 0,5 ng/ml).

To achieve this objective, 48 publications were analyzed.

Key words: COVID-19, biomarkers of inflammation, procalcitonin, PCT-controlled therapy, community-acquired pneumonia, lung interstitiopathy

For citations: Zaytsev A. A., Dronov I. A., Kondratieva T. V. Strategy for procalcitonin-controlled antimicrobial therapy in the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 6-14 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-6-14>

Для корреспонденции:

Кондратьева Татьяна Валерьевна
E-mail: tanyakondratieva@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Kondratieva
Email: tanyakondratieva@mail.ru

Возбудителями вирусных поражений легких с тяжелыми клиническими проявлениями в виде одышки, кашля, кровохарканья, интоксикации, снижения функциональных показателей легких являются вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус человека, бокавирус человека [1, 35]. Известно, что при тяжелых вирусных инфекциях повреждение альвеол приводит к интерстициальному отеку, нарушению вентиляции/перфузии и гипоксемической дыхательной недостаточности. Следовательно, поражение органов дыхания

при вирусных инфекциях должно рассматриваться нозологически в рамках соответствующих заболеваний (например, грипп или новая коронавирусная инфекция COVID-19), а клинически трактоваться как вирусное поражение или вирусный пневмонит, при этом привлечение антибиотиков осуществляется только при наличии данных, свидетельствующих о присоединении бактериальной инфекции [2, 6].

Напротив, под термином «пневмония» понимают группу различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных

(преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации, и подразумевает инициации «стартовой» антибактериальной терапии (АБТ) [1]. Таким образом, сам термин «пневмония» в случае COVID-19 не отражает клинические, рентгенологические, лабораторные и морфологические признаки патологического процесса в легких и наиболее удачным определением является «вирусное поражение легких» [3, 4]. Проблема поиска критериев разграничения вирусной и бактериальной природы заболевания, своевременной и правильной антимикробной химиотерапии была крайне актуальна и до пандемии COVID-19. Так, уровень резистентности микроорганизмов к антибиотикам, связанный с необоснованным их применением при заболеваниях вирусной природы, в 2019 г. сопровождался потерей 5 млн человек в мире, что диктует необходимость более жесткого инфекционного контроля и создания целого ряда надежных программ по рациональному применению антимикробной терапии [8]. Одним из таких направлений и является прокальцитонин-контролируемая терапия.

С начала пандемии медицинское сообщество остро нуждалось в надежных биомаркерах, отражающих прогрессирование COVID-19, для стратификации пациентов высокого риска, включая тяжелые осложнения и смерть. Использование уже известных биомаркеров стало возможным с учетом понимания вирус-индуцированных патогенетических механизмов, а также развивающихся при этом клеточных и органных повреждений.

Плазменные биомаркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), прочно заняли место в алгоритмах ведения пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией [1]. Однако поскольку COVID-19 оказался новым заболеванием, необходимы были дополнительные исследования по практическому применению этих маркеров. Широко известно, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при внебольничной бактериальной пневмонии, при его концентрации > 100 мг/л специфичность в подтверждении бактериальной пневмонии достигает 90%, при концентрации < 20 мг/л диагноз является маловероятным [1]. В начале пандемии COVID-19 высокий уровень СРБ нередко расценивали как присоединение бактериальной инфекции и назначали антимикробную химиотерапию. Однако в данном случае речь идет о системном воспалительном ответе, инициируемом вирусом, повышение уровня СРБ коррелирует с тяжестью течения заболевания и также соотносится с высоким уровнем D-димера, ферритина, поэтому является одним из критериев привлечения противовоспалительной терапии (левилимаб, тоцилизумаб, ГКС) [2, 4].

Далее проведен анализ практических возможностей и перспектив применения ПКТ при бактериальной пневмонии и при новой коронавирусной инфекции.

Прокальцитонин и бактериальная пневмония

ПКТ – полипептид, предшественник гормонов кальцитонина и катакальцина, в норме вырабатывается в С-клетках щитовидной железы, и его сывороточная концентрация у здоровых людей не превышает 0,01 нг/мл. Первоначально ПКТ рассматривался как маркер неопластического процесса [10], позже он привлек внимание в качестве биомаркера воспаления [9], исследование его роли велось в основном при неотложной помощи и инфекционных заболеваниях. При инфекции (бактериальной, паразитарной и грибковой) с системными проявлениями значения ПКТ могут повышаться до 1 000 нг/мл и более, причем за счет экстратиреоидного синтеза – в клетках печени, поджелудочной железы, почек, легких, кишечника, а также в лейкоцитах [26]. Уже через несколько часов после стимуляции эндотоксинами и/или цитокинами (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-1b и др.) уровень ПКТ начинает расти, достигает своего пика примерно через 12-24 ч, сохраняется в течение нескольких дней [11]. При тяжелой бактериальной инфекции уровень ПКТ повышается не только значительно, но достаточно быстро, что делает его высокочувствительным и высокоспецифичным маркером сепсиса. Время полувыведения ПКТ равно 36-48 ч, что обеспечивает ему диагностическое преимущество перед СРБ (19 ч) и цитокинами (около 24 ч) [7]. Однако установлено, что интерферон INF- γ , который продуцируется при вирусной инфекции, подавляет продукцию ПКТ, что дает возможность использовать ПКТ при дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции [18].

Поскольку на концентрацию ПКТ в сыворотке крови могут влиять сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек и застойная сердечная недостаточность, его исходные значения могут быть высокими, что следует учитывать при оценке. Тем не менее ПКТ может предоставить неоценимую информацию, если рассматривать ее в клиническом контексте (табл.) [44].

Практическая ценность определения уровня ПКТ была многократно подтверждена не только при сепсисе, но и при других бактериальных инфекциях, в частности при тяжелой пневмонии, вызванной типичными бактериями. В то же время выводы исследований о целесообразности определения ПКТ при нетяжелой пневмонии неоднозначны. Ряд авторов отмечают диагностическое и прогностическое преимущество ПКТ при нетяжелой пневмонии перед такими рутинными маркерами, как СРБ, скорость оседания эритроцитов и уровень лейкоцитов крови [7, 9, 16, 29, 40].

Поскольку этиологическая направленность лечения увеличивает шансы на эффективность

Таблица. Интерпретация результатов измерения концентрации прокальцитонина
Table. Interpretation of the results of procalcitonin concentration testing

Уровень прокальцитонина, нг/мл	Возможная причина
менее 0,1	Вероятность бактериальной инфекции практически отсутствует
0,10-0,25	Вероятность бактериальной инфекции очень мала. Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует
0,25-0,50	Возможна локальная бактериальная инфекция. Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала
0,5-2,0	Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Необходимо исключение неинфекционных причин повышения уровня ПКТ
2-10	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис
Более 10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса

стартовой АБТ, существует большой интерес к ПКТ как к критерию этиологической диагностики внебольничной пневмонии (ВП). В исследовании P. España et al. пороговое значение ПКТ-различия бактериальной (типичной) и атипичной/вирусной этиологии поражения легких составило 0,1 нг/мл. При этом для пневмококковой этиологии ВП пороговое значение ПКТ было выше – 0,15 нг/мл [19]. В исследованиях M. Horie et al. и M. Tamura et al., каждое из которых включало более 100 пациентов, подтверждена значимая корреляция уровня ПКТ с пневмококковой этиологией ВП [22, 38], достоверно усиливаемая сочетанием со шкалами прогноза ВП – PSI и CURB-65 [25].

Показано, что уровень ПКТ в плазме может применяться в качестве дополнительного критерия тяжести ВП. Использование ПКТ совместно со шкалой прогноза и степени тяжести ВП CURB-65 безопасно сокращает долю госпитализируемых пациентов, а также помогает скорректировать и сократить использование антибиотиков. В вышеуказанном исследовании уровень ПКТ > 0,15 нг/мл был лучшим критерием, определявшим необходимость госпитализации [19]. M. Tamura et al. показали, что уровень ПКТ достоверно коррелировал с тяжестью ВП, определенной по шкалам PSI и A-DROP [38]. Столь же высокая корреляция уровня ПКТ с балльной оценкой тяжести ВП по шкалам PSI и CURB-65 установлена в работе J. Kim et al. [27], а уровень ПКТ выше 10 нг/мл при ВП достоверно коррелировал с необходимостью лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), указывая на развитие тяжелого сепсиса [39]. Высокую значимость демонстрирует ПКТ как предиктор неблагоприятных исходов ВП, к которым относят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и летальность. В ранее упоминаемых работах [27, 38] повышение уровня ПКТ на 3-и сут госпитализации достоверно увеличивало 30-дневную летальность и неэффективность стартовой АБТ.

Особый интерес представляют результаты использования ПКТ для оптимизации применения АБТ. Рандомизированные исследования у пациентов с инфекциями дыхательных путей показали значительный прогностический потенциал ПКТ, и интеграция его в терапевтические протоколы управ-

ления приводит к сокращению использования антибиотиков в различных клинических условиях без ущерба для клинических результатов. Показано, что назначение АБТ при инфекции нижних дыхательных путей при уровне ПКТ < 0,1 нг/мл нецелесообразно, тогда как при значении > 0,25 нг/мл доля правильных решений о начале АБТ составляет 83% [17].

В конце 2017 г. был опубликован обновленный систематический обзор Кокрейновского сотрудничества, посвященный использованию уровня ПКТ для решения вопроса об АБТ у взрослых пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей. Мета-анализы в рамках данного обзора включали 26 исследований из 12 стран (6 708 участников, в большинстве случаев с ВП). В большинстве исследований в основной группе пациентов АБТ назначалась при уровне ПКТ > 0,25 нг/мл. Результаты систематического обзора показали статистически значимое снижение смертности через 30 дней у пациентов, у которых АБТ назначалась под контролем ПКТ – 8,6% против 10,0% ($p = 0,037$), и снижение длительности АБТ – 5,7 против 8 дней ($p < 0,001$); кроме того, существенно уменьшилось число нежелательных эффектов, связанных с АБТ, – 16,3% против 22,1% ($p < 0,001$) при неиспользовании контроля ПКТ. В то же время не было получено значимых различий по числу случаев неэффективности АБТ, длительности лечения в стационаре и ОРИТ [36].

Ранее в собственном исследовании продемонстрированы преимущества биомаркер-контролируемой (ПКТ/СРБ) терапии ВП в виде сокращения сроков АБТ и частоты нежелательных явлений. Кроме того, достоверное снижение уровней обоих плазменных биомаркеров > 70% на 4-е сут АБТ предложено рассматривать как дополнительный критерий достаточности АБТ [5].

Прокальцитонин и COVID-19

Сложность ведения больных с COVID-19, а особенно при развитии SARS-CoV-2-ассоциированного вирусного поражения легких, заключается в непредсказуемом клиническом течении заболевания, которое может быстро развиваться, вызывая тяжелые и смертельные осложнения. Выявление эффективных лабораторных биомаркеров, таких как ПКТ, способных стратифицировать пациентов по уровню

риска развития бактериальных осложнений, является обязательным условием для обеспечения своевременного лечения [33]. Более выраженное увеличение ПКТ по сравнению с нетяжелыми случаями у пациентов с COVID-19 при тяжелом течении процесса отмечалось исследователями с начала пандемии [14, 20, 37, 46].

В исследовании G. Zhang et al. высокий уровень ПКТ, наряду с пожилым возрастом, хроническими сопутствующими заболеваниями и сопутствующей инфекцией, увеличивал риск неблагоприятных клинических исходов. Повышение уровня ПКТ было отмечено у 32,1% пациентов, при этом концентрации в группах тяжелого и нетяжелого течения COVID-19 достоверно различались. В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 у 92,3% пациентов уровень ПКТ составил > 1 нг/мл. При оценке исходов отмечено, что у пациентов, умерших в ОРИТ, ПКТ был достоверно выше – 1,89 нг/мл (1,53–8,67), чем у переведенных из ОРИТ в коечное отделение – 0,17 нг/мл (0,05–1,06). При этом уровни ПКТ как маркера, указывающего на бактериальную инфекцию, не были повышены у большинства пациентов с COVID-19, что указывает на вирус-ассоциированное поражение легких [45].

В настоящее время накоплен достаточный опыт в ведении пациентов с COVID-19 и доступны обобщенные результаты проведенных за период пандемии исследований. Прогностическая ценность ПКТ показана С. Huang et al. в метаанализе 25 исследований, объединивших 5 350 пациентов. Повышенный уровень ПКТ был связан с неблагоприятным исходом, летальностью и тяжелым течением COVID-19. Уровень ПКТ $> 0,5$ нг/мл для прогнозирования неблагоприятного исхода имел чувствительность 88% и специфичность 68% [23].

В метаанализе, выполненном китайскими авторами, включившем 13 исследований и 3 027 пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, концентрация ПКТ $> 0,5$ нг/мл достоверно ухудшала прогноз заболевания (ОШ 43,24; 95%-ный ДИ 9,92–188,49; $p < 0,00001$) [47].

Согласно проведенному нами собственному анализу, уровень ПКТ у всех поступивших в стационар с поражением легких пациентов с COVID-19, вне зависимости от объема поражения легочной ткани (от 25 и более 75%), на первоначальном этапе составил менее 0,5 нг/мл. Таким образом, у всех пациентов отсутствовали объективные показания для назначения антимикробной терапии [3, 4], что и послужило в итоге созданию соответствующих критериев назначения антимикробной терапии у больных с COVID-19 [2, 6].

Прокальцитонин и сепсис

По данным ретроспективного исследования Zhou F. et al., признаки сепсиса имелись более чем у половины пациентов с известными исходами, госпитализированных по поводу COVID-19. Повышенный уровень ПКТ был ассоциирован с более

высоким риском летального исхода (ОШ 13,15; 95%-ный ДИ 1,81–104,40). Более 70% пациентов имели уровень ПКТ менее 0,25 нг/мл, при этом бактериальные возбудители при госпитализации не обнаружены [48]. Большой практический интерес для различия вирусной и бактериальной инфекции представляет ретроспективное исследование Chen X. et al. Были оценены различия между пациентами с COVID-19 ($n = 78$) и пациентами с установленной в последующем SARS-CoV-2-негативной пневмонией ($n = 26$). Во втором случае у 38,5% пациентов уровень ПКТ был выше 0,5 нг/мл, что было значимо чаще – 2,8%, чем у пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$) [15]. Метаанализ L. Lansbury et al., включивший 3 438 пациентов с COVID-19, показал, что частота бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 составляет всего 7%, с более высокими показателями среди пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [31]. Отмечается, что эти цифры оказались значительно ниже по сравнению с пациентами, переносящими грипп, у которых бактериальные инфекции были более частой и релевантной причиной смертности.

ПКТ, как биомаркер бактериальной коинфекции, может использоваться для наблюдения за пациентами с тяжелым COVID-19 для раннего выявления прогрессирования заболевания, связанного с вторичными инфекциями [43]. Определение уровня ПКТ для исключения сепсиса при принятии решения о назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при развитии цитокинового шторма рекомендовано актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией [2].

Прокальцитонин и антимикробная терапия

Наше наблюдение, включившее 103 пациентов с COVID-19, показало, что уровень СРБ при поступлении в стационар был повышен в большинстве случаев и составил в среднем $84,7 \pm 51,1$ мг/л, при этом уровень СРБ коррелировал с уровнем D-димера. В то же время уровень ПКТ у всех пациентов с COVID-19 и поражением легких, вне зависимости от объема поражения легочной ткани (от 25 до более 75%), при госпитализации составил менее 0,5 нг/мл. Также у всех пациентов отсутствовали клинические признаки бактериальной инфекции [4]. Данное наблюдение имеет важное значение, так как и в настоящее время, по прошествии 2 лет текущей пандемии, подавляющее число пациентов с COVID-19, в том числе без признаков поражения легких, получают АБТ, которая не приносит клинического эффекта, а способствует росту антибиотикорезистентности [6].

Стоит заметить, что это еще одна проблема для систем здравоохранения, связанная с пандемией COVID-19 и имеющая далеко идущие последствия. К началу роста заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в России уже были опубликованы результаты исследований, проведенных в Китае, США

и странах Европы. В частности, в широко цитируемом исследовании Chen N. et al. [13] подавляющее число пациентов получали лечение антибиотиками, из них 25% – один препарат, а 45% – комбинированную антимикробную терапию. При этом отмечено, что уровень ПКТ более 0,5 нг/мл, который является критерием бактериальной инфекции, наблюдался лишь в 6% случаев. В исследовании Guan W. et al., включившем 1 099 госпитализированных пациентов с COVID-19, 58% получали парентеральную АБТ, при этом уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл отмечен только у 5,5% [21]. В работах С. Huang [23] и Zhou F. [48] уровень ПКТ более 0,5 нг/мл регистрировался в 9 и 8% соответственно, при этом подавляющее число больных (95%) получали антибиотики.

Схожие данные получены в ретроспективном исследовании североамериканской группы V. Vaughn et al. [41]. Из 1 705 пациентов с COVID-19 56,6% была назначена ранняя эмпирическая антибактериальная терапия. Только у 3,5% из них в результате подтвердился диагноз ВП, однако назначение ранней эмпирической антибактериальной терапии варьировалось от 27 до 84% в зависимости от стационара.

Таким образом, принципиально важно при ведении пациента с поражением легких при COVID-19 мониторировать как уровень СРБ, так и ПКТ, так как у них разные точки приложения: уровень СРБ – анализ активности системного процесса и решение о противовоспалительной терапии, уровень ПКТ – диагностика внутрибольничных бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков. Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции – появление гнойной мокроты, повышение уровня ПКТ крови более 0,25-0,50 нг/мл, повышение уровня лейкоцитов крови более 10 тыс/мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией) [2].

В мае 2020 г. ATS/IDSA была предложена новая интерпретация клинического руководства по ВП применительно к ведению пациентов с COVID-19. Отмечалось, что антимикробная терапия не требуется всем пациентам с COVID-19-ассоциированным поражением легких и, учитывая данные об этиологии и патогенезе заболевания, ПКТ может быть полезен для ограничения использования антибиотиков у таких пациентов. До пандемии COVID-19 определение уровня ПКТ также рекомендовалось для уменьшения использования антибиотиков у пациентов с ВП, но преимущественно за счет сокращения продолжительности терапии, а не для отказа от применения АБТ.

Данные, полученные исследователями по всему миру в период пандемии, подтверждают, что ПКТ-управляемая антибактериальная терапия у

пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 сокращает продолжительность антимикробного лечения, сроки пребывания (как в ОРИТ, так и в стационаре в целом) и стоимость госпитализации, и параллельно эта стратегия улучшает как краткосрочные, так и долгосрочные исходы, включая смертность и частоту вторичных инфекций. В ретроспективных исследованиях медиана продолжительности приема антимикробных препаратов была короче, если проводилось хотя бы одно измерение ПКТ [12, 32]. Williams E. et al. ввел в практику ПКТ-управляемый протокол в первые 48 ч после госпитализации пациентов с COVID-19, в котором уровень ПКТ $< 0,25$ нг/мл служил основой для отказа от антибиотиков. В 77% случаев приверженность этой стратегии оказалась высокой, что привело к снижению суточных доз АБТ, снижению 28-дневной летальности, более низкой частоте интубации и проведения интенсивной терапии [42].

Таким образом, биомаркеры, в основном ПКТ, улучшают результаты лечения пациентов за счет снижения побочных эффектов, связанных с антибиотиками, и глобально снижают высокое бремя устойчивости к противомикробным препаратам.

Прокальцитонин у пациентов с иммуносупрессией и COVID-19

Продолжается накопление данных о влиянии упреждающей терапии цитокинового шторма на уровни острофазовых плазменных биомаркеров воспаления. Маловероятно, что предварительное лечение дексаметазоном и тоцилизумабом у этих пациентов ограничивает диагностическую эффективность всех биомаркеров. Метаанализ 9 исследований с 577 пациентами, которым проводилась упреждающая терапия цитокинового шторма ингибитором IL-6 тоцилизумабом [24], продемонстрировал значимое снижение уровней СРБ и ферритина, тогда как динамика снижения уровня ПКТ была незначительной и более независимой. Kooistra et al. изучено 190 пациентов с COVID-19, получавших различные иммуномодулирующие агенты, и сделан вывод, что после лечения дексаметазоном и/или тоцилизумабом уровни СРБ в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции остаются низкими, но кинетика ПКТ остается на прежнем уровне [28, 30].

В крупномасштабном РКИ после введения глюкокортикоидов при ВП у пациентов наблюдались более низкий уровень СРБ и повышенное количество лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с группой плацебо, тогда как уровни ПКТ не различались между группами лечения [34]. Возможно, выводы авторов о преимуществе ПКТ, как параметре для оценки ответа на лечение ВП, можно экстраполировать и на пациентов с COVID-ассоциированными поражениями легких, получающих глюкокортикоиды.

Таким образом, представляется обоснованным, что СРБ, выработка которого стимулируется ин-

терлейкинами при гипериммунном воспалительном ответе, вызванном COVID-19, и подавляется иммуномодулирующим лечением, не является оптимальным биомаркером для скрининга бактериальных осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Напротив, ПКТ может достоверно отражать факт бактериальной суперинфекции.

Тем не менее на фоне терапии ГКС, особенно в сочетании с ГИБП (блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-1), повышается риск развития инфекционных осложнений, в том числе вызванных оппортунистической инфекцией (бактериальной, пневмоцистной, грибковой, вирусной пневмонией), инвазивного микоза, гнойных осложнений, сепсиса, активации вирусов герпетической группы, при этом уровень

ПКТ в сыворотке может быть низким или повышаться незначительно. Эти пациенты требуют особенно тщательного мониторинга и своевременного дополнительного обследования.

Заключение

Согласно опубликованным данным принятие решения о назначении антибактериальной терапии при присоединении вторичной бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2-ассоциированном поражении легких должно быть основано на комплексной оценке результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования, в том числе должно учитываться повышение уровня ПКТ (более 0,5 нг/мл).

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. Авдеев С. А., Дехнич А. В., Зайцев А. А., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2021 // [Электронный ресурс]. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf>.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022 г.)» // [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
3. Зайцев А. А. Письмо в редакцию // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 84-86. doi:10.36488/cmasc.2020.2.84-86.
4. Зайцев А. А., Голухова Е. З., Мамалыга М. Л., Чернов С. А., Рыбка М. М., Крюков Е. В., Ключников И. В., Семенов В. Ю., Орлов И. Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 2. – Р. 88-91. doi: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91.
5. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Кондратьева Т. В. Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов // Пульмонология. – 2014. – № 5. – Р. 67-72. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-67-72>.
6. Малеев В. В., Зайцев А. А., Яковлев С. В., Козлов Р. С. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Терпевтический архив. – 2020. – № 11. – С. 4.
7. Моррисон В. В., Божедомов А. Ю. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний // Саратовский научный медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – Р. 261-267.
8. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis // *Lancet*. – 2022. – № 399. – Р. 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
9. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341 (8844). – Р. 515-518. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
10. Bohuon C. A brief history of procalcitonin // *Int. Care Med.* – 2000. – Vol. 26 (S2). – Р. 146-147. doi: 10.1007/BF02900727.
11. Brechot N., Hekimian G. et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2015. – Vol. 46 (Suppl. 1). – Р. 19-24. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.012.
12. Calderon M., Li A., Bazo-Alvarez J. et al. Evaluation of procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in patients admitted to hospital with

REFERENCES

1. Avdeev S.A., Dekhnic A.V., Zaytsev A.A., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. *Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii RRO i MAKMAKH*, 2021. [Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines by RRS and IACMAC, 2021]. (Epub.), Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf>.
2. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 15. 22.02.2022.* [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 15. February 02, 2022]. (Epub.), Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
3. Zaytsev A.A. Correspondence column. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 84-86. (In Russ.) doi:10.36488/cmasc.2020.2.84-86.
4. Zaytsev A.A., Golukhova E.Z., Mamaliga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V., Klyuchnikov I.V., Semenov V.Yu., Orlov I.N. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 88-91. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91.
5. Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondratieva T.V. An analysis of diagnostic values of prognostic tools for community-acquired pneumonia in young patients in a closed community. *Pulmonologiya*, 2014, no. 5, pp. 67-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-67-72>.
6. Maleev V.V., Zaytsev A.A., Yakovlev S.V., Kozlov R.S. et al. On the use of antibiotic therapy in patients with the novel coronavirus infection of COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, no. 11, pp. 4. (In Russ.)
7. Morrison V.V., Bozhedomov A.Yu. The value of testing procalcitonin concentration in plasma in the diagnosis of septic conditions. *Saratovskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 261-267. (In Russ.)
8. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*, 2022, no. 399, pp. 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
9. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, vol. 341 (8844), pp. 515-518. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
10. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Int. Care Med.*, 2000, vol. 26 (S2), pp. 146-147. doi: 10.1007/BF02900727.
11. Brechot N., Hekimian G. et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2015, vol. 46, suppl. 1, pp. 19-24. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.012.
12. Calderon M., Li A., Bazo-Alvarez J. et al. Evaluation of procalcitonin-guided antimicrobial stewardship in patients admitted to hospital with

- COVID-19 pneumonia // *JAC Antimicrob. Resist.* – 2021. – № 3. – dlab133. doi: 10.1093/jacamr/dlab133.
13. Chen N., Zhou M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
14. Chen T., Dai Z., Mo P. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 75, № 9. – P. 1788-1795. doi: 10.1093/gerona/glaa089.
15. Chen X., Yang Y., Huang M. et al. Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: a retrospective study from a single center // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 9. – P. 1572-1579. doi: 10.1002/jmv.25810.
16. Christ-Crain M., Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 203. doi: 10.1186/cc8155.
17. Christ-Crain M., Stolz D. et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – № 174. – P. 84-93. doi: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
18. Cleland D., Eranki A. Procalcitonin. StatPearls; [Internet] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
19. España P., Capelastegui A. et al. Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31, № 12. – P. 3397-3405. doi: 10.1007/s10096-012-1708-5.
20. Guan W., Liang W., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
21. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
22. Horie M., Ugajin M. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 343, № 1. – P. 30-35. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31821d33ef.
23. Huang I., Pranata R., Lim M. et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2020. – № 14. – P. 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
24. Ivan Hariyanto T., Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1832-1836. doi: 10.1002/jmv.26698.
25. Julián-Jiménez A., Timón Zapata J. et al. Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 225-235. doi: 10.1016/j.eimc.2013.04.015.
26. Karzai W., Oberhoffer M. et al. Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infections // *Infection.* – 1997. – Vol. 25, № 6. – P. 329-334. doi: 10.1007/BF01740811.
27. Kim J., Seo J. et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia // *Tuberc. Respir. Dis.* – 2013. – Vol. 74, № 5. – P. 207-214. doi: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
28. Kooistra E., van Berkel M., van Kempen N. et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients // *Crit. Care.* – 2021. – 25. – P. 281. doi: 10.1186/s13054-021-03717-z.
29. Krüger S., Ewig S. et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 349-355. doi: 10.1183/09031936.00054507.
30. Kyriazopoulou E., Giamarellos-Bourboulis E. Antimicrobial stewardship using biomarkers: accumulating evidence for the critically // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 367. doi: 10.3390/antibiotics11030367.
31. Lansbury L., Lim B., Baskaran V. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
32. Moseley P., Jackson N., Omar A. et al. Single-centre experience of using procalcitonin to guide antibiotic therapy in COVID-19 intensive care patients // *J. Hosp. Infect.* – 2022. – № 119. – P. 194-195. doi: 10.1016/j.jhin.2021.10.010.
- COVID-19 pneumonia. *JAC Antimicrob. Resist.*, 2021, no. 3, dlab133. doi: 10.1093/jacamr/dlab133.
13. Chen N., Zhou M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10223), pp. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
14. Chen T., Dai Z., Mo P. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2020, vol. 75, no. 9, pp. 1788-1795. doi: 10.1093/gerona/glaa089.
15. Chen X., Yang Y., Huang M. et al. Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: a retrospective study from a single center. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 9, pp. 1572-1579. doi: 10.1002/jmv.25810.
16. Christ-Crain M., Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 203. doi: 10.1186/cc8155.
17. Christ-Crain M., Stolz D. et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, no. 174, pp. 84-93. doi: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
18. Cleland D., Eranki A. Procalcitonin. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing. 2020 (Epub.). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
19. España P., Capelastegui A. et al. Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 12, pp. 3397-3405. doi: 10.1007/s10096-012-1708-5.
20. Guan W., Liang W., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 5, pp. 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
21. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
22. Horie M., Ugajin M. et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.*, 2012, vol. 343, no. 1, pp. 30-35. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31821d33ef.
23. Huang I., Pranata R., Lim M. et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2020, no. 14, pp. 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
24. Ivan Hariyanto T., Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 1832-1836. doi: 10.1002/jmv.26698.
25. Julián-Jiménez A., Timón Zapata J. et al. Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 225-235. doi: 10.1016/j.eimc.2013.04.015.
26. Karzai W., Oberhoffer M. et al. Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, 1997, vol. 25, no. 6, pp. 329-334. doi: 10.1007/BF01740811.
27. Kim J., Seo J. et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis.*, 2013, vol. 74, no. 5, pp. 207-214. doi: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
28. Kooistra E., van Berkel M., van Kempen N. et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit. Care*, 2021, 25, pp. 281. doi: 10.1186/s13054-021-03717-z.
29. Krüger S., Ewig S. et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, no. 2, pp. 349-355. doi: 10.1183/09031936.00054507.
30. Kyriazopoulou E., Giamarellos-Bourboulis E. Antimicrobial stewardship using biomarkers: accumulating evidence for the critically. *Antibiotics (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 367. doi: 10.3390/antibiotics11030367.
31. Lansbury L., Lim B., Baskaran V. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. 266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
32. Moseley P., Jackson N., Omar A. et al. Single-centre experience of using procalcitonin to guide antibiotic therapy in COVID-19 intensive care patients. *J. Hosp. Infect.*, 2022, no. 119, pp. 194-195. doi: 10.1016/j.jhin.2021.10.010.

33. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2020. – P. 1-11. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
34. Raess N., Schuetz P., Cesana-Nigro N. et al. Influence of prednisone on inflammatory biomarkers in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomized trial // *J. Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 61, № 11. – P. 1406-1414. doi: 10.1002/jcph.1914.
35. Rohani P., Jude C., Chan K. et al. Chest Radiological Findings of Patients With Severe H1N1 Pneumonia Requiring Intensive Care // *J. Int. Care Med.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 51-60. doi: 10.1177/0885066614538753.
36. Schuetz P., Wirz Y., Sager R. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 10, № 10. – CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.
37. Sun D., Li H., Lu X. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study // *World J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 251-259. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
38. Tamura M., Watanabe M. et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP) // *J. Infect. Chemother.* – 2014. – № 2. – P. 97-103. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.005.
39. Ugajin M., Yamaki K. et al. Predictive values of semi-quantitative procalcitonin test and common biomarkers for the clinical outcomes of community-acquired pneumonia // *Respir. Care.* – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 564-573. doi: 10.4187/respcare.02807.
40. Upadhyay S., Niederman M. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia? // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 19-31. doi: 10.1016/j.idc.2012.11.003.
41. Vaughn V., Gandhi T., Petty L. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 72, № 10. – P. e533-e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
42. Williams E., Mair L., de Silva T. et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study // *J. Hosp. Infect.* – 2021. – № 110. – P. 103-107. doi: 10.1016/j.jhin.2021.01.006.
43. Wolfisberg S., Gregoriano C., Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19 // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2022. – Vol. 59, № 1. – P. 54-65. doi: 10.1080/10408363.2021.1975637.
44. Yunus I., Fasih A., Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0206527. doi:10.1371/journal.pone.0206527.
45. Zhang G., Hu C. et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // *J. Clin. Virol.* – 2020. – № 127. – P. 104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364.
46. Zhang J., Dong X., Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
47. Zheng Zh., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
48. Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
33. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2020, pp. 1-11. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
34. Raess N., Schuetz P., Cesana-Nigro N. et al. Influence of prednisone on inflammatory biomarkers in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomized trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 2021, vol. 61, no. 11, pp. 1406-1414. doi: 10.1002/jcph.1914.
35. Rohani P., Jude C., Chan K. et al. Chest Radiological Findings of Patients With Severe H1N1 Pneumonia Requiring Intensive Care. *J. Int. Care Med.*, 2016, vol. 31, no. 1, pp. 51-60. doi: 10.1177/0885066614538753.
36. Schuetz P., Wirz Y., Sager R. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017, vol. 10, no. 10, CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.
37. Sun D., Li H., Lu X. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J. Pediatr.*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 251-259. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
38. Tamura M., Watanabe M. et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J. Infect. Chemother.*, 2014, no. 2, pp. 97-103. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.005.
39. Ugajin M., Yamaki K. et al. Predictive values of semi-quantitative procalcitonin test and common biomarkers for the clinical outcomes of community-acquired pneumonia. *Respir. Care*, 2014, vol. 59, no. 4, pp. 564-573. doi: 10.4187/respcare.02807.
40. Upadhyay S., Niederman M. Biomarkers: what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia? *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2013, vol. 27, no. 1, pp. 19-31. doi: 10.1016/j.idc.2012.11.003.
41. Vaughn V., Gandhi T., Petty L. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 72, no. 10, pp. e533-e541. doi: 10.1093/cid/ciaa1239.
42. Williams E., Mair L., de Silva T. et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study. *J. Hosp. Infect.*, 2021, no. 110, pp. 103-107. doi: 10.1016/j.jhin.2021.01.006.
43. Wolfisberg S., Gregoriano C., Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2022, vol. 59, no. 1, pp. 54-65. doi: 10.1080/10408363.2021.1975637.
44. Yunus I., Fasih A., Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 11, pp. e0206527. doi:10.1371/journal.pone.0206527.
45. Zhang G., Hu C. et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Clin. Virol.*, 2020, no. 127, pp. 104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364.
46. Zhang J., Dong X., Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
47. Zheng Zh., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
48. Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395 (10229), pp. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зайцев Андрей Алексеевич

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко»,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, главный пульмонолог.
105229, Москва, Госпитальная площадь, д. 3.
Тел.: +7 (499) 263-10-47.
E-mail: a-zaicev@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-0934-7313
SPIN-код: 6549-5154

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Andrey A. Zaytsev

Burdenko Main Military Clinical Hospital,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Honored Doctor of Russia,
Chief Pulmonologist.
3, Gospitalnaya Sq., Moscow, 105229.
Phone: +7 (499) 263-10-47.
Email: a-zaicev@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-0934-7313
SPIN-code: 6549-5154

Дронов Иван Анатольевич

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней,
врач – клинический фармаколог
Университетской детской
клинической больницы.

Кондратьева Татьяна Валерьевна

ФГКУ «1586-й Военный клинический госпиталь»
Минобороны России,
кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог.
Тел.: +7 (4967) 69-97-15.
E-mail: tanyakondratieva@mail.ru
ORSID 0000-0003-2009-3796

Ivan A. Dronov

Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Pediatric Diseases Department,
Physician – Clinical Pharmacologist
of the University Children's Clinical Hospital.

Tatiana V. Kondratieva

The 1586th Military Clinical Hospital,
Candidate of Medical Sciences,
Pulmonologist.
Phone: +7 (4967) 69-97-15.
Email: tanyakondratieva@mail.ru
ORSID 0000-0003-2009-3796

Поступила 19.07.2022

Поступила 19.07.2022



Спектр нежелательных реакций у крыс при введении им комплексов противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности

Г. Н. МОЖОКИНА, Ю. Р. ЗЮЗЯ, Л. Ю. ПЕТРОВА, А. Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить спектр побочных реакций на сочетания клофазимина с противотуберкулезными и антимикробными препаратами с различными и сходными токсическими потенциалами.

Материал и методы: исследования проведены на нелинейных крысах-самках в возрасте 10-11 месяцев. В 1-й группе крысы получали Cfz + Bdq + Mxf + Clr, во 2-й группе – Cfz + Bdq + Lzd + Z ежедневно в течение 14 дней. Комплексное обследование после окончания курса введений включало функциональные (ЭКГ, поведенческие реакции), лабораторные и патоморфологические исследования.

Результаты. Комбинация Cfz + Bdq + Mxf + Clr обладала выраженной кардиотоксичностью: удлинение QT до $0,053 \pm 0,002$ с и индивидуальными колебаниями интервала до 20 мс; наличие качественных изменений ЭКГ у некоторых крыс. Выявлены гепатотоксические реакции по лабораторным и морфологическим показателям и морфологические признаки слабовыраженной дистрофии почек у большинства крыс. Нейротоксические реакции проявлялись в виде снижения двигательной и исследовательской активности. Комбинация Cfz + Bdq + Lzd + Z не вызвала значительных изменений ЭКГ, слабовыраженные признаки гепатотоксичности и нефротоксичности наблюдались у единичных крыс, нарушение поведенческих реакций проявилось только в эмоциональном угнетении животных. Существенные различия в спектре и глубине побочных реакций обусловлены сочетанием клофазимина с препаратами, обладающими сходным кардиотоксическим потенциалом, – бедаквилином, моксифлоксацином, кларитромицином.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, антимикробные препараты, клофазимин, нежелательные реакции, эксперимент

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Зюзя Ю. Р., Петрова Л. Ю., Самойлова А. Г. Спектр нежелательных реакций у крыс при введении им комплексов противотуберкулезных и антимикробных препаратов с различными профилями безопасности // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 15-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>

Variety of Adverse Reactions in Rats after Administration of Combination of Anti-tuberculosis and Antimicrobial Drugs with Different Safety Profiles

G. N. MOZHOKINA, YU. R. ZYUZYA, L. YU. PETROVA, A. G. SAMOYLOVA

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate the variety of adverse reactions to combinations of clofazimine with anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different and similar toxic profiles.

Subjects and Methods: Studies were carried on non-pedigree female rats at the age of 10-11 months. In Group 1, rats received Cfz + Bdq + Mxf + Clr, in Group 2 – Cfz + Bdq + Lzd + Z daily for 14 days. A comprehensive examination upon completion of drug administration included functional (ECG, behavioral reactions), laboratory and pathomorphological assessments.

Results. The combination of Cfz + Bdq + Mxf + Clr had a pronounced cardiotoxicity: it caused QT prolongation up to 0.053 ± 0.002 s and individual fluctuations within ranges up to 20 ms; some rats demonstrated qualitative ECG changes. Hepatotoxic reactions were revealed according to laboratory and morphological parameters, and morphological signs of mild kidney dystrophy were found in most rats. Neurotoxic reactions were manifested as a decrease in motor and exploratory activities. The combination of Cfz + Bdq + Lzd + Z did not cause significant ECG changes; mild signs of hepatotoxicity and nephrotoxicity were observed in single rats, behavioral disorders manifested only as emotional depression of the animals. Significant differences in the variety and degree of adverse reactions are due to the combination of clofazimine with drugs possessing similar cardiotoxic potential – bedaquiline, moxifloxacin, and clarithromycin.

Key words: anti-tuberculosis drugs, antimicrobial drugs, clofazimine, adverse reactions, experiment

For citations: Mozhokina G. N., Zyuzya Yu. R., Petrova L. Yu., Samoylova A. G. Variety of adverse reactions in rats after administration of combination of anti-tuberculosis and antimicrobial drugs with different safety profiles. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 15-21 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-15-21>

Для корреспонденции:
Можоккина Галина Николаевна
E-mail mojokina@mail.ru

Correspondence:
Galina N. Mozhokina
Email mojokina@mail.ru

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) характеризуется длительными сроками и плохой переносимостью химиотерапии вследствие развития нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП), что ведет к нарушениям пациентами режима лечения, снижению у них мотивации к лечению, расширению спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), в итоге – неоптимальный результат лечения при высокой затратности [6, 11].

В России в схемах лечения больных МЛУ-туберкулезом используются сочетания препаратов из группы А (моксифлоксацин/левофлоксацин, бекваклин, линезолид) с традиционными ПТП [1, 2]. Расширение спектра ЛУ МБТ до уровня пре-ШЛУ, ШЛУ не позволяет полноценно использовать в схемах лечения эффективные препараты группы А, и включаются препараты из групп В (циклосерин/теризидон, клофазимин) и С (традиционные ПТП резерва, некоторые антибиотики) [1, 2, 15].

Препарат из группы В клофазимин, известный как противолепрозное средство, в качестве противотуберкулезного в России пока не зарегистрирован [5]. По данным зарубежных исследований, клофазимин в отношении ЛУ МБТ проявляет синергизм при сочетании с моксифлоксацином и аддитивный эффект при сочетании с бекваклином, пиразинамидом [16], а также с кларитромицином [9]. Кларитромицин, ранее входивший вместе с клофазимином в 5-ю группу средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, согласно Руководству Всемирной организации здравоохранения по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза в редакции 2011 г., затем был исключен из списка как препарат с неподтвержденной эффективностью [14, 17].

Частота НР, ассоциированных с клофазимином (1,6%), не превышает таковых показателей при применении бекваклина (1,7%), моксифлоксацина (2,9%) [8]. Среди наиболее серьезных НР клофазимина – кардиотоксичность. Аналогично моксифлоксацину и бекваклину, он может ингибировать специфические рецепторы (HERG-рецепторы) калиевых каналов, по которым осуществляется внутриклеточный перенос ионов калия, что ведет к удлинению интервала QT и риску развития аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes) [4, 7, 12]. Tisdale J. E. в списке препаратов с доказанным риском синдрома удлиненного интервала QT и torsades de pointes, наряду с фторхинолонами, бекваклином, клофазимином, указывает кларитромицин [13].

Применение новых препаратов в новых схемах лечения, необходимость усиления комбинаций за счет некоторых антибиотиков из разных групп, проявляющих некоторую антимикобактериальную активность, может привести к фармакокинетическому или фармакодинамическому взаимодействию, к изменению спектра и росту числа НР.

Цель исследования: оценить в эксперименте спектр НР на сочетания клофазимина с противотуберкулезными и антимикробными препаратами с различными и похожими токсическими потенциалами.

Материал и методы

Исследования проведены на 30 нелинейных половозрелых крысах-самках в возрасте 10-11 месяцев. Двадцать крыс составляли две опытные группы (ОГ-1 и ОГ-2), 10 – представляли контрольную группу (КГ). В ОГ-1 крысы получали клофазимин в сочетании с бекваклином, моксифлоксацином и кларитромицином (Cfz + Bdq + Mxf + Clr), т. е. с препаратами со сходным профилем токсичности, в ОГ-2 клофазимин сочетался с бекваклином, линезолидом и пиразинамидом (Cfz + Bdq + Lzd + Z). Все препараты вводили внутрижелудочно в 1%-ной крахмальной взвеси одномоментно ежедневно в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека. В КГ крысы получали крахмальную взвесь. Все животные имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Содержание животных и экспериментальные исследования проводились в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199н.

Комплексное обследование включало: анализ ежедневного наблюдения за животными (клиническая картина интоксикации, учет числа павших животных и сроки их гибели), динамика массы тела (взвешивание на весах лабораторных AND EK-600i, AND Company Limited, Япония), ЭКГ, поведенческие реакции, лабораторные исследования крови и мочи, патоморфологические исследования. Показатели ЭКГ у крыс регистрировали на электрокардиографе SHILLER AT-1 (Швейцария) при скорости протяжки ленты 50 мм/с в I, II и III стандартных отведениях и в усиленных однополюсных отведениях от конечностей в aVL aVR и aVF. Оценивали частоту сердечных сокращений, показатели временных интервалов сердечных сокращений (RR, PQ, QRS, QT). Поведенческие реакции оценивали в тесте «открытое поле» в установке для больших крыс с видеонаблюдением. В течение 3 мин фиксировали количество пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Биохимические исследования крови и мочи проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories. При патоморфологических исследованиях оценивали внешний вид и размеры органов, массу сердца, почек, печени (взвешивание на электронных лабораторных весах E 2000D, Sartorius AG, Германия) с забором матери-

ала для приготовления гистологических препаратов, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили качественную оценку поражения тканей сердца, почек, печени.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel. Определение достоверности различий между групповыми количественными показателями проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий показателей теста «открытое поле» оценивали с помощью дисперсионного анализа Крускала – Уоллиса. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Животные всех групп в течение всего периода исследования удовлетворительно переносили введение комплексов препаратов, гибели животных не было, влияния на динамику массы тела не наблюдали. У крыс в опытных группах отмечали изменение цвета кожных покровов (окрашивание в розовато-оранжевый цвет).

Функциональные исследования. На ЭКГ частота сердечных сокращений, интервалы PQ и QRS существенно не изменились по сравнению с исходными показателями у крыс всех групп. Достоверное удлинение интервала QT до $0,053 \pm 0,002$ с по сравнению с исходными показателями $0,042 \pm 0,001$ с ($p = 0,006$) наблюдали только в ОГ-1. Причем у 3 из 10 крыс индивидуальные отклонения от исходного значения составили 20 мс. Также у них выявлены качественные изменения – ЭКГ-нарушения сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью:

выпадение 3-го или 4-го комплекса QRST при наличии зубца Р (у двух крыс) и приподнятый выше изолинии интервал ST во II стандартном отведении и отведении AVF (у одной крысы). Удлинение интервала QT на ЭКГ у крыс ОГ-2 до $0,047 \pm 0,004$ с не было достоверным по сравнению с исходными данными ($0,040 \pm 0,002$ с), а индивидуальные отклонения наблюдались у некоторых крыс, но не более 10 мс.

Нейротоксический эффект комбинаций препаратов изучали в тесте «открытое поле» по изменению поведенческих реакций крыс по сравнению с исходными данными. Фиксировали количество пересеченных квадратов, стоек, заглядываний в норки, количество грумингов (умываний, почесываний), дефекаций, уринизаций. Результаты исследований представлены в табл. 1.

В ОГ-1 крыс наблюдали нарушение вертикальной и горизонтальной двигательной активности, уменьшение исследовательской активности по сравнению с исходными показателями. Не выявлено эмоционального угнетения и изменения количества дефекаций и уринизаций, что может свидетельствовать об отсутствии чувства страха у животных. В ОГ-2 выявлено только резкое эмоциональное угнетение животных.

Лабораторные и морфологические исследования. При биохимических исследованиях выявили изменения некоторых показателей в сыворотке крови крыс между группами (табл. 2, 3).

По сравнению с КГ у крыс ОГ-1 и ОГ-2 повышена активность трансаминаз, особенно АСТ (почти в 2 раза). У крыс ОГ-2 отмечено снижение уровня общего билирубина по сравнению с КГ, а мочево

Таблица 1. Показатели спонтанной двигательной активности и эмоциональности крыс опытных групп до (исходные) и после окончания введения комбинаций препаратов (через 14 сут)

Table 1. Parameters of spontaneous motor activity and emotionality of rats from experimental groups before (baseline) and after administration of drug combinations (after 14 days)

Группа (период)	Показатели, М ± м					
	пересеченные квадраты	стойки	заглядывания в норки	груминг	дефекации	уринизации
ОГ-1 (исходные данные)	42,30 ± 3,21	10,90 ± 1,18	6,40 ± 1,05	1,60 ± 0,56	0,4 ± 0,4	0,90 ± 0,23
ОГ-1 (через 14 сут)	31,40 ± 5,95	6,7 ± 1,2	1,70 ± 0,78	1,5 ± 0,6	0,90 ± 0,55	0,80 ± 0,13
ОГ-2 (исходные данные)	32,8 ± 5,0	11,60 ± 2,13	2,90 ± 0,81	4,30 ± 1,17	0,50 ± 0,31	1,80 ± 0,77
ОГ-2 (через 14 сут)	28,70 ± 5,74	9,00 ± 1,95	2,90 ± 1,08	0,40 ± 0,16	0,70 ± 0,21	0,30 ± 0,16

Таблица 2. Показатели печеночного профиля сыворотки крови крыс опытных и контрольной групп

Table 2. Liver function parameters in blood serum of rats from experimental and control groups

Группа крыс	АЛТ	АСТ	Билирубин общий	Билирубин прямой	Щелочная фосфатаза
ОГ-1	33,00 ± 3,57	246,9 ± 31,3	1,60 ± 0,07	1,12 ± 0,06	55,9 ± 4,98
ОГ-2	33,80 ± 3,36	228,2 ± 20,8	1,52 ± 0,08	1,10 ± 0,04	55,8 ± 4,23
КГ	23,86 ± 1,44	104,11 ± 4,95	1,84 ± 0,11	1,30 ± 0,09	68,8 ± 6,9
p	КГ-ОГ-1 = 0,03 КГ-ОГ-2 = 0,014	КГ-ОГ-1 = 0,003 КГ-ОГ-2 = 0,0002	КГ-ОГ-2 = 0,03		

Таблица 3. Показатели почечного профиля сыворотки крови крыс опытных и контрольной групп

Table 3. Renal function parameters in blood serum of rats from experimental and control groups

Группа крыс	Мочевина	Мочевая кислота ($\times 10^{-2}$)	Креатинин крови	Клиренс креатинина
ОГ-1	6,92 $\pm$ 0,61	10,90 $\pm$ 0,46	44,83 $\pm$ 0,89	0,65 $\pm$ 0,05
ОГ-2	6,48 $\pm$ 0,50	9,10 $\pm$ 0,46	41,13 $\pm$ 0,63	0,71 $\pm$ 0,06
КГ	7,5 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 0,6	44,5 $\pm$ 0,65	0,70 $\pm$ 0,02
<i>p</i>		ОГ-1–ОГ-2 = 0,01	ОГ-1–ОГ-2 = 0,04	

казателями в ОГ-1. Показатели содержания калия и кальция в опытных и контрольной группах не отличались, а содержание натрия было выше, чем в КГ.

При патоморфологических исследованиях у всех животных опытных групп отмечались окрашивание в розовато-оранжевый цвет жира и слизистых, что обусловлено накоплением клофазимина, вздутие кишечника, истончение стенок кишечника и наличие кровоизлияний (рис. 1). Относительная масса сердца, печени и почек крыс в опытных группах не различалась.



Рис. 1. Картина вскрытия крысы из опытной группы через 14 сут

Fig. 1. The autopsy picture of a rat from the experimental group after 14 days

При гистологическом исследовании признаки поражения сердца были у единичных животных из ОГ-2 в виде слабовыраженного отека стромы и/или

слабовыраженного венозного полнокровия. У крыс из ОГ-1 минимальные стромальные изменения были выявлены у 5 животных, у 1 крысы имелся слабовыраженный очаговый отек клапана, еще у 1 крысы были минимальные проявления продуктивного интерстициального миокардита. В гистологических препаратах печени у крыс опытных групп грубых проявлений дистрофического характера и нарушения архитектоники не выявлено. Признаки гепатотоксичности проявлялись в виде слабовыраженной гидропической дистрофии гепатоцитов и слабовыраженных стромальных изменений (венозное полнокровие, отек отдельных портальных трактов, мелкоочаговая лимфоидная или мононуклеарная инфильтрация портальных трактов). У крыс ОГ-2 преобладала гидропическая дистрофия гепатоцитов (рис. 2А), а у крыс ОГ-1 – смешанная картина изменений (рис. 2Б).

У единичных животных из опытных групп в препаратах желудка, тонкой и толстой кишок выявлены идентичные минимальные проявления раздражающего действия. При гистологическом исследовании препаратов почек выявлены проявления интоксикации в виде слабовыраженной мелкоочаговой гидропической дистрофии эпителия канальцев и слабовыраженной реакции стромы (венозное полнокровие, минимальное продуктивное воспаление), которые чаще наблюдались у крыс в ОГ-1.

Закключение

На основании комплексной оценки данных функциональных, лабораторных и морфологических показателей было установлено следующее.

Комбинация Cfz + Bdq + Mxf + Clr (ОГ-1) обладала выраженной кардиотоксичностью: удлинение интервала QT до 0,053 $\pm$ 0,002 с и индивидуальными колебаниями интервала до 20 мс; наличием качественных изменений ЭКГ в виде нарушения сердечного ритма у некоторых крыс, связанного с электрической проводимостью. Выявлены гепатотоксические реакции по лабораторным (повышение активности трансаминаз) и морфологическим признакам в виде слабовыраженных дистрофических и стромальных изменений и морфологические признаки слабовыраженной дистрофии почек у большинства крыс. Наблюдались признаки нейротоксических реакций в виде снижения двигательной и исследовательской активности.

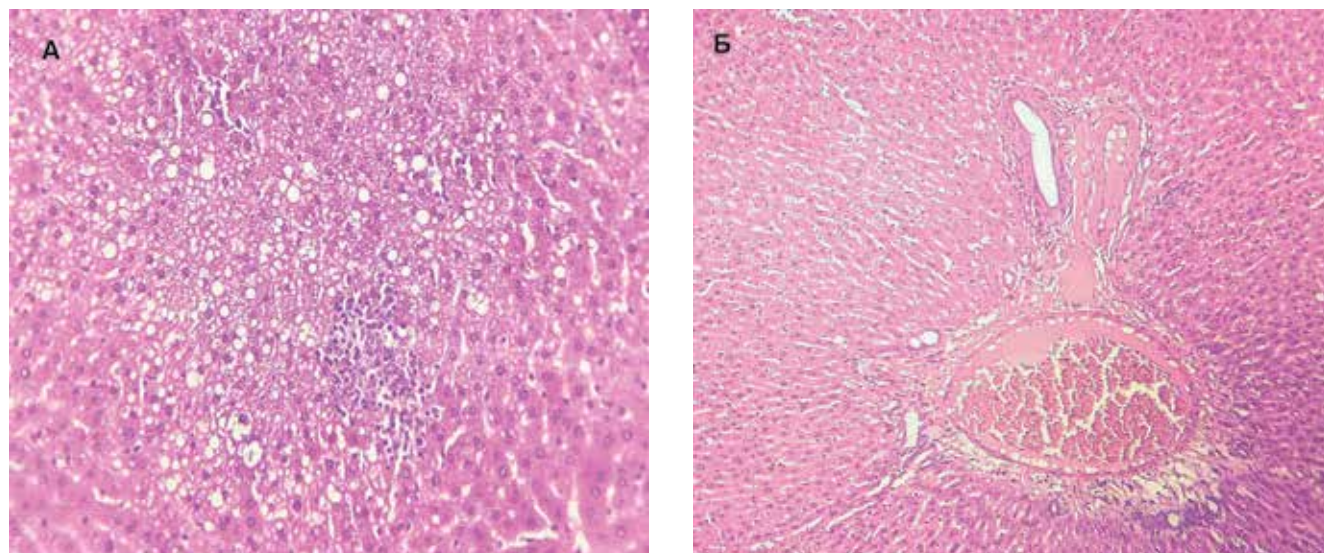


Рис. 2. А – гидротическая дистрофия гепатоцитов, лимфоидная инфильтрация печеночной дольки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – умеренно выраженное венозное полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. А – hydropic dystrophy of hepatocytes, lymphoid infiltration of the hepatic lobule. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$.
Б – moderate congestion. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

Комбинация Cfz + Bdq + Lzd + Z (ОГ-2) не вызвала значительных изменений интервала QT на ЭКГ по сравнению с исходными показателями, слабо выраженные признаки гепатотоксичности и нефротоксичности наблюдались у единичных животных. Нарушение поведенческих реакций проявилось только в эмоциональном угнетении животных.

Различия в спектре и выраженности НР, особенно в плане кардиотоксичности, при использовании клофазимина в сочетании с моксифлоксацином, бедаквилином и кларитромицином, основаны на сочетании препаратов со сходным профилем. При сочетанном применении кардиотоксический потенциал препаратов может усиливаться за счет фармакокинетического взаимодействия: клофазимина и кларитромицина – ингибиторы изофермента CYP3A4, а бедаквилин является субстратом для этого фермента [3, 10]. Возможно, из-за кардиотоксического эффекта данной комбинации оказались более выраженными нейротоксические проявления, в первую очередь снижение двигательной и исследовательской активности у крыс.

Сочетание Cfz + Bdq + Mxf + Clr за счет взаимодействия на фармакодинамическом и фармакокинетическом уровнях привело к развитию целого спектра побочных реакций с превалированием кардиотоксичности в виде удлинения интервала QT и качественных изменений на ЭКГ. Данная комбинация препаратов может быть использована в качестве модели для разработки методов коррекции кардиотоксичности в эксперименте.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2020, 79 с. http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (авторский состав: Васильева И. А., Андронов С. А., Баласанянц Г. С., Батыров Ф. А., Борисов С. Е., Бурмистрова И. А., Валиев Р. Ш., Ваниев Э. В., Вахрушева Д. В., Веселова Е. И., Викторова И. Б., Воронин Е. Е., Гвозденко Т. А., Гильмутдинова Л. Т., Голубова Т. Ф., Елькин А. В., Ефименко Н. В., Зайцев А. А., Зиминова В. Н., Зубань О. Н., Иванова Д. А., Казимирова Н. Е., Каминский Г. Д., Кончугова Т. В., Кульчавеня Е. В., Лобанов А. А., Ловачева О. В., Мазус А. И., Марьяндышев А. О., Мордык А. В., Морозова Т. И., Мотус И. Я., Мохирева Л. В., Никитин М. В., Панова А. Е., Пантелеев А. М.,

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Chernousova L.N., Bagdasaryan T.R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficacy of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 9-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15>.
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, 79 p. http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Compiled by: Vasilyeva I.A., Andronov S.A., Balasanyants G.S., Batoryov F.A., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V., Vakhrusheva D.V., Veselova E.I., Viktorova I.B., Voronin E.E., Gvozdenko T.A., Gilmudtinova L.T., Golubova T.F., Elkin A.V., Efimenko N.V., Zaytsev A.A., Zimina V.N., Zuban O.N., Ivanova D.A., Kazimirova N.E., Kaminskiy G.D., Konchugova T.V., Kulchavenya E.V., Lobanov A.A., Lovacheva O.V., Mazus A.I., Maryandyshv A.O., Mordyk A.V., Morozova T.I., Motus I.Ya., Mokhireva L.V., Nikitin M.V., Panova A.E., Pantelev A.M., Parolina L.E., Peregodova A.B.,

- Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Перецманас Е. О., Попов А. И., Разумов А. Н., Рачин А. П., Самойлова А. Г., Синицын М. В., Скорняков С. Н., Тер-Акопов Г. Н., Тинькова В. В., Токаев К. В., Тюлькова Т. Е., Фесюн А. Д., Черноусова Л. Н., Яблонский П. К., Яковлев М. Ю.).
3. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
4. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквила // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
5. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. Клофазимин: история и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 64-70. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
6. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 57-66. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. Abdelwahab M. T., Court R., Everitt D., Diacon A. H., Dawson R., Svensson E. M., Maartens G., Denti P. Effect of Clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2021. – Vol. 65, № 7. – P. e0268720.
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S. K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394.
9. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis* // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 675-678.
10. Maartens G., Brill M. J. E., Pandie M., Svensson E. M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 26-29.
11. Pontali E., Raviglione M. C., Migliori G. B. and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives // Eur. Resp. Rev. – 2019. – № 28. – P. 190035.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G. B. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. 1701462.
13. Tisdale J. E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management // Can. Pharm. J. (Ott). – 2016. – Vol. 149, № 3. – P. 139-152.
14. van der Paardt A. F., Wilffert B., Akkerman O. W., de Lange W. C., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T. S., Kosterink J. G., Alffenaar J. W. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № 2. – P. 444-455.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9 © World Health Organization 2019.
16. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C. A., Taylor D., Andries K., Wallis R. S., Mdluli K. E., Nuermberger E. L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 311-420.
17. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № 5. – P. 1461-1470.
- Peretsmanas E.O., Popov A.I., Razumov A.N., Rachin A.P., Samoylova A.G., Sinitsyn M.V., Skorniyakov S.N., Ter-Akopov G.N., Tinkova V.V., Tokaev K.V., Tyulkova T.E., Fesyun A.D., Chernousova L.N., Yablonskiy P.K., Yakovlev M.Yu.).
3. Kudlay D. A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Eksperimentalnaya I Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
5. Mozhokina G.N., Samoylova A.G. Clofazimine: history and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 64-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-64-70>.
6. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-57-66>.
7. Abdelwahab M.T., Court R., Everitt D., Diacon A.H., Dawson R., Svensson E.M., Maartens G., Denti P. Effect of Clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2021, vol. 65, no. 7, pp. e0268720.
8. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394.
9. Lu Y., Wang B., Zhao W., Zheng M., Li P., Fu L., Liang B. A study on the activity of clofazimine with antituberculous drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2010, vol. 33, no. 9, pp. 675-678.
10. Maartens G., Brill M.J.E., Pandie M., Svensson E.M. Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 26-29.
11. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. and the writing group members of the Global TB Network Clinical Trials Committee Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Resp. Rev.*, 2019, no. 28, pp. 190035.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G.B. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 5, pp. 1701462.
13. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can. Pharm. J. (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139-152.
14. van der Paardt A.F., Wilffert B., Akkerman O.W., de Lange W.C., van Soolingen D., Sinha B., van der Werf T.S., Kosterink J.G., Alffenaar J.W. Evaluation of macrolides for possible use against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 2, pp. 444-455.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment ISBN 978-92-4-155052-9. © World Health Organization 2019.
16. Williams K., Minkowski A., Amoabeng O., Peloquin C.A., Taylor D., Andries K., Wallis R.S., Mdluli K.E., Nuermberger E.L. Sterilizing activities of novel combinations lacking first-and second-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 311-420.
17. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 5, pp. 1461-1470.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics

туберкулезной инфекции.
E-mail: mojokina@mail.ru

Зюзя Юлия Рашидовна
кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом.
E-mail: zuzaju@mail.ru

Петрова Лариса Юрьевна
кандидат медицинских наук,
врач КЛД.
E-mail: petrova.kdl@yandex.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна
доктор медицинских наук,
первый заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

of Tuberculosis Infection.
Email: mojokina@mail.ru

Yuliya R. Zyuzya
Candidate of Medical Sciences, Morbid Anatomist.
Email: zuzaju@mail.ru

Larisa Yu. Petrova
Candidate of Medical Sciences,
Physician of Clinical and Laboratory Diagnostics.
Email: petrova.kdl@yandex.ru

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences,
First Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Поступила 16.12.2021

Submitted as of 16.12.2021



Матриксные металлопротеиназы в патогенезе вентиляционных нарушений респираторной системы у больных с хроническими формами туберкулеза легких

Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, Н. П. АЛЕКСЕЕВА^{2,3}, Л. Д. КИРЮХИНА¹, М. Е. ДЬЯКОВА¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Дисбаланс в системе матриксные металлопротеиназы (ММП) / ингибиторы приводит к деградациии внеклеточного матрикса соединительной ткани и патологическому ремоделированию, формируя морфологическую основу для нарушений функции внешнего дыхания (ФВД).

Цель исследования: изучить взаимосвязь показателей системы ММП/ингибиторы в крови с показателями вентиляционно-газообменных нарушений у пациентов с хронически текущим туберкулезом легких (ТЛ).

Материалы и методы. Обследованы больные с верифицированным диагнозом «туберкулема» ($n = 45$) и «фиброзно-кавернозный ТЛ» ($n = 85$). Всем пациентам проведены компьютерная томография органов грудной клетки, оценка ФВД. В сыворотке крови определяли концентрации ММП-1, -3, -8, -9 и их ингибиторов ТИМП-1 и α_2 -макроглобулина (МГ) методом ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Для статистического анализа применяли Statistica 7.0 и модель ковариационного анализа, в которой в качестве факторов рассматривались диагноз и статус курения, а в качестве ковариат – показатели ФВД.

Результаты. У больных ТЛ концентрации ММП-9 и ММП-8 в крови коррелируют с объемом поражения легочной паренхимы при сравнении туберкулем и фиброзно-кавернозного туберкулеза, ММП-9 и ТИМП-1 – с изменениями легочных объемов ($R^2 = 0,60$ и $0,80$; $p = 0,001$), ММП-8 – с функциональными нарушениями газообмена ($R^2 = 0,60$ и $0,80$; $p = 0,001$). Изменения ММП-1, ММП-3 и α_2 -МГ ($R^2 = 0,60$ и $0,80$; $p = 0,45$) не коррелируют с объемом поражения легочной паренхимы и со снижением функции легких.

Ключевые слова: биохимические маркеры, матриксные металлопротеиназы, туберкулез легких, функция внешнего дыхания

Для цитирования: Эсмедляева Д. С., Алексеева Н. П., Кирюхина Л. Д., Дьякова М. Е. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе вентиляционных нарушений респираторной системы у больных с хроническими формами туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 22-29. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-22-29>

Matrix Metalloproteinases in Pathogenesis of Ventilation Disorders of the Respiratory System in Patients with Chronic Pulmonary Tuberculosis

D. S. ESMEDLYAEVA¹, N. P. ALEKSEEVA^{2,3}, L. D. KIRYUKHINA¹, M. E. DYAKOVA¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

The imbalance in matrix metalloproteinase (MMP)/inhibitors system leads to degradation of extracellular matrix of connective tissue and pathological remodeling forming the morphological basis for respiratory dysfunction.

ABSTRACT

The objective: to study the relationship between parameters of MMP/inhibitors system in blood and parameters of ventilation and gas exchange disorders in patients with chronic pulmonary tuberculosis (PTB).

Subjects and Methods. Patients with the verified diagnosis of tuberculoma ($n = 45$) and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis ($n = 85$) were examined. All patients underwent computed tomography of the chest and assessment of respiratory function. Serum concentrations of MMP-1, -3, -8, -9 and their inhibitors TIMP-1 and α_2 -macroglobulin (MG) were tested by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Statistica 7.0 and an ANCOVA model were used for statistical analysis which considered the diagnosis and smoking status as factors, and the respiratory function parameters were considered as covariates.

Results. In pulmonary tuberculosis patients, the concentrations of MMP-9 and MMP-8 in the blood correlated with extension of lung parenchyma lesions when compared to tuberculomas and fibro-cavernous tuberculosis, MMP-9 and TIMP-1 with changes in lung volumes ($R^2 = 0.60$ and 0.80 ; $p = 0.001$), and MMP-8 correlated with functional disorders of gas exchange ($R^2 = 0.60$ and 0.80 ; $p = 0.001$). Changes in MMP-1, MMP-3, and α_2 -MG ($R^2 = 0.60$ and 0.80 ; $p = 0.45$) did not correlate with extension of lung parenchymal lesions and decreased lung function.

Key words: biochemical markers, matrix metalloproteinases, pulmonary tuberculosis, respiratory function

For citations: Esmedlyeva D. S., Alekseeva N. P., Kiryukhina L. D., Dyakova M. E. Matrix metalloproteinases in pathogenesis of ventilation disorders of the respiratory system in patients with chronic pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 22-29 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-22-29>

Для корреспонденции:

Эсмедляева Диляра Салиевна
E-mail: diljara-e@yandex.ru

Correspondence:

Dilyara S. Esmedlyayeva
Email: diljara-e@yandex.ru

Дисбаланс в системе протеазы – антипротеазы играет ключевую роль в патогенезе туберкулезного воспаления и других хронических заболеваний легких [18]. Гиперпродукция протеаз и дефицит их ингибиторов приводят к деградации внеклеточного матрикса соединительной ткани и патологическому ремоделированию, формируя морфологическую основу для нарушений функции внешнего дыхания (ФВД). Данные литературы свидетельствуют о повышенной продукции сериновых, цистеиновых и матриксных металлопротеиназ (ММП) в различных компартментах легких и периферической крови при воспалительных процессах, профиль которых определяется патогенезом заболевания [17]. ММП рассматриваются сигнальными протеиназами, контролирующими основные аспекты воспалительных и иммунных реакций [5]. ММП представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все известные компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани, среди которых, согласно субстратной специфичности, выделяют коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9) и стромелизины (ММП-3, -10, -11). Источниками ММП являются многие клетки, включая нейтрофилы, фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки. На посттрансляционном уровне в ограничении протеолитической активности ММП участвуют тканевые ингибиторы ММП – ТИМПы (ТИМП-1, -2, -3, -4) и плазменный белок α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса [3]. Экспрессия ММП регулируется теми же цитокинами и факторами роста, что и ТИМПы, а именно трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкином-1, -6.

В литературе нет единого мнения о том, можно ли рассматривать изменения различных ММП предикторами снижения вентиляционной и газообменной функции легких. При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) концентрация ММП-1 обратно пропорциональна индексу Генслера [отношение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)] и прямо пропорциональна величине бронходилататорного ответа [13], а повышение соотношения ММП-9/ТИМП-1 связано со снижением ОФВ₁ [11]. Участие различных ММП (ММП-3, -9, -7, -10) было показано в формировании подтипов эмфиземы [15]. Напротив, в работе J. Cane et al. (2016) у больных с ХОБЛ повышение уровня ММП-8, -9 в крови, моче и дыхательных путях не было связано с тяжестью ХОБЛ, оцениваемой по степени обструкции, но являлось характеристикой воспалительного процесса [6].

Значимые ассоциации ММП (ММП-8, -9, ММП-8, -9 / ТИМП-1) в мокроте были установлены как со структурными изменениями по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), так и с легочной дисфункцией [15] при бронхоэктатической болезни. Повышение уровня ММП-9 в крови сочеталось со снижением ОФВ₁ у больных муковисцидозом [9], а повышение уровня ММП-1, -7 – со снижением газообмена при идиопатическом легочном фиброзе [19].

Следствием изменчивости взаимодействия хозяина и патогена является гетерогенность поражения легочной паренхимы при туберкулезе легких. Единичные исследования свидетельствуют, что концентрации ММП-1, -2, -3, -8, -9 в мокроте коррелируют с лучевыми характеристиками туберкулеза легких, оцениваемых по данным КТ [12, 20]. Почти половина всех больных туберкулезом легких страдает от стойкой легочной дисфункции и после успешного излечения сталкивается с повышенным риском развития ХОБЛ [7]. Сведения о связи ММП с вариантами нарушений ФВД при туберкулезе легких отсутствуют.

Цель исследования: изучить взаимосвязь показателей системы ММП/ингибиторы в периферической крови с вентиляционно-газообменными нарушениями у пациентов с некоторыми формами туберкулеза легких.

Материалы и методы

В исследование включены 45 пациентов с верифицированным диагнозом «туберкулема легких», составивших группу с ограниченным туберкулезным процессом (ОТП) и 85 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, вошедших в группу с распространенным туберкулезным процессом (РТП), находившихся на лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в период с 2017 по 2021 г. (табл. 1). Длительность лечения до включения в группу составила от 1-5 лет. Критериями невключения служило наличие сахарного диабета, беременности и ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (ЗЛ), сопоставимых по полу и возрасту с таковыми в группах ОТП и РТП.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации различных семейств ММП: коллагеназ (ММП-1, -8), желатиназы (ММП-9), стромелизина-1 (ММП-3) и их тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) с использованием наборов реагентов «R&D Systems» (Minneapolis, MN, USA) согласно протоколу производителя. Активность α_2 -макроглобулина (общий α_2 -МГ) и его связанной формы (связанный α_2 -МГ) оценивали спектрофотометри-

Таблица 1. Характеристика больных по группам (Me, Q₁-Q₃)

Table 1. Characteristics of patients by the groups (Me, Q₁-Q₃)

Показатели	ОТП (n = 45)	РТП (n = 85)	p
Возраст, лет	31 (21; 40)	34 (28; 43)	0,25
Пол, муж./жен., %	60,00/40,00	61,74/38,26	0,27
Индекс массы тела, кг/м ²	22,62 (20,34; 24,84)	21,69 (19,59; 24,44)	0,35
Частота курящих лиц, %	68,00	80,43	0,27
Индекс курильщика	14 (5,50; 18,00)	11 (4,00; 20,00)	0,30
Частота лекарственно-устойчивых штаммов <i>M. tuberculosis</i> , %	75,76	87,36	0,27
Суммарный объем поражения, мм ³	5 700 (3 660; 11 030)	18 200 (7 800; 73 660)	0,01
Суммарный объем зоны распада, мм ³	220 (0;520)	5 200 (2 200; 12 440)	0,003
Объем эмфизематозных изменений (% объема легочной ткани), мм ³	0	0 (0;3)	0,04

Примечание: p – уровень различий между группами

чески по торможению бензоил-аргинин-пара-нитроанилида [1].

КТ ОГК была выполнена на спиральном компьютерном томографе Aquilion Prime (Toshiba) с оценкой структурных изменений легочной паренхимы (пакет прикладных программ Nodule Analysis и Lung Volume Analysis) [2]. Оценку ФВД методом спирометрии, бодиплетизмографии и исследование диффузионной способности легких по угарному газу (ДСЛ) проводили с помощью функционального диагностического комплекса экспертного класса MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия) в соответствии со стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [14, 16]. Для определения невентируемого объема легких (объема «воздушных ловушек») рассчитывали разницу между значениями общей емкости легких (ОЕЛ), определенной методом бодиплетизмографии и по разведению гелия при определении ДСЛ (ΔОЕЛ) [21].

Для статистического анализа использовали пакеты прикладных программ Statistica 7.0 и R. После проверки на нормальность распределения (критерий Шапиро – Уилка) результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me, Q₁-Q₃). Для проверки значимости различий по метрическим величинам применяли непараметрические критерии Уилкоксона и Краскела – Уоллиса, а при корреляционном анализе – критерий значимости отклонения от нуля рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для изучения структуры взаимосвязи ММП с показателями ФВД использовалась модель ковариационного анализа, в которой в качестве зависимых переменных рассматривались показатели ММП, в качестве факторов – характеристика у ЗЛ и статус табакокурения, в качестве ковариат – метрические характеристики ФВД (n = 14). Факторы пола, роста и возраста не включались в общую линейную модель, поскольку на предварительном этапе не выявлено их значимого влияния на ММП, а показатели ФВД рассматриваются в процентном

отношении к должной величине согласно перечисленным характеристикам. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

Результаты легочных функциональных тестов в зависимости от распространенности процесса приведены в табл. 2. В группе ОТП (туберкулемы) более половины пациентов не имели вентиляционных нарушений. При наличии нарушений (40%) они носили обструктивный характер в 90% случаев, а в 10% случаев выявлялся изолированный рестриктивный вариант нарушений. Детализация характера обструктивных нарушений в группе ОТП свидетельствовала о преобладании обструкции периферических дыхательных путей (88%). Несмотря на то что значимых вентиляционных нарушений у пациентов с ОТП не обнаружено, у 67% снижение ДСЛ было значимо.

Показатели у пациентов группы РТП свидетельствуют о высокой частоте встречаемости нарушений ФВД. Обструктивные нарушения выявлялись в 71%, и из них в 75% случаев они носили генерализованный характер. Смешанный вариант нарушений отмечался в 18,6%, а изолированный рестриктивный – в 7,1% случаев. Нарушения легочного газообмена имели выраженный характер в большинстве случаев (31% – значительное, 20% – резкое снижение ДСЛ), а в ряде случаев они усугублялись анемией.

Ограниченный и распространенный процессы оказывали различное влияние на функциональные возможности респираторной системы. В группе ОТП суммарный объем фокусов был связан с индексом Тиффно (r = -0,36, p = 0,04), а в группе РТП – с ФЖЕЛ (r = -0,34, p = 0,01), ЖЕЛ (r = -0,35, p = 0,04) и ДСЛ (r = -0,42, p = 0,01). Кроме того, в группе РТП увеличение объема эмфизематозных изменений сопровождалось снижением ОФВ₁/ФЖЕЛ (r = -0,40, p = 0,01), ЖЕЛ (r = -0,50, p = 0,04) и РО_{выд} (r = -0,46, p = 0,04).

Таблица 2. Показатели ФВД в группах (Me, Q₁-Q₃)
Table 2. Respiratory function parameters in the groups (Me, Q₁-Q₃)

Показатели	ОТП (n = 45)	РТП (n = 85)	p
ОФВ ₁ , % должной величины	105,90 (98,90; 117,40)	84,45 (63,35; 100,85)	0,000001
ФЖЕЛ, % должной величины	109,40 (95,90; 121,10)	89,30 (69,80; 103,85)	0,000001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	82,35 (77,36; 87,05)	79,06 (73,73; 84,30)	0,006
МОС ₅₀ , % должной величины	83,20 (64,00; 94,50)	52,95 (38,80; 76,90)	0,000001
СОС ₂₅₋₇₅ , % должной величины	79,40 (59,80; 90,80)	49,95 (32,10; 73,10)	0,000001
ОЕЛ, % должной величины	114,00 (101,70; 122,20)	100,90 (92,15; 112,45)	0,000004
Е _{вд} , % должной величины	101,80 (91,30; 121,00)	85,50 (68,15; 104,90)	0,000001
РО _{выд} , % должной величины	110,60 (84,80; 127,60)	90,90 (65,20; 111,20)	0,009
ЖЕЛ, % должной величины	107,80 (94,90; 121,00)	90,5 (69,80; 101,90)	0,04
ООЛ, % должной величины	124,30 (112,00; 135,70)	132,80 (11,70; 151,10)	0,000001
ООЛ/ОЕЛ, % должной величины	106,35 (97,90; 118,40)	123,20 (108,40; 158,40)	0,0001
ДСЛ, % должной величины	71,60 (64,20; 78,80)	61,70 (52,50; 72,60)	0,0001
ДСЛ/АО, % должной величины	72,90 (64,60; 77,90)	76,80 (67,60; 82,00)	0,004
ДООЕЛ, л	0,47 (0,26; 0,74)	0,76 (0,49; 1,10)	0,000007

Примечание: ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Генслера, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ, ОЕЛ – общая емкость легких; Е_{вд} – емкость вдоха; РО_{выд} – резервный объем выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АО – альвеолярный объем; ДООЕЛ – невентилируемый объем легких

Таким образом, при ограниченном процессе объемом специфического поражения легочной паренхимы оказывал влияние на проходимость дыхательных путей, а при распространенном процессе, кроме того, на снижение ЖЕЛ и легочного газообмена.

В группе ОТП выявлен повышенный уровень ММП-1, -8, -9 по сравнению с группой ЗЛ (табл. 3). Величина ТИМП-1 не отличалась от группы ЗЛ, тогда как для общего α₂-МГ, так и для его связанной с протеиназами формы была характерна низкая ингибиторная активность.

Снижение активности α₂-МГ (общий α₂-МГ) может быть обусловлено его связыванием с протеиназами и последующим выведением этого комплекса в виде связанной формы α₂-МГ из крови [3], что показано для ММП-3, судя по наличию зависимости

не только общего α₂-МГ (r = -0,50; p = 0,04), но и связанного α₂-МГ с ММП-3 (r = -0,70; p = 0,004). Значимые корреляции установлены между ТИМП-1 и ММП-9 (r = 0,45; p = 0,001). То есть в группе ОТП (при туберкулезе) наблюдался дисбаланс в сторону повышения протеолиза для всех ММП, кроме ММП-3. Низкая активность α₂-МГ за счет его связанной формы сочеталась с отсутствием компенсаторного повышения ТИМП-1.

В группе РТП (при ФКТ) выявлен повышенный уровень всех протеиназ и одного из ингибиторов – ТИМП-1 при низкой активности α₂-МГ за счет его связанной формы. Полученные результаты свидетельствуют об избыточной секреции всех ММП. Установлена прямая взаимосвязь между ММП-3 и ТИМП-1 (r = 0,30; p = 0,01) на фоне реципрокного

Таблица 3. Показатели системы ММП/ингибиторы в периферической крови у пациентов в группах ОТП, РТП, ЗЛ (Me, Q₁-Q₃)
Table 3. Parameters of the MMP/inhibitors system in peripheral blood in patients from Limited Tuberculosis Lesions Group, Advanced Tuberculosis Group, and Lung Diseases Group (Me, Q₁-Q₃)

Показатели	ОТП	РТП	ЗЛ
ММП-1, нг/мл	5,61 (2,56; 37,17) *p = 0,01	4,94 (3,36; 9,67) *p = 0,01	1,74 (1,25; 2,18)
ММП-3, нг/мл	6,29 (412; 7,24)	8,93 (6,41; 19,19) *p = 0,01, **p = 0,01	7,09 (3,85; 6,62)
ММП-8, нг/мл	25,55 (18,80; 37,17) *p = 0,01	40,77 (25,30; 55,15) *p = 0,01, **p = 0,01	11,51 (8,23; 13,99)
ММП-9, нг/мл	1268,62 (916,26; 2376,69) *p = 0,01	1824,37 (1 409,35; 2 397,18) *p = 0,01, **p = 0,01	67,27 (51,33; 73,94)
ТИМП-1, нг/мл	828,99 (700,25; 1 026,90)	909,72 (768,89; 1 079,86) *p = 0,01	729,94 (649,71; 819,71)
α ₂ -МГ общий, нмоль/мин	1,95 (1,50; 2,25) *p = 0,01	1,95 (1,43; 2,35) *p = 0,01	2,87 (2,46; 3,28)
α ₂ -МГ связанный, нмоль/мин	1,18 (1,00; 1,58) *p = 0,01	1,25 (0,80; 1,57) *p = 0,01	1,70 (1,37; 1,91)

Примечание: *p – статистическая значимость различий с группой ЗЛ, **p – статистическая значимость различий с группой ОТП

взаимодействия протеиназы с другим ингибитором – α_2 -МГ ($r = -0,33$; $p = 0,04$) и его связанной формы ($r = -0,38$; $p = 0,01$).

Сопоставление величин аналитов выявило, что в группе РТП концентрации ММП-3, ММП-8, ММП-9 значимо выше, чем в группе ОТП. Уровень ММП-1 был выше, а активность общего α_2 -МГ и его связанной формы были ниже в группах ОТП и РТП, чем у здоровых лиц (группа ЗЛ), то есть эти показатели не зависели от РТП. Различий по концентрации ТИМП-1 не выявлено несмотря на то, что в группе РТП его значения выходили за пределы в группе ЗЛ. Увеличение концентрации ТИМП-1 отражает умеренное сдерживающее влияние ингибитора на суммарный объем фокусов ($r = 0,50$; $p = 0,004$) в группе РТП и группе ОТП. Рост концентрации ММП-1 ($r = 0,3$ $p = 0,02$) и снижение активности общего α_2 -МГ ($r = -0,27$; $p = 0,04$) были связаны с увеличением объема наиболее крупного фокуса и объема распада как в группе ОТП, так и в группе РТП, что согласуется со свойствами ММП-1 разрушать наиболее распространенные в легких коллагены I и III типа. Изолированный анализ ММП-3 и ММП-9 в группе РТП выявил зависимость между концентрациями протеиназ и объемом эмфизематозных изменений по данным КТ ОГК ($r = 0,80$, $p = 0,01$; $r = 0,56$, $p = 0,01$) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют, что профиль изменений протеиназ определялся распространенностью специфических изменений, и позволяют рассматривать отношения ММП/ингибиторы как характеристику выраженности воспалительного процесса при туберкулезе легких, как это было показано нами ранее при сопоставлении пациентов с инфильтративным туберкулезом легких и ФКТ [10].

При разных объемах поражения выявлен ряд зависимостей показателей системы ММП/ингибиторы и ФВД (метод парной линейной корреляции). В группе ОТЛ повышение концентрации ММП-1 ($r = -0,44$; $p = 0,01$), ММП-8 ($r = -0,60$; $p = 0,01$) и ММП-9 ($r = -0,37$; $p = 0,03$) сочеталось со снижением ДСЛ, то есть при ограниченных процессах изменения протеиназ были связаны только с ухудшением газообмена.

В группе РТП наибольшее число связей показателей ФВД выявлено с ММП-3. Повышение уровня протеиназы сопровождалось увеличением остаточного объема легких ($r = 0,50$; $p = 0,004$), ОЕЛ ($r = 0,34$, $p = 0,01$), снижением ДСЛ ($r = -0,27$, $p = 0,04$) и увеличением объема «воздушных ловушек» ($r = 0,49$, $p = 0,03$), что позволяет предположить участие стромелизина-1 в формировании гиперинфляции при распространенных процессах. Снижение ДСЛ/АО сопровождалось повышением концентрации ММП-8 ($r = -0,35$; $p = 0,04$) и более низкой активностью связанной формы α_2 -МГ ($r = 0,29$; $p = 0,01$).

Изменения ТИМП-1 были однонаправленны с ОФВ₁ ($r = 0,35$; $p = 0,01$) в группе ОТП, а в группе РТП рост его концентрации сочетался со снижением индекса Тиффно ($r = -0,35$; $p = 0,01$), СОС25-75 ($r = -0,35$; $p = 0,04$) и ДСЛ ($r = -0,35$; $p = 0,01$). Таким образом, повышение уровня ингибитора при ограниченном процессе носило компенсаторный характер, тогда как при распространенном процессе его роста было недостаточно для компенсированного воздействия на ММП, гиперэкспрессия которых вызывает деструктивные изменения, приводящие к нарушению проходимости дыхательных путей и легочного газообмена.

Поскольку отдельные корреляции могут носить только опосредованный характер, а структура взаимосвязи может отражать совокупный эффект многих факторов, для изучения отдельных характеристик ММП была предложена многомерная статистическая модель ковариационного анализа, в которой в качестве ковариат рассматривались показатели ФВД, а в качестве факторов – распространенность процесса (группы ОТП и РТП) и наличие табакокурения. Это обусловлено тем, что характеристики ФВД и ММП меняются с увеличением объема специфического поражения, а включение в модель фактора табакокурения основано на данных литературы.

При рассмотрении ТИМП-1 в качестве зависимой переменной выявлено, что его изменения связаны с ОФВ₁, ЖЕЛ, $E_{\text{вд}}$ и $PO_{\text{вд}}$ (табл. 4). Направленность знаков перед независимыми переменными свидетельствует, что повышение концентрации ингибитора в крови отмечается при наличии нарушений, связанных со снижением легочных объемов. Выявленные зависимости могут быть вызваны как обструктивными нарушениями, так и ограничительным вариантом нарушений, обусловленным фиброзными изменениями. Коэффициент детерминации (R^2), который является основным показателем, отражающим меру качества данной модели, для ТИМП-1 очень высокий – 0,80 при уровне значимости модели, в целом равном $9,546 \times 10^{-5}$, т. е. на 80% расчетные параметры модели объясняют зависимость ингибитора от выявленных характеристик ФВД. Наши результаты впервые демонстрируют, что ТИМП-1 может быть предиктором снижения легочных объемов независимо от клинического течения заболевания, судя по отсутствию значимости влияния фактора распространенности процесса ($p = 0,50$) и наличию курения в анамнезе ($p = 0,10$).

Изменения ММП-8 были связаны только с ДСЛ и подвержены влиянию распространенности процесса ($\beta = 2,80$; $p = 0,04$) и наличию табакокурения ($\beta = 2,14$; $p = 0,01$). Согласно направленности знаков перед зависимыми переменными, отмечен негативный характер влияния ММП-8 на показатели газообмена. При распространенном процессе концентрация ММП-8 будет выше, а ДСЛ ниже, чем при ограниченном процессе. Наличие табакокурения в анамнезе будет усиливать выявленные

Таблица 4. Оценка параметров модели и проверка значимости их отклонений от нуля
Table 4. Assessment of model parameters and evaluation of significance of their deviations from zero

Показатели ФВД	ТИМП-1		ММП-8		ММП-9	
	β	p	β	p	β	p
ОФВ ₁ , %	- 11,32	0,006	-	-	-3,00	0,05
ЖЕЛ, %	-98,76	0,0001	-	-	-0,15	0,002
Е _{вд}	-38,00	0,0003	-	-	-0,06	0,007
РО _{выд}	-13,00	0,02	-	-	-0,02	0,025
ДСЛ, %	-	-	-3,60	0,02	-	-
R ²	0,80	0,000095	0,60	0,002	0,76	0,006

Примечание: показатели ФВД – независимые переменные, ТИМП-1, ММП-8, -9 – зависимые переменные, R² – коэффициент детерминации модели; β – стандартизированный коэффициент модели, p – статистическая значимость различий

различия. Исходя из того что в группе ОТП характерно снижение ДСЛ при отсутствии нарушений механики дыхания (приведенные выше данные), можно предположить, что при ограниченных процессах повышение уровня ММП-8 может быть ранним маркером нарушений легочной диффузии. ММП-8 известна также как нейтрофильная коллагеназа, синтезируется нейтрофилами, хранится в секреторных гранулах и играет ключевую роль в запуске провоспалительной реакции у пациентов как с острыми, так и с хроническими повреждениями легких. Сообщается о том, что ингибирование ММП-8 приводит к улучшению газообмена и проницаемости легких, а также уменьшению их гистологического повреждения после искусственной вентиляции под высоким давлением [4]. Активация ММП-8 в реакциях воспаления в ответ на воздействие табачного дыма показана как в экспериментальных исследованиях *in vitro*, так и в легких курильщиков [8], что подтверждается результатами текущего исследования.

Согласно результатам ковариационного анализа, изменения ММП-9 были связаны с ОФВ₁, ЖЕЛ, Е_{вд}, РО_{выд}, с коэффициентом детерминации (R²), равном 0,76 ($p = 0,006$). Рост концентрации протеиназы в крови отмечается при наличии нарушений, связанных со снижением легочных объемов. Степень выраженности этих изменений связана с распространенностью процесса ($\beta = 2,80, p = 0,04$), но не с курением ($\beta = 2,80, p = 0,34$). Полученные результаты можно объяснить свойствами ММП-9, участвующей в формировании как фиброзных, так и эмфизематозных изменений. Ограничение воздушного потока является одним из главных патофизиологических нарушений при туберкулезе легких, в основе которого лежат перибронхиальный фиброз и потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, наиболее выраженные при ФКТ. Согласно источникам литературы, повышение ММП-9 ассоциируется не со всеми типами эмфиземы, а с центрилобулярным типом [15], выявленным в группе РТП в 45%. Несмотря на то что критерием исключения в обеих группах было наличие ХОБЛ,

вероятно, что эмфизематозные изменения при ФКТ были, но снижение ОФВ₁/ЖЕЛ еще не достигло значимого уровня < 70%. Обструктивные изменения у больных ФКТ с эмфиземой отмечались в 75% случаев. Таким образом, впервые показано, что изменения ММП-9 при туберкулезе легких также связаны с вентиляционными нарушениями, как это было выявлено при ряде заболеваний пульмонологического профиля [11].

Значимого влияния показателей ФВД и факторов распространенности поражения и наличия курения на ММП-1 (R² = 0,64; $p = 0,58$), ММП-3 (R² = 0,34; $p = 0,81$) и α_2 -МГ (R² = 0,39; $p = 0,79$) не обнаружено. Это означает, что результаты, полученные при изолированном анализе, не подтвердились при рассмотрении модели, учитывающей совокупное влияние нескольких факторов.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о тесной взаимосвязи ТИМП-1 и ММП-8, -9 с функциональными нарушениями респираторной системы при туберкулезе легких, а степень повышения уровня протеиназ связана с выраженностью воспалительного процесса, оцениваемого лучевым методом исследования.

Заключение

В исследовании изучалась взаимосвязь маркеров деструкции и ремоделирования внеклеточного матрикса соединительной ткани в крови с показателями ФВД при помощи ковариационного анализа с учетом лучевых характеристик поражения легочной паренхимы, статуса курения, пола, роста и возраста.

У больных туберкулезом легких концентрация ММП-9 и ММП-8 в крови коррелирует с объемом поражения легочной паренхимы (туберкулемы или фиброзно-кавернозный туберкулез), ММП-9 и ТИМП-1 – с изменениями легочных объемов, ММП-8 – с функциональными нарушениями газообмена. Изменения ММП-1, ММП-3 и α_2 -МГ не коррелируют с объемом поражения легочной паренхимы и со скоростью снижения функции легких.

Полученные результаты демонстрируют, что показатели системы ММП/ингибиторы не только характеризуют выраженность воспалительной реакции и

увеличение объема поражения легочной ткани, но и могут служить предикторами вентиляционно-газообменных нарушений при туберкулезе легких.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Боголюбова Г. М., Санковский А. А., Щербак И. Г. Способ инактивации α 2-макроглобулина плазмы крови // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 11. – С. 13-15.
2. Гаврилов П. В., Баулин И. А., Лукина О. В. Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе lung imaging reporting and data system (lung-rads™) // *Медицинский альянс*. – 2017. – № 3. – С. 17-27.
3. Зорин Н. А., Зорина В. Н., Зорина Р. М., Левченко В. Г. Универсальный регулятор – α 2-макроглобулин // *Клин. лаб. диагностика*. – 2004. – № 11. – С. 18-21.
4. Albaiceta G., Gutierrez-Fernández A., García-Prieto E., Parra X., Astudillo A., Campestre C., Cabrera S., Lopez A., Fueyo A., Taboada F., López-Otin C. Absence or inhibition of matrix metalloproteinase-8 decreases ventilator-induced lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 43, № 5. – P. 555-563. doi: 10.1165/rcmb.2009-0034Oc.
5. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 288, № 24. – P. 7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
6. Cane J., Mallia-Millanes B., Forrester D., Knox A., Bolton C., Johnson S. Matrix metalloproteinases -8 and -9 in the airways, blood and urine during exacerbations of COPD // *COPD*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 26-34. doi: 10.3109/15412555.2015.1043522.
7. Chushkin M., Ots O. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? // *J. Bras. Pneumol.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 38-43. doi: 10.1590/s1806-37562016000000053.
8. Crotty L. Shin S., Hwang J. Inflammatory diseases of the lung induced by conventional cigarette smoke // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 5. – P. 1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
9. Devereux G., Steele S., Jagelman T., Fielding S., Muirhead R., Brady J., Grierson C., Brooker R., Winter J., Fardon T., McCormick J., Huang J. T., Miller D. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13. – P. 557-563. doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.010.
10. Esmeldjaeva D., Lavrova A., Belik V., Postnikov E. Identification of markers of acute inflammatory process in the pulmonary tuberculosis // *ICIIBMS- (4th International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences)*. – 2019. – P. 313-314.
11. Higashimoto Y., Iwata T., Okada M., Satoh H., Fukuda K., Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Medicine*. – 2009. – Vol. 103, № 8. – P. 1231-1238. doi: 10.1016/j.rmed.2009.01.021.
12. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 8. – P. 713-719.
13. Koo H., Hong Y., Lim M., Yim J., Kim W. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1129-1137. doi: 10.2147/COPD.S103281.
14. Miller M., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C., Gustafsson P., Jensen R., Macintyre N., McKay T., Pedersen O., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
15. Ostridge K., Williams N., Kim V., Harden S., Bourne S., Coombs N., Elkington P., Estepar R., Washko G., Staples K., Wilkinson T. Distinct emphysema subtypes defined by quantitative CT analysis are associated with specific pulmonary matrix metalloproteinases // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 92. doi: 10.1186/s12931-016-0402-z.
1. Bogolyubova G.M., Sankovskiy A.A., Scherbak I.G. Ways of inactivation of blood plasma α 2-macroglobulin. *Laboratornoye Delo*, 1988, no. 11, pp. 13-15. (In Russ.)
2. Gavrilov P.V., Baulin I.A., Lukina O.V. Standardized interpretation and control of identified single lung nodule by the Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™). *Meditsinsky Alyans*, 2017, no. 3, pp. 17-27. (In Russ.)
3. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. A2-macroglobulin as a universal regulator. *Clin. Lab. Diagnostika*, 2004, no. 11, pp. 18-21. (In Russ.)
4. Albaiceta G., Gutierrez-Fernández A., García-Prieto E., Parra X., Astudillo A., Campestre C., Cabrera S., Lopez A., Fueyo A., Taboada F., López-Otin C. Absence or inhibition of matrix metalloproteinase-8 decreases ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2010, vol. 43, no. 5, pp. 555-563. doi: 10.1165/rcmb.2009-0034Oc.
5. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.*, 2021, vol. 288, no. 24, pp. 7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
6. Cane J., Mallia-Millanes B., Forrester D., Knox A., Bolton C., Johnson S. Matrix metalloproteinases -8 and -9 in the airways, blood and urine during exacerbations of COPD. *COPD*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 26-34. doi: 10.3109/15412555.2015.1043522.
7. Chushkin M., Ots O. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *J. Bras. Pneumol.*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 38-43. doi: 10.1590/s1806-37562016000000053.
8. Crotty L. Shin S., Hwang J. Inflammatory diseases of the lung induced by conventional cigarette smoke. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 5, pp. 1307-1322. doi: 10.1378/chest.15-0409.
9. Devereux G., Steele S., Jagelman T., Fielding S., Muirhead R., Brady J., Grierson C., Brooker R., Winter J., Fardon T., McCormick J., Huang J.T., Miller D. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2014, vol. 13, pp. 557-563. doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.010.
10. Esmeldjaeva D., Lavrova A., Belik V., Postnikov E. Identification of markers of acute inflammatory process in the pulmonary tuberculosis. *ICIIBMS- (4th International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences)*. 2019, pp. 313-314.
11. Higashimoto Y., Iwata T., Okada M., Satoh H., Fukuda K., Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Medicine*, 2009, vol. 103, no. 8, pp. 1231-1238. doi: 10.1016/j.rmed.2009.01.021.
12. Hrabec E., Strek M., Zieba M., Kwiatkowska S. Circulation level of matrix metalloproteinase-9 is correlated with disease severity in tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2002, vol. 6, no. 8, pp. 713-719.
13. Koo H., Hong Y., Lim M., Yim J., Kim W. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, vol. 11, pp. 1129-1137. doi: 10.2147/COPD.S103281.
14. Miller M., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C., Gustafsson P., Jensen R., Macintyre N., McKay T., Pedersen O., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
15. Ostridge K., Williams N., Kim V., Harden S., Bourne S., Coombs N., Elkington P., Estepar R., Washko G., Staples K., Wilkinson T. Distinct emphysema subtypes defined by quantitative CT analysis are associated with specific pulmonary matrix metalloproteinases. *Respir. Res.*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 92. doi: 10.1186/s12931-016-0402-z.

16. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R. O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D. C., MacIntyre N., McKay R., Miller M. R., Navajas D., Pedersen O. F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
17. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Maggi F., Peroni D., Boner A. Matrix metalloproteinases and airway remodeling and function in primary ciliary dyskinesia // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 124. – P. 49-56. doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.001.
18. Sabir N., Hussain T., Mangi M., Zhao D., Zhou X. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis // *Cell Prolif.* – 2019. – Vol. 52, № 4. – P. 12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
19. Todd J., Vinisko R., Liu Y., Neely M., Overton R., Flaherty K., Noth I., Newby L., Lasky J., Olman M., Hesslinger C., Leonard T., Palmer S., Belperio J. Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 227. doi: 10.1186/s12931-019-1190-z.
20. Ugarte-Gil C., Elkington P., Gilman R., Coronel J., Tezera L., Bernabe-Ortiz A., Gotuzzo E., Friedland J., Moore D. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. doi:10.1371.10.1371.
21. Wade J., Mortenson R., Irvin C. Physiologic evaluation of bullous emphysema // *Chest*. – 1991. – Vol. 100, № 4. – P. 1151-1154. doi: 10.1378/chest.100.4.1151.
16. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
17. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Maggi F., Peroni D., Boner A. Matrix metalloproteinases and airway remodeling and function in primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.*, 2017, vol. 124, pp. 49-56. doi.org/10.1016/j.rmed.2017.02.001.
18. Sabir N., Hussain T., Mangi M., Zhao D., Zhou X. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif.*, 2019, vol. 52, no. 4, pp. 12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
19. Todd J., Vinisko R., Liu Y., Neely M., Overton R., Flaherty K., Noth I., Newby L., Lasky J., Olman M., Hesslinger C., Leonard T., Palmer S., Belperio J. Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry. *Respir. Res.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 227. doi: 10.1186/s12931-019-1190-z.
20. Ugarte-Gil C., Elkington P., Gilman R., Coronel J., Tezera L., Bernabe-Ortiz A., Gotuzzo E., Friedland J., Moore D. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PloS One*, 2013, vol. 8, no. 4. doi:10.1371.10.1371.
21. Wade J., Mortenson R., Irvin C. Physiologic evaluation of bullous emphysema. *Chest*, 1991, vol. 100, no. 4, pp. 1151-1154. doi: 10.1378/chest.100.4.1151.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел.: + 7 (812) 297-86-03.

Эсмедляева Диляра Салиевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.

E-mail: diljara-e@yandex.ru

ORCID 0000-0002-9841-0061

Кирюхина Лариса Дмитриевна

кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник, доцент,
заведующая отделением функциональной диагностики.

E-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6550-817X

Дьякова Марина Евгеньевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.

E-mail: marinadyakova@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7810-880X

Алексеева Нина Петровна

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
кандидат физико-математических наук, старший
научный сотрудник отдела фармакоэпидемиологии
и биомедицинской статистики.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

ORCID 1000-0001-8837-6839

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036.
Phone: + 7 (812) 297-86-03.

Dilyara S. Esmedlyayeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.

Email: diljara-e@yandex.ru

ORCID 0000-0002-9841-0061

Larisa D. Kiryukhina

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher, Associate Professor,
Head of Functional Diagnostics Department.

Email: kiryuhina_larisa@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6550-817X

Marina E. Dyakova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.

Email: marinadyakova@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-7810-880X

Nina P. Alekseeva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Senior Researcher,
Department of Pharmacoepidemiology
and Biomedical Statistics.

6-8, Lva Tolstogo St.,

St. Petersburg, 197022.

Email: ninaalexeyeva@mail.ru

ORCID 1000-0001-8837-6839



Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза

А. А. АБИЛЬБАЕВА¹, А. С. ТАРАБАЕВА¹, И. М. ОХАС¹, Д. К. КУАШОВА¹, И. М. ХАЕРТЫНОВА²,
Э. А. ШУРАЛЕВ^{2,3,4}

¹Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Казань, РФ

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана», г. Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить социально-демографические и клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с рецидивом туберкулеза.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные данные 208 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Национальном научном центре фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Оценка уровня антиген-специфической продукции IL-2 к антигену AlaDH *M. tuberculosis* проводилась с использованием тест-платформ Lionex GmbH (Германия) согласно инструкции производителя.

Для статистической обработки полученных данных использована программа SPSS 23.0. При оценке значимости различий в сравниваемых группах применен критерий хи-квадрат Пирсона. Логистический регрессионный анализ в двумерной и многомерной моделях проведен для идентификации факторов, ассоциированных с развитием рецидива туберкулеза.

Результаты. Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что мужской пол (OR = 2,086, 95%-ный ДИ 1,001-4,350, $p = 0,050$), лекарственная резистентность (OR = 4,910, 95%-ный ДИ 1,923-12,534, $p = 0,001$), фиброзно-кавернозная форма туберкулеза (OR = 6,362, 95%-ный ДИ 2,178-18,585, $p = 0,001$) и низкий уровень сенсibilизированных Т-клеток, отвечающих продукцией IL-2 в ответ на воздействие антигена AlaDH в IGRA *in vitro* (OR = 2,155, 95%-ный ДИ 1,060-4,379, $p = 0,034$), были статистически значимо связаны с рецидивом туберкулеза.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза, факторы риска, фиброзно-кавернозный туберкулез, IL-2, AlaDH

Для цитирования: Абиляева А. А., Тарабаева А. С., Охас И. М., Куашова Д. К., Хаертынова И. М., Шуралев Э. А. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 30-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>

Factors Associated with Tuberculosis Relapses Development

А. А. ABILBAYEVA¹, А. С. TARABAYEVA¹, I. M. OKHAS¹, D. K. KUASHOVA¹, I. M. KHAERTYNOVA²,
E. A. SHURALEV^{2,3,4}

¹Kazakh National Medical University Named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

²Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

³Kazan Federal University, Kazan, Russia

⁴Kazan State Academy of Veterinary Medicine Named after N. E. Bauman, Kazan, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify socio-demographic, clinical and laboratory factors associated with tuberculosis recurrence.

Subjects and Methods. Clinical and laboratory data of 208 TB patients treated at the National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan were analyzed.

IL-2 to the AlaDH was assessed using test platforms Lionex GmbH (Germany) according to the manufacturer's instructions.

SPSS 23.0 software was used for statistical processing of obtained data. To assess the significance of differences in groups, the Pearson Chi-Square test was used.

To determine the factors associated with of the tuberculosis relapse, a multiple binary logistic regression analysis was carried out.

Results. Multivariate logistic regression analysis confirmed that male gender (OR = 2.086, 95% CI 1.001-4.350, $p = 0.050$), drug resistance (OR = 4.910, 95% CI 1.923-12.534, $p = 0.001$), fibrosis cavernous tuberculosis (OR = 6.362, 95% CI 2.178-18.585, $p = 0.001$) and low level of sensitized T cells that synthesize IL-2 in response to exposure to the AlaDH antigen in IGRA *in vitro* (OR = 2.155, 95% CI 1.060-4.379, $p = 0.034$) were significantly associated with tuberculosis recurrence.

Key words: tuberculosis relapse, risk factors, fibrous-cavernous tuberculosis, IL-2, AlaDH

For citations: Abilbayeva A. A., Tarabayeva A. S., Okhas I. M., Kuashova D. K., Khaertynova I. M., Shuralev E. A. Factors associated with tuberculosis relapses development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 30-36 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>

Для корреспонденции:
Абиляева Арайлым Асылхановна
E-mail: arailym2686@gmail.com

Correspondence:
Arailym A. Abilbayeva
Email: arailym2686@gmail.com

Рецидивы туберкулеза (ТБ) – явление нередкое, поэтому ухудшают результаты программ по борьбе с ТБ.

Факторы, не зависящие от программ лечения ТБ, но предрасполагающие к рецидиву ТБ, включают гендерные различия, недоедание, сопутствующие заболевания, такие как диабет, почечная недостаточность и системные заболевания, иммуносупрессивные состояния, злоупотребление алкоголем или наркотиками, воздействие окружающей среды [10].

В последние годы исследуются цитокины, участвующие в патогенезе ТБ, в первую очередь для использования в диагностических тестах. В то же время интенсивность продукции цитокинов зависит как от особенностей иммунного реагирования хозяина, так и от патогенеза различных вариантов заболевания.

Цель исследования: выявить социально-демографические и клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с рецидивом ТБ.

Материалы и методы

Группа исследования

Проанализированы клинико-лабораторные данные 208 больных ТБ органов дыхания, находившихся на лечении в Национальном научном центре фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Эти больные были разделены на две группы: «новый случай» – 125 пациентов, «рецидив» – 83 пациента. Диагноз ТБ был у всех подтвержден молекулярно-генетическими (GeneXpert/Hain-test) и/или бактериологическими (Bactec) методами. Все исследования рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов из групп «новый случай» и «рецидив»

Table 1. Clinical characteristics of patients from New Case Group and Relapse Group

Параметры	Новый случай (n = 125)	Рецидив (n = 83)	p
Демографические показатели			
Возраст (лет)			
18-29 лет	43 (34,4%)	23 (27,7%)	
30-40 лет	36 (28,8%)	23 (27,7%)	
41-60 лет	36 (28,8%)	32 (38,6%)	
Старше 60 лет	10 (8%)	5 (6%)	
Пол, абс. (%)			
Женщина	58 (46,4%)	24 (29%)	0,011477
Мужчина	67 (53,6%)	59 (71%)	
ИМТ, абс. (%)			
Нормальный	79 (63,2%)	49 (59%)	0,008
Избыточный	31 (24,8%)	12 (14,5%)	
Недостаточный	15 (12%)	22 (26,5%)	
Проживание, абс. (%)			
Город	80 (64%)	53 (63,9%)	0,98
Село	45 (36%)	30 (36,1%)	

Иммунологический метод, основанный на стимуляции Т-лимфоцитов

Для определения уровня антиген-специфической продукции проводили стимуляцию Т-клеток аналогично ранее описанным методикам [5, 6]. При этом использовали антиген AlaDH *M. tuberculosis* с последующей оценкой уровня высвобожденного цитокина ИЛ-2 иммуноферментным анализом, используя набор «HUMAN IL-2 ELISA» (Lionex GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистические методы

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS 23.0. При оценке значимости различий в сравниваемых группах применен критерий хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square). Также проведена бинарная логистическая регрессия для идентификации факторов, ассоциированных с развитием рецидива ТБ. В этом анализе рассчитаны нескорректированные и скорректированные отношения шансов (ОР), а также 95%-ные доверительные интервалы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

1. Сравнительная характеристика больных из групп «новый случай» и «рецидив»

Клинические характеристики больных ТБ органов дыхания, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

«Отрицательный» и «положительный» результат по ИЛ-2 был определен в ранее проведенных нами исследованиях с помощью ROC-анализа, построением DOT-диаграммы и определением уровня порога отсеечения [1].

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Параметры	Новый случай (n = 125)	Рецидив (n = 83)	p
ТБ-контакт, абс. (%)			
Есть	17 (13,6%)	18 (21,7%)	0,127
Нет	108 (86,4%)	65 (78,3%)	
Сопутствующие заболевания* абс. (%)			
Есть	29 (23,2%)	40 (48,1%)	0,000178
Нет	96 (76,8%)	43 (51,8%)	
Лекарственная резистентность, абс. (%)			
Лекарственно-чувствительный	56 (44,8%)	10 (12%)	< 0,0001
Лекарственно-резистентный	69 (55,2%)	73 (87,9%)	
Форма ТБ, абс. (%)			
Инфильтративный	67 (53,6%)	45 (54,2%)	< 0,0001
Фиброзно-кавернозный	8 (6,4%)	33 (39,7%)	
Другие формы**	50 (40%)	5 (6%)	< 0,0001
Концентрация продукции IL-2 к антигену AlaDH			
Положительный	71 (56,8%)	32 (38,5%)	0,009971
Отрицательный	54 (43,2%)	51 (61,4%)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.
*Сопутствующие заболевания: аллергический дерматит, гепатиты, анемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический алкоголизм, хронический холецистит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический пиелонефрит, болезнь Крона, ишемическая болезнь сердца, тугоухость, сальпингоофорит, склеродермия, ревматоидный артрит.
**Другие формы ТБ: плеврит, казеозная пневмония, эмпиема, диссеминированный ТБ, туберкулема

По возрастным характеристикам статистических различий в группах не отмечалось. В группе «рецидив» соотношение мужчин и женщин было 71 и 29% соответственно, в группе «новый случай» – 53,6 и 46,4% соответственно. Пациентов с недостаточной массой тела по сравнению с нормальным и избыточным ИМТ было значимо больше в группе «рецидив» ($p = 0,008$, χ^2). Сопутствующие заболевания в группе «новый случай» встречались у 23,2% больных, в группе «рецидив» – у 48,1% больных. В группе «рецидив» лекарственно-резистентный ТБ составил 87,9%. В группе «новый случай» инфильтративная форма ТБ легких встречалась в 8,3 раза чаще, чем фиброзно-кавернозная форма (53,6 и 6,4% соответственно, $p < 0,0001$), при этом в группе «рецидив» фиброзно-кавернозная форма встречалась уже у 39,7% больных, что свидетельствовало о позднем выявлении рецидива. По IL-2 отрицательный результат в группе «новый случай» встречался в 43,2%, а в группе «рецидив» – уже достигал 61,4% ($p = 0,0099$, χ^2).

2. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива ТБ

Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Двумерная регрессия с оценкой нескорректированного отношения шансов показала, что мужской пол (OR = 2,1281; 95%-ный ДИ 1,179-3,8412; $p = 0,011$), недостаточный ИМТ (OR = 2,3646; 95%-ный ДИ 1,1205-4,9901; $p = 0,022$), сопут-

ствующие заболевания (OR = 3,0794; 95%-ный ДИ 1,693-5,601; $p = 0,0002$), лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза (МБТ) (OR = 5,9246; 95%-ный ДИ 2,8013-12,5304; $p < 0,0001$), фиброзно-кавернозная форма ТБ (OR = 0,1628; 95%-ный ДИ 0,0689-0,3847; $p < 0,0001$) и низкий уровень сенсibilизированных Т-клеток, отвечающих продукцией IL-2 в ответ на воздействие антигена AlaDH в IGRA *in vitro* (OR = 0,4772; 95%-ный ДИ 0,2709-0,8407; $p = 0,01$), были связаны с развитием рецидива ТБ.

В многомерную модель регрессии были включены все факторы риска, выявленные в двумерной логистической регрессии. Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что мужской пол (OR = 2,086; 95%-ный ДИ 1,001-4,350; $p = 0,050$), лекарственная резистентность МБТ (OR = 4,910; 95%-ный ДИ 1,923-12,534; $p = 0,001$), фиброзно-кавернозная форма ТБ (OR = 6,362; 95%-ный ДИ 2,178-18,585; $p = 0,001$) и низкий уровень сенсibilизированных Т-лимфоцитов, синтезирующих IL-2 в ответ на воздействие AlaDH в IGRA *in vitro* (OR = 2,155; 95%-ный ДИ 1,060-4,379; $p = 0,034$), были статистически значимо связаны с рецидивом ТБ.

Закключение

В нашем исследовании факторами, ассоциированными с развитием рецидива ТБ, являются: при-

Таблица 2. Регрессионный анализ факторов, ассоциированных с рецидивом ТБ
Table 2. Regression analysis of factors associated with tuberculosis recurrence

№	Факторы	Нескорректированное отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
		предварительный OR	p	уточненный OR	p
1	Пол				
	Женщины	референс		референс	
	Мужчины	2,1281 (1,179-3,8412)	0,011	2,086 (1,001-4,350)	0,050
2	Возраст				
	Старше 60 лет	референс		референс	
	18-29 лет	1,0698 (0,3264-3,5057)	0,9203	0,715 (0,149-3,431)	0,675
	30-40 лет	1,2778 (0,3871-4,218)	0,6891	0,901 (0,184-4,414)	0,898
	41-60 лет	1,7778 (0,5493-5,7533)	0,3322	1,584 (0,343-7,312)	0,555
3	ИМТ				
	Нормальный	референс		референс	
	Избыточный	0,6241 (0,2931-1,3288)	0,2191	0,372 (0,136-1,018)	0,054
	Недостаточный	2,3646 (1,1205-4,9901)	0,022	1,913 (0,756-4,840)	0,171
4	Проживание				
	Город	референс		референс	
	Село	1,0063 (0,5646-1,7934)	1	0,734 (0,353-1,528)	0,409
5	ТБ-контакт				
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,7593 (0,8471-3,6536)	0,1269	1,523 (0,742-3,130)	0,252
6	Сопутствующие заболевания				
	Нет	референс		референс	
	Есть	3,0794 (1,693-5,601)	0,0002	1,909 (0,836-4,360)	0,125
7	Лекарственная резистентность ТБ				
	Лекарственно-чувствительный	референс		референс	
	Лекарственно-резистентный	5,9246 (2,8013-12,5304)	< 0,0001	4,910 (1,923-12,534)	0,001
8	Формы ТБ				
	Инфильтративный	референс			
	Фиброзно-кавернозный	0,1628 (0,0689-0,3847)	< 0,0001	6,362 (2,178-18,585)	0,001
	Другие формы	6,7164 (2,4859-18,1463)	< 0,0001	0,383 (0,145-1,015)	0,054
9	Концентрация продукции IL-2 к антигену AlaDH				
	Положительный	референс			
	Отрицательный	0,4772 (0,2709-0,8407)	0,01	2,155 (1,060-4,379)	0,034

надлежность к мужскому полу, наличие лекарственной устойчивости, кавернозная форма заболевания, а также снижение продукции антиген-специфического IL-2.

Следует отметить, что при идентификации рецидива ТБ мы пользовались клиническим определением и не проводили дифференциацию между реинфекцией и реактивацией, а также не разделяли ранний и поздний рецидив.

Наиболее значимым фактором, ассоциированным с рецидивом ТБ в нашем исследовании, была фиброзно-кавернозная форма заболевания, которая в 6,3 раза чаще встречалась при рецидиве. Это свидетельствует или о несвоевременном выявлении рецидива (чаще при позднем рецидиве), или о неправильном определении случаев излечения ТБ (чаще при раннем рецидиве), что особенно часто при сохранении полости распада на этот момент. Наши результаты согласуются с данными других ав-

торов [2, 3], которые расценивают наличие деструкции легочной ткани как фактор риска рецидива ТБ. Показано, что в очаге деструкции формируется локальная иммуносупрессия, вызванная увеличением Т-регуляторных лимфоцитов [15].

Наряду с этим, в нашем исследовании выявлена значимая связь развития рецидива ТБ с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. Лекарственная устойчивость расценивается целым рядом исследователей как предиктор развития рецидива заболевания. Например, А. С. Аллилуев и др. (2020 г.) оценивают появление лекарственной устойчивости к таким препаратам, как канамицин/амикацин, капреомицин, левофлоксацин, этионамид/протионамид, ПАСК, как значимые факторы развития рецидива ТБ [2].

Также мы выявили, что мужской пол является фактором, ассоциированным с рецидивом заболевания. Причем преобладание мужчин наблюдается

среди пациентов в группе «новый случай» и становится более выраженным в группе «рецидив», это подтверждают и другие исследователи [12, 13]. В Глобальном отчете ВОЗ по ТБ (2021 г.) также указывается преобладание взрослых мужчин в общем числе заболевших в 2020 г. по сравнению с женщинами и детьми (56; 33; 11% всех случаев ТБ соответственно) [7]. Несомненными причинами преобладания мужчин среди заболевших ТБ считают курение, меньшую приверженность лечению, более частые социальные контакты, в том числе среди маргинальных слоев населения [9].

В нашем исследовании представлены результаты анализа связи уровня антиген-специфического IL-2 при рецидиве, в анализируемой литературе мы не нашли аналогов им. IL-2 является основным фактором роста Т-лимфоцитов, индуцирующим клональную пролиферацию эффекторных Th1, что приводит к оптимальному функционированию клеток адаптивного иммунитета и формированию памяти [8, 11].

В то же время при ожидаемой повышенной продукции этого цитокина при рецидиве ТБ в нашем исследовании выявлено ее снижение. Мы полагаем, что это связано с определенными особенностями иммунного реагирования на антигены *M. tuberculosis* при различных формах ТБ и особенностями формирования иммунной памяти.

К настоящему моменту накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о превалировании активности Th2-клеток при фиброзно-кавернозном ТБ [4, 14].

Таким образом, можно предположить, что совокупность характеристик ТБ, таких как фиброзно-кавернозная форма и лекарственно-резистентный ТБ, превалирующих при рецидиве заболевания, приводит к снижению продукции антиген-специфического IL-2, что позволяет рассматривать сниженную продукцию данного цитокина в качестве фактора, ассоциированного с рецидивом заболевания.

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. Абиляева А. А., Тарабаева А. С., Битанова Э. Ж., Бектасов С. Ж., Хаертынова И. М., Шуралев Э. А. Оценка эффективности экспериментальной тест-платформы на основе антигенспецифической IL-2-продуцирующей способности лимфоцитов в диагностике туберкулеза // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – № 4. – С. 29-35. doi: 10.24411/1995-5871-2019-10046.
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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
3. Джумаев Р. Р., Бобоходжаев О. И., Сиродждинова У. Ю. К вопросу о причинах развития рецидивов туберкулеза легких // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4 (65).
4. Ashenafi S., Aderaye G., Bekele A., Zewdie M., Aseffa G., Hoang A. T. N., Carow B., Habtamu M., Wijkander M., Rottenberg M., Aseffa A., Andersson J., Svensson M., Brighenti S. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3 // Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 151. – P. 84-99. doi: 10.1016/j.clim.2014.01.010.
5. Della Bella C., Spinicci M., Alnawaisri H. F. M., Bartalesi F., Tapinassi S., Mencarini J., Benagiano M., Grassi A., D'Elios S., Troilo A., Abilbayeva A., Kuashova D., Bitanova E., Tarabayeva A., Shuralev E. A., Bartoloni A., D'Elios M. M. LIOFeronTB/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 91. – P. 177-181. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.12.012.
6. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K., Tapinassi S., Troilo A., D'Elios S., Alnawaisri H., Shuralev E., Singh M., Bartoloni A., D'Elios M. M. Novel *M. tuberculosis* specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, Iss. 6. – P. e0197825. doi: 10.1371/journal.pone.0197825.
7. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>).
8. Hoyer K. K., Dooms H., Barron L., Abbas A. K. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease // Immunol. Rev. – 2008. – № 226. – P. 19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00697.x>.
9. Jiménez-Corona M. E., García-García L., DeRiemer K., Ferreyra-Reyes L., Bobadilla-del-Valle M., Cano-Arellano B. et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area // Thorax. – 2006. – Vol. 61, № 4. – P. 348-53. doi:10.1136/thx.2005.049452.

REFERENCES

1. Abilbayeva A. A., Tarabayeva A. S., Bitanova E. Zh., Bektasov S. Zh., Khaertynova I. M., Shuralev E. A. Evaluation of the effectiveness of the experimental test platform based on antigen-specific IL-2-producing ability of lymphocytes in the diagnosis of tuberculosis. *Nauka o Zhizni i Zdorovye*, 2019, no. 4, pp. 29-35. (In Russ.) doi: 10.24411/1995-5871-2019-10046.
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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
3. Dzhumaev R. R., Bobokhodzhaev O. I., Sirodzhidina U. Yu. To the question of the causes of pulmonary tuberculosis recurrence. *Vestnik Avitsenny*, 2015, no. 4 (65). (In Russ.)
4. Ashenafi S., Aderaye G., Bekele A., Zewdie M., Aseffa G., Hoang A. T. N., Carow B., Habtamu M., Wijkander M., Rottenberg M., Aseffa A., Andersson J., Svensson M., Brighenti S. Progression of clinical tuberculosis is associated with a Th2 immune response signature in combination with elevated levels of SOCS3. *Clin. Immunol.*, 2014, vol. 151, pp. 84-99. doi: 10.1016/j.clim.2014.01.010.
5. Della Bella C., Spinicci M., Alnawaisri H. F. M., Bartalesi F., Tapinassi S., Mencarini J., Benagiano M., Grassi A., D'Elios S., Troilo A., Abilbayeva A., Kuashova D., Bitanova E., Tarabayeva A., Shuralev E. A., Bartoloni A., D'Elios M. M. LIOFeronTB/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 91, pp. 177-181. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.012.
6. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K., Tapinassi S., Troilo A., D'Elios S., Alnawaisri H., Shuralev E., Singh M., Bartoloni A., D'Elios M. M. Novel *M. tuberculosis* specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis. *PLoS One*, 2018, vol. 13, iss. 6, pp. e0197825. doi: 10.1371/journal.pone.0197825.
7. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>).
8. Hoyer K. K., Dooms H., Barron L., Abbas A. K. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease. *Immunol. Rev.*, 2008, no. 226, pp. 19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00697.x>.
9. Jiménez-Corona M. E., García-García L., DeRiemer K., Ferreyra-Reyes L., Bobadilla-del-Valle M., Cano-Arellano B. et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax*, 2006, vol. 61, no. 4, pp. 348-53. doi:10.1136/thx.2005.049452.

10. Mirsaedi M., Sadikot R. T. Patients at high risk of tuberculosis recurrence // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2018. - № 7. - P. 1-6. doi:10.4103/ijmy.ijmy_164_17.
11. Raeber M. E., Zurbuchen Y., Impellizzeri D., Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease // *Immun. Rev.* - 2018. - № 283. - P. 176-193. <https://doi.org/10.1111/imr.12644>.
12. Safwat T. M., Abdel Fattah E. B., Soliman A. G. Gender differences in pulmonary tuberculosis in Abbassia Chest Hospital // *Egypt J. Bronchol.* - 2019. - № 13. - P. 408-415. doi:https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_97_18.
13. Soomro J. A., Ghazi H. A. Factors associated with relapsed tuberculosis in males and females: a comparative study. *Tanaffos: Journal of Respiratory Disease, Thoracic Surgery, Intensive Care and Tuberculosis*. - 2009. - № 8. - P. 22-27.
14. Wang L., Cai Y., Cheng Q., Hu Y., Xiao H. Imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary tuberculosis // *Chinese J. Tub. Respir.* - 2002. - Vol. 25, № 9. - P. 535-537. PMID: 12423561.
15. Welsh K. J., Risin S. A., Actor J. K., Hunter R. L. Immunopathology of postprimary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-Positive foamy macrophages in cavitory lesions // *J. Immunol. Res.* - Vol. 2011. - Article ID 307631, 9 p., 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/307631>.
10. Mirsaedi M., Sadikot R. T. Patients at high risk of tuberculosis recurrence. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2018, no. 7, pp. 1-6. doi:10.4103/ijmy.ijmy_164_17.
11. Raeber M. E., Zurbuchen Y., Impellizzeri D., Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease. *Immun. Rev.*, 2018, no. 283, pp. 176-193. <https://doi.org/10.1111/imr.12644>.
12. Safwat T. M., Abdel Fattah E. B., Soliman A. G. Gender differences in pulmonary tuberculosis in Abbassia Chest Hospital. *Egypt J. Bronchol.*, 2019, no. 13, pp. 408-415. doi:https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_97_18.
13. Soomro J. A., Ghazi H. A. Factors associated with relapsed tuberculosis in males and females: a comparative study. *Tanaffos: Journal of Respiratory Disease, Thoracic Surgery, Intensive Care and Tuberculosis*, 2009, no. 8, pp. 22-27.
14. Wang L., Cai Y., Cheng Q., Hu Y., Xiao H. Imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with pulmonary tuberculosis. *Chinese J. Tub. Respir.*, 2002, vol. 25, no. 9, pp. 535-537. PMID: 12423561.
15. Welsh K. J., Risin S. A., Actor J. K., Hunter R. L. Immunopathology of postprimary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-Positive foamy macrophages in cavitory lesions. *J. Immunol. Res.*, vol. 2011, Article ID 307631, 9 p., 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/307631>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Казахский национальный медицинский университет
им. С. Д. Асфендиярова,
050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94.*

Абильбаева Арайлым Асылхановна
ассистент кафедры общей иммунологии НАО.
Тел.: +7 705 736-28-32.
E-mail: arailym2686@gmail.com

Тарабаева Анель Саидовна
доктор медицинских наук,
профессор кафедры общей иммунологии НАО.
Тел.: +7 701 204-20-95.
E-mail: tarabaeva60@mail.ru

Охас Инкар Мырзаханкызы
ассистент кафедры общей иммунологии.
Тел.: +7 777 229-06-64.
E-mail: ohas.i@kaznmu.kz

Куашова Динара Кудретиллаевна
лектор кафедры общей иммунологии.
Тел.: +7 775 871-60-88.
E-mail: kuashova.d@kaznmu.kz

Хаертынова Ильсияр Мансуровна
Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»,
доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой инфекционных болезней.
420102, г. Казань, просп. Победы, д. 83.
Тел.: (843) 267-81-17.
E-mail: i.khaertynova@gmail.com

Шуралев Эдуард Аркадьевич
Казанский (Приволжский) федеральный университет,

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Kazakh National Medical University Named
after S. D. Asfendiyarov,
94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan.*

Arailym A. Abilbayeva
Assistant of General Immunology Department.
Phone: +7 705 736-28-32.
Email: arailym2686@gmail.com

Anel S. Tarabayeva
Doctor of Medical Sciences,
Professor of General Immunology Department.
Phone: 10.2174-95
Email: tarabaeva60@mail.ru

Inkar M. Ohas
Assistant of General Immunology Department.
Phone: +7 777 229-06-64.
Email: ohas.i@kaznmu.kz

Dinara K. Kuashova
Lecturer of General Immunology Department.
Phone: +7 775 871-60-88.
E-mail: kuashova.d@kaznmu.kz

Ilsiyar M. Khaertynova
Kazan State Medical Academy –
Branch of Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department.
83, Pobedy Ave., Kazan, 420102.
Phone: (843) 267-81-17.
Email: i.khaertynova@gmail.com

Eduard A. Shuralev
Kazan Federal University,

*кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры
прикладной экологии.
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
Тел.: +7 843 233-73-57.
E-mail: eduard.shuralev@mail.ru*

*Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor
of Applied Environment Protection Department.
18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008.
Phone: +7 843 233-73-57.
Email: eduard.shuralev@mail.ru*

Поступила 3.03.2022

Submitted as of 3.03.2022



Заболееваемость костно-суставным туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018-2020 гг.

Ш. Н. РАХМАТИЛЛАЕВ, Н. В. ТУРСУНОВА, Н. В. СТАВИЦКАЯ

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

РЕЗЮМЕ

Проведена оценка заболеваемости костно-суставным туберкулезом (КСТ) в 15 субъектах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов с 2018 по 2020 г. Представлен анализ заболеваемости КСТ с учетом коинфекции КСТ/ВИЧ-инфекция, КСТ/гепатит В/С. Выявлены варианты КСТ/туберкулез органов дыхания, а также локализации туберкулезного процесса в костно-суставной системе и наиболее типичные неврологические нарушения у этих больных.

Ключевые слова: туберкулез костей и суставов, эпидемиология, коморбидность, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, локализация туберкулезного процесса, неврологический статус

Для цитирования: Рахматиллаев Ш. Н., Турсунова Н. В., Ставицкая Н. В. Заболееваемость костно-суставным туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018-2020 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 37-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-37-43>

The Incidence of Osteoarticular Tuberculosis in the Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018-2020

SH. N. RAKHMATILLAEV, N. V. TURSUNOVA, N. V. STAVITSKAYA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The incidence of osteoarticular tuberculosis in 15 regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts from 2018 to 2020 was assessed. The incidence of osteoarticular tuberculosis and co-infection of osteoarticular tuberculosis with HIV and osteoarticular tuberculosis with hepatitis B/C was analyzed. Variants of osteoarticular tuberculosis with respiratory tuberculosis, variants of tuberculosis sites in the bone articular system and the most typical neurological disorders in those patients were presented.

Key words: tuberculosis of bones and joints, epidemiology, comorbidity, HIV infection, viral hepatitis, localization of tuberculosis, neurological status

For citations: Rakhmatillaev Sh. N., Tursunova N. V., Stavitskaya N. V. The incidence of osteoarticular tuberculosis in the Siberian and Far Eastern federal districts in 2018-2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 37-43 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-37-43>

Для корреспонденции:

Рахматиллаев Шухрат Нумонжонович
E-mail: rshndoc@yandex.ru

Correspondence:

Shukhrat N. Rakhmatillaev
Email: rshndoc@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодный прирост заболевших туберкулезом в мире составляет около 10 млн человек [13]. Из всех случаев туберкулеза на внелегочную форму приходится 10%, а в странах Европейского региона – до 44% [11]. В период с 2008 по 2018 г. в Российской Федерации динамика заболеваемости туберкулезом внелегочных локализаций имела нисходящую направленность и за этот период снизилась (с 2,7 до 1,3 на 100 тыс. населения соответственно), что соответствует общей динамике снижения заболеваемости туберкулезом по стране [3, 9, 10, 12]. Среди форм внелегочного туберкулеза поражение костей и суставов составляет 6-25% в зависимости от региона. Особенно неблагоприятная динамика заболеваемости костно-суставным туберкулезом (КСТ) наблюдается в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (СФО и ДФО) [7]. Так, если в 2006 г. КСТ на этих территориях был диагностирован в 28,7% от всех выявленных случаев внелегочного тубер-

кулеза, в 2015 г. – уже в 39,8%, а в 2018 г. составил уже 43,6% [6, 7].

Цель исследования: проанализировать заболеваемость и частоту проявления различных форм КСТ в СФО и ДФО в 2018-2020 гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт и историй болезни 930 больных с впервые выявленным КСТ в период с 2018 по 2020 г. и взятых на учет в противотуберкулезных медицинских учреждениях регионов Сибири и Дальнего Востока.

Результаты исследования

Анализ всей группы пациентов с КСТ показал, что из 930 пациентов, включенных в исследование, 582 выявлены в СФО и 348 – в ДФО, что составило 62,6 и 37,4% соответственно. Заболеваемость в

этих округах была 3,69 и 5,19 на 100 тыс. населения соответственно (табл. 1).

По СФО наибольшая заболеваемость в этот период наблюдалась в Иркутской области, Алтайском крае и Республике Хакасия, по ДФО – в Приморском крае и Амурской области. Наименьшая заболеваемость была зарегистрирована в Красноярском и Забайкальском краях.

Среди всех 930 больных 618 человек составили мужчины и 312 – женщины (66,4 и 33,6% соответственно), в том числе в СФО – 65,5% мужчин и 34,5% женщин (1,9 : 1,0) и в ДФО – 68,1 и 31,9% (2,1 : 1, 0) соответственно. Заболеваемость мужчин составила 2,68 на 100 тыс. населения по СФО и 2,64 – по ДФО, заболеваемость женщин – 1,44 и 1,37 на 100 тыс. населения соответственно. Средний возраст пациентов составлял $42,2 \pm 12,7$ года (от 15 лет до 91 года).

По социальному статусу из всех 930 больных КСТ лишь 147 (15,8%) человек имели постоянное место работы – учебы (5 человек были студентами учебных заведений), 445 (47,8%) человек не имели постоянной работы. В 338 (36,3%) случаях пациенты имели статус инвалидности, обусловленной туберкулезным процессом, и большая часть таких больных была в трудоспособном возрасте. Высокий процент инвалидизации лиц трудоспособного возраста среди больных КСТ является серьезной социально-экономической проблемой, обусловленной чаще всего поздней диагностикой заболевания [4, 6].

КСТ может развиваться в результате распространения инфекции из первичных очагов, расположенных в легком или ином органе, но может возникать

как первичный очаг туберкулеза, а затем распространяться на другие органы и системы. При хронически текущем туберкулезном процессе в легких микобактерии туберкулеза могут быть обнаружены в костном мозге, где они способны персистировать длительное время. Может иметь место множественная локализация туберкулезного процесса – поражение костно-суставной системы, органов дыхания, других органов и систем (мочеполовой, кожи, лимфатических узлов) [5].

В рассматриваемый период изолированный КСТ был впервые выявлен у 318/930 (34,2%), из них 51,9% были из СФО и 48,1% – из ДФО. Наибольшее число случаев было зарегистрировано в Кемеровской, Иркутской, Омской и Новосибирской областях, а также в Алтайском, Забайкальском и Красноярском краях, наименьшее число – в Хакасии. В Республике Алтай, Сахалинской и Еврейской автономной областях не было выявлено больных изолированным КСТ. Соотношение случаев изолированного КСТ и всех случаев КСТ представлено на рис. 1. При этом изолированная форма КСТ преобладала в Кемеровской области, в Республике Саха (Якутия) и в Забайкальском крае.

Множественная локализация туберкулезного процесса имела место в 85,5% от всех выявленных случаев КСТ, при этом в СФО было 419/930 (45,1%) пациентов, в ДФО – 376/930 (40,4%) пациентов. Сочетанное поражение костно-суставной системы и органов дыхания обнаружено у 373/930 (40,1%) пациентов. Эти данные по частоте совпадают с показателями для таких больных по Российской Федерации [11]. Одновременное поражение костно-суставного аппарата и других органов и систем

Таблица 1. Заболеваемость КСТ в некоторых регионах Сибири и Дальнего Востока в 2018-2020 гг.

Table 1. Incidence of osteoarticular tuberculosis in some regions of Siberia and the Far East in 2018-2020

Регион	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)		
	общее	мужчины	женщины
СФО; всего взято на учет 582 человека			
Республика Алтай	4,58	2,75	1,83
Кемеровская область	1,94	1,34	0,60
Республика Хакасия	6,15	4,10	2,05
Алтайский край	7,01	4,11	2,90
Красноярский край	1,53	0,98	0,55
Новосибирская область	1,86	1,22	0,64
Иркутская область	7,58	5,21	2,37
Омская область	2,31	1,74	0,57
ДФО; всего взято на учет 348 человек			
Республика Саха (Якутия)	2,79	2,17	0,62
Забайкальский край	0,93	0,75	0,18
Приморский край	10,95	7,65	3,30
Хабаровский край	3,26	2,05	1,21
Амурская область	5,82	3,42	2,40
Сахалинская область	1,84	1,23	0,61
Еврейская автономная область	2,49	1,245	1,245

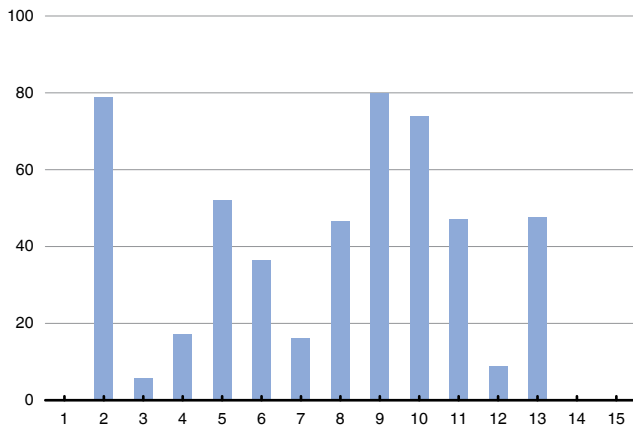


Рис. 1. Частота изолированного КСТ (в % от общего числа впервые выявленных больных с КСТ) по регионам. 1 – Республика Алтай, 2 – Кемеровская область, 3 – Республика Хакасия, 4 – Алтайский край, 5 – Красноярский край, 6 – Новосибирская область, 7 – Иркутская область, 8 – Омская область, 9 – Забайкальский край, 10 – Республика Саха (Якутия), 11 – Приморский край, 12 – Хабаровский край, 13 – Амурская область, 14 – Сахалинская область, 15 – Еврейская автономная область

Fig. 1. The number of new cases with isolated osteoarticular tuberculosis (% of the total number of patients with osteoarticular tuberculosis) by regions. 1 – Republic of Altai, 2 – Kemerovo Region, 3 – Republic of Khakassia, 4 – Altai Territory, 5 – Krasnoyarsk Territory, 6 – Novosibirsk Region, 7 – Irkutsk Region, 8 – Omsk Region, 9 – Trans-Baikal Territory, 10 – Republic of Sakha (Yakutia), 11 – Primorsky Territory, 12 – Khabarovsk Territory, 13 – Amur Region, 14 – Sakhalin Region, 15 – Jewish Autonomous Region

Таблица 2. Костно-суставной туберкулез в сочетании с другими локализациями процесса и другими инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит В и/или С) в СФО и ДФО в 2018-2020 гг.

Table 2. Osteoarticular tuberculosis in combination with other localizations of tuberculosis, HIV infection and hepatitis B/C in the Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018-2020

Регион	Всего в регионе	КСТ + ТОД		КСТ + ТБ др. локализаций		КСТ + ВИЧ-и		КСТ + гепатит В	
	и/или С	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СФО									
Республика Алтай	10	2	20,0	7	70,0	-	-	2	20,0
Немеровская область	52	44	84,6	49	94,0	42	80,8	35	67,3
Республика Хакасия	33	2	6,0	2	6,0	15	45,5	12	36,4
Алтайский край	164	36	22,0	41	25,0	75	45,7	46	28,1
Красноярский край	44	27	61,4	30	68,2	28	63,6	29	65,9
Новосибирская область	52	23	44,2	23	44,2	28	53,9	27	51,9
Иркутская область	182	33	18,1	44	24,2	78	42,9	84	46,2
Омская область	45	25	55,6	31	68,9	27	60,0	31	68,9
Общее кол-во	582	192	33,0	227	39,0	293	50,3	266	45,7
ДФО									
Республика Саха (Якутия)	27	23	85,2	24	88,9	3	11,1	-	-
Забайнальский край	10	9	90,0	9	90,0	5	50,0	1	10,0
Приморский край	209	111	53,1	120	57,4	77	36,8	68	32,5
Хабаровский край	43	7	16,3	11	25,6	8	18,6	15	34,9
Амурская область	46	29	63,0	29	63,0	3	6,5	9	19,6

наблюдалось у 442/930 (47,5%), из них в СФО было 53,8%, а в ДФО – 46,2% (табл. 2).

Как оказалось, соотношение случаев изолированного КСТ и случаев сочетанного КСТ с туберкулезом других органов и систем, в том числе легких, в большинстве регионов СФО и ДФО почти одинаковое (0,38-0,44), только в Хакасии оно составило 0,50, а в Хабаровском крае – 0,22.

Известно, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития туберкулеза, течение которого будет зависеть от степени угнетения иммунной системы организма [9]. Заболеваемость КСТ у лиц с ВИЧ-инфекцией в 20-37 раз выше, чем у ВИЧ-негативных лиц. В нашем исследовании с ВИЧ-инфекцией наблюдалось 393/930 (42,3%) пациента в обоих округах, по СФО – 293/393 (74,4%) и по ДФО – 100/393 (25,4%). Частота пациентов с сочетанием КСТ и ВИЧ-инфекции по регионам представлена на рис. 2. Таким образом, в 2018-2020 гг. наибольшее количество случаев коморбидности ВИЧ-инфекции и КСТ (включая множественные локализации процесса) встречалось в СФО – Кемеровской области (80,8% от числа всех больных в регионе). Среди дальневосточных регионов максимальное число было в Забайкальском крае (50,0%). Наименьшее число таких больных по обоим округам было выявлено в Амурской области (6,5%), совсем не было новых случаев в Республике Алтай (рис. 2).

Также регистрируется значительное число больных с сочетанием различных форм туберкулеза, в том числе внелегочного, и вирусных гепатитов [1]. Данные литературы показывают значительную рас-

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Регион	Всего в регионе и/или С	КСТ + ТОД		КСТ + ТБ др. локализаций		КСТ + ВИЧ-и		КСТ + гепатит В	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сахалинская область	9	-	-	-	-	3	33,3	3	33,3
Еврейская автономная область	4	2	50,0	2	50,0	1	25,0	1	25,0
Общее кол-во	348	181	52,0	195	56,0	100	28,7	97	27,9

Примечание: КСТ – костно-суставной туберкулез, ТОД – туберкулез органов дыхания, ТБ – туберкулез. Один и тот же пациент мог учитываться в разных колонках, чтобы можно было учесть в регионе всех пациентов, например с ВИЧ-инфекцией или с гепатитом

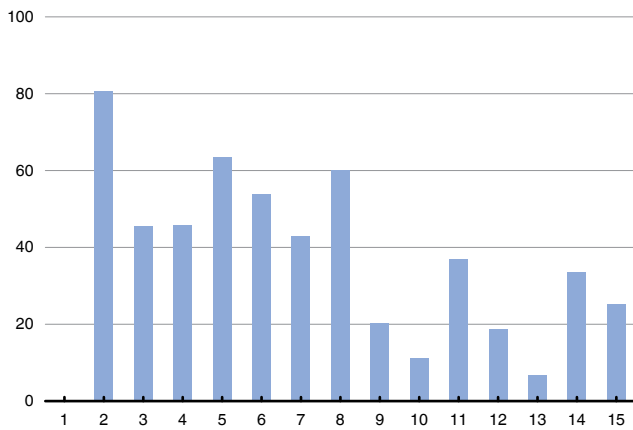


Рис. 2. Частота впервые выявленных больных КСТ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (% от общего числа больных КСТ) по регионам. 1 – Республика Алтай, 2 – Кемеровская область, 3 – Республика Хакасия, 4 – Алтайский край, 5 – Красноярский край, 6 – Новосибирская область, 7 – Иркутская область, 8 – Омская область, 9 – Забайкальский край, 10 – Республика Саха (Якутия), 11 – Приморский край, 12 – Хабаровский край, 13 – Амурская область, 14 – Сахалинская область, 15 – Еврейская автономная область

Fig. 2. The number of new cases with osteoarticular tuberculosis with concurrent HIV (% of the total number of patients with osteoarticular tuberculosis) by regions. 1 – Republic of Altai, 2 – Kemerovo Region, 3 – Republic of Khakassia, 4 – Altai Territory, 5 – Krasnoyarsk Territory, 6 – Novosibirsk Region, 7 – Irkutsk Region, 8 – Omsk Region, 9 – Trans-Baikal Territory, 10 – Republic of Sakha (Yakutia), 11 – Primorsky Territory, 12 – Khabarovsk Territory, 13 – Amur Region, 14 – Sakhalin Region, 15 – Jewish Autonomous Region

пространенность вирусов гепатита В и С у больных туберкулезом [2, 8].

Общее число больных КСТ в сочетании с гепатитом В и/или С было почти таким же высоким, как и в сочетании с ВИЧ-инфекцией: 363/930 (39,0%) человека, из них в СФО было 73,6% и в ДФО – 26,4% таких больных. Наибольшее число больных с вирусными гепатитами было зафиксировано в Омской (68,9% относительно всех больных в регионе), Кемеровской (67,3%) областях, СФО, а по ДФО –

в Хабаровском крае (34,9%), Сахалинской области (33,3%) и Приморье (32,5%) (рис. 3).

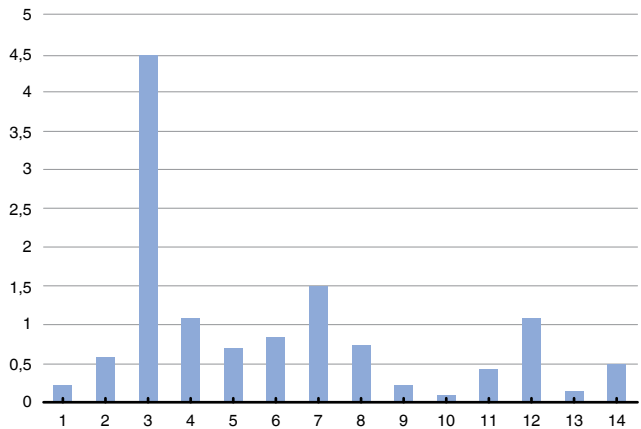


Рис. 3. Коэффициент соотношения случаев КСТ + гепатит В и/или С ко всем случаям КСТ (включая сочетание с туберкулезом других органов и систем). 1 – Республика Алтай, 2 – Кемеровская область, 3 – Республика Хакасия, 4 – Алтайский край, 5 – Красноярский край, 6 – Новосибирская область, 7 – Иркутская область, 8 – Омская область, 9 – Забайкальский край, 10 – Республика Саха (Якутия), 11 – Приморский край, 12 – Хабаровский край, 13 – Амурская область, 14 – Еврейская автономная область

Fig. 3. The ratio of the co-morbid "tuberculosis + hepatitis B/C" and all identified cases of osteoarticular tuberculosis (including concurrent tuberculosis of other organs and systems). 1 – Republic of Altai, 2 – Kemerovo Region, 3 – Republic of Khakassia, 4 – Altai Territory, 5 – Krasnoyarsk Territory, 6 – Novosibirsk Region, 7 – Irkutsk Region, 8 – Omsk Region, 9 – Trans-Baikal Territory, 10 – Republic of Sakha (Yakutia), 11 – Primorsky Territory, 12 – Khabarovsk Territory, 13 – Amur Region, 14 – Jewish Autonomous Region

Полученные данные показывают, что значительное преобладание случаев сочетания КСТ с гепатитом В и/или С над случаями КСТ без инфекционного гепатита наблюдалось в Хакасии, наименьшие показатели отмечены в Республиках Алтай и Саха (Якутия), Забайкальском крае и Амурской области.

Анализ локализаций туберкулезных поражений костей скелета у всех больных в СФО и ДФО в

исследуемый период (рис. 4) выявил преимущественное поражение поясничного отдела позвоночника (в 389/930; 41,8% случаев) и грудного отдела позвоночника (в 289/930; 31,1%). Туберкулез ко-

стей и суставов нижних конечностей обнаружен у 90/930 (9,7%) пациентов, из них наиболее часто встречалось поражение тазобедренного сустава (48/930; 5,2%). Поражения верхних конечностей

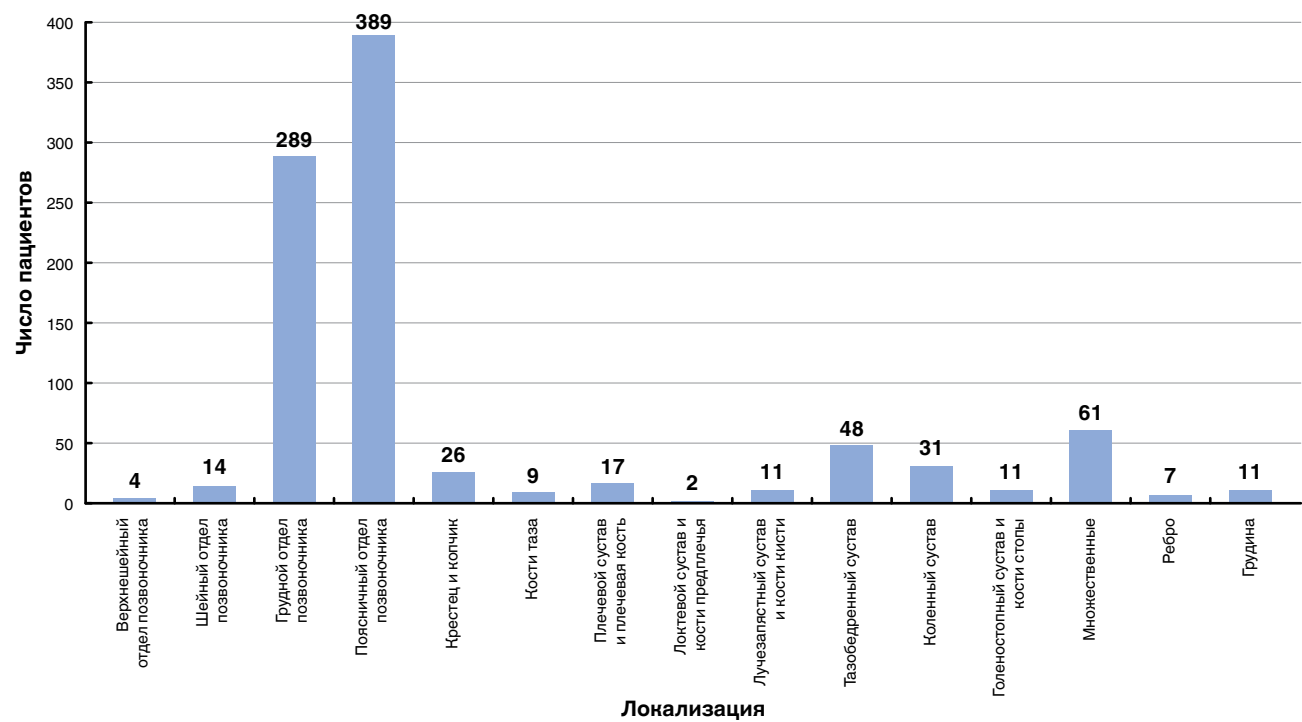


Рис. 4. Локализация очага туберкулезного поражения у больных костно-суставным туберкулезом в регионах СФО и ДФО в 2018-2020 гг.

Fig. 4. Localization of tuberculous lesions in patients with osteoarticular tuberculosis in the regions of the Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018-2020

зарегистрированы у 30/930 (3,2%) человек. Множественные локализации повреждений костной системы наблюдались у 61/930 (6,6%) пациента.

Наличие неврологического дефицита среди больных КСТ в СФО и ДФО в период 2018-2020 гг. диагностировано у 244/930 (26,2%) человек. Из них в 187/244 (76,6%) случаях неврологический дефицит расценен как частичное нарушение чувствительности и функций конечностей и в 57 (23,4%) случаях – как полная потеря чувствительности и функций конечностей с нарушением функций тазовых органов. Последний показатель свидетельствует о поздней диагностике.

Выводы

1. Показатель заболеваемости КСТ в регионах СФО и ДФО в 2018-2020 гг. составил 3,69 и 5,19 на 100 тыс. населения соответственно. Наибольшая заболеваемость в этот период по СФО наблюдалась в Иркутской области, Алтайском крае и Республике Хакасия, в ДФО – в Приморском крае и Амурской области. Наименьшая заболеваемость была зарегистрирована в Красноярском и Забайкальском краях.
2. Изолированный КСТ был впервые выявлен у 318 пациентов в СФО и ДФО (что составило

34,2% от всех пациентов в исследовании), из них 51,9% были представлены регионами СФО и 48,1% – регионами ДФО. Наибольшее число случаев зарегистрировано в Кемеровской, Иркутской, Омской и Новосибирской областях, а также в Алтайском, Забайкальском и Красноярском краях. Наименьшее число – в Республике Хакасия. Множественная локализация туберкулезного процесса имела место в 85,5% всех случаев КСТ; в 65,8% – имели одновременно ВИЧ-инфекцию или вирусный гепатит В/С или их сочетание.

3. Наиболее частой локализацией при КСТ было поражение поясничного отдела позвоночника (в 41,8%) и грудного отдела (в 31,1% случаев). Реже были поражения в суставах нижних конечностей (у 9,7%) и верхних конечностей (у 3,2% человек), повреждения с множественными локализациями в костной системе наблюдались в 6,6% случаев.

4. Неврологический дефицит у больных КСТ диагностирован у 26,2% из всех 930 пациентов. Из них в 76,6% случаев неврологический дефицит проявлялся частичным нарушением чувствительности и функций конечностей и в 23,4% случаев была полная потеря чувствительности и функций конечностей с нарушением функций тазовых органов.

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. Арямкина О. Л., Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Мидленко В. И., Гноевых В. В., Разин В. А., Гимаев Р. Х. Хронический гепатит при легочном, внелегочном и абдоминальном туберкулезе // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 8. – С. 462-467. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-462-466>.
2. Асратян А. А., Соловьев Д. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю., Литвинов В. И., Мусина Е. Е., Марданлы С. Г., Казарян С. М., Кюрегян К. К., Попова О. В., Русакова Е. В. Клинико-эпидемиологические особенности гепатитов В и С у больных туберкулезом легких // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. – Т. 73, № 6. – С. 20-27.
3. Галкин В. Б., Ариэль Б. М., Чужов А. Л. Сравнительная оценка динамики заболеваемости легочным и внелегочным туберкулезом в Санкт-Петербурге за полвека наблюдения // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 6-14.
4. Домницкий О. А., Калинин А. В., Козлова О. С., Амосова Е. А. Инвалидность по туберкулезу в период улучшения эпидемиологической ситуации // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2019. – № 4. – С. 142-146.
5. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». Министерство здравоохранения России, 2021 г. – 121 с.
6. Кульчавеня Е. В., Алексеева Т. В., Шевченко С. Ю. Внелегочный туберкулез в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 24-27.
7. Кульчавеня Е. В., Мерганов М. М., Шарипов Ф. Р. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 37-43.
8. Назаров В. Ю., Нечаев В. В., Иванов А. К., Пожидаяева Л. Н., Соломай Т. В., Сакра А. Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему // Журнал инфектологии. 2013. – Т. 5, № 2. – С. 90-95.
9. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
10. Ревякина О. В., Филиппова О. П., Фелькер И. Г., Павленок И. В., Нарышкина С. Л., Чередниченко А. Г. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор. ННИИТ, 2020. – 99 с.
11. Солонко И. И., Гуревич Г. Л., Скрыгина Е. М., Дюсмыкеева М. И. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 22-28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28.
12. Цыбикова Э. Б. Динамика заболеваемости туберкулезом в России в первом десятилетии XXI века // Социальные аспекты здоровья населения. Электронный журнал. 2021. – Т. 67, № 6. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1328/30/lang.ru/>.
13. Global tuberculosis report 2021. [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization 2021. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>.

REFERENCES

1. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Midlenko V.I., Gnoevykh V.V., Razin V.A., Gimaev R.Kh. The chronic hepatitis under pulmonary, extra-pulmonary and abdominal tuberculosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2017, vol. 62, no. 8, pp. 462-467. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-462-466>.
2. Asratyan A.A., Soloviev D.V., Rodina O.V., Garmash Yu.Yu., Litvinov V.I., Musina E.E., Mardanly S.G., Kazaryan S.M., Kyuregyan K.K., Popova O.V., Rusakova E.V. Clinical and epidemiological specifics of hepatitis B and C viruses in pulmonary tuberculosis patients. *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2013, vol. 73, no. 6, pp. 20-27. (In Russ.)
3. Galkin V.B., Ariel B.M., Chuzhov A.L. Comparative assessment of changes in the incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in St. Petersburg over fifty years of observation. *Meditsinsky Alyans*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 6-14. (In Russ.)
4. Domnitskiy O.A., Kalinkin A.V., Kozlova O.S., Amosova E.A. Disability due to tuberculosis during improvement of the epidemiological situation. *Vestnik Meditsinskogo Instituta REAVIZ*. 2019, no. 4, pp. 142-146. (In Russ.)
5. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Russian Ministry of Health Publ., 2021, 121 p.
6. Kulchavenya E.V., Alekseeva T.V., Shevchenko S.Yu. Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 24-27. (In Russ.)
7. Kulchavenya E.V., Merganov M.M., Sharipov F.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in high-burden regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 37-43. (In Russ.)
8. Nazarov V.Yu., Nechaev V.V., Ivanov A.K., Pozhidaeva L.N., Solomay T.V., Sakra A. Viral hepatitis and tuberculosis as concurrent infections. From the past to present and future. *Journal Infektologii*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 90-95. (In Russ.)
9. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
10. Revyakina O.V., Filippova O.P., Felker I.G., Pavlenok I.V., Naryshkina S.L., Cherednichenko A.G. *Tuberkulez v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okrugakh. – Informatsionno-analiticheskiy obzor*. [Tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Information and analytical bulletin]. NNIIT Publ., 2020, 99 p.
11. Solonko I.I., Gurevich G.L., Skryagina E.M., Dyusmykeeva M.I. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 22-28. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28.
12. Tsybikova E.B. Dynamics in tuberculosis incidence in Russia in the first twenty years of the XXI century. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya, Electronic Journal*, 2021, vol. 67, no. 6. (In Russ.) <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1328/30/lang.ru/>.
13. Global tuberculosis report 2021. Electronic resource. Geneva, World Health Organization 2021. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: + 7 (383) 203-78-25.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Рахматиллаев Шухрат Нумонжонович
заведующий отделением внелегочных форм туберкулеза.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone: + 7 (383) 203-78-25.
Email: info@nsk-niit.ru

Shukhrat N. Rakhmatillaev
Head of Extrapulmonary Tuberculosis Department.

Турсунова Наталья Владимировна
старший научный сотрудник.

Natalia V. Tursunova
Senior Researcher.

Ставицкая Наталья Васильевна
директор.

Natalia V. Stavitskaya
Director.

Поступила 29.04.2022

Submitted as of 29.04.2022



Реакция внеклеточного матрикса селезенки мышей при введении липосомальной формы декстразида в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления

Л. Б. КИМ, А. Н. ПУТЯТИНА, Г. С. РУССКИХ

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить реакцию внеклеточного матрикса (ВКМ) селезенки при введении липосомальной формы декстразида (ЛФДЗ) мышам в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного гранулематоза.

Материалы и методы. Воспроизведена модель генерализованного туберкулезного воспаления путем введения мышам микобактерий в составе вакцины БЦЖ (БЦЖ-инфицированные мыши). Контролем служили интактные мыши. Инфицированным мышам в периоде стабилизации процесса вводили ингаляционно и внутриперитонеально ЛФДЗ и оценивали основные компоненты ВКМ.

Результаты исследования. У БЦЖ-инфицированных мышей отмечено снижение структурных компонентов протеогликанов (ПГ), но увеличение профибротических фракций гидроксипролина (ГОП), активности матриксных металлопротеиназ и отсутствие различий в содержании тканевых ингибиторов, что свидетельствует о фиброзировании органа. При обоих способах введения ЛФДЗ были увеличены содержание уроновых кислот в ПГ, активность гиалуронидаз, но снижено содержание белковосвязанного ГОП и не было различий в содержании свободного ГОП с группой инфицированных мышей. При ингаляционном введении ЛФДЗ было снижено содержание профибротических фракций ГОП и увеличено содержание галактозы в ПГ до уровня мышей группы контроля, при внутриперитонеальном – снижено содержание белка в ПГ.

Ключевые слова: липосомальная форма декстразида, туберкулезный гранулематоз, внеклеточный матрикс селезенки, гликозаминогликаны, коллагены, матриксные металлопротеиназы/тканевые ингибиторы металлопротеина

Для цитирования: Ким Л. Б., Путятин А. Н., Русских Г. С. Реакция внеклеточного матрикса селезенки мышей при введении липосомальной формы декстразида в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 44-49. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-44-49>

A Reaction of the Mouse Spleen Extracellular Matrix to Administration of Liposome-Encapsulated Dextrazide in Stabilization Period of BCG-Induced Inflammation

L. B. KIM, A. N. PUTYATINA, G. S. RUSSKIKH

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study a response of the spleen extracellular matrix (ECM) to the liposome-encapsulated dextrazide (LEDZ) administration in the stabilization period of BCG-induced granulomatosis.

Subjects and Methods. A model of generalized tuberculosis inflammation was reproduced by injecting mice with mycobacteria from BCG vaccine (BCG-infected mice). Intact mice served as controls. During inflammation stabilization, the infected mice were dosed with LEDZ by inhalation and intraperitoneal injection, and main ECM components were assessed.

Results. The BCG-infected mice showed a decrease in the structural components of proteoglycans (PGs) but demonstrated elevated profibrotic fractions of hydroxyproline (Hyp), enhanced activity of matrix metalloproteinases (MMPs) and no differences in the content of their tissue inhibitors (TIMPs), that indicated the fibrosis of the organ. Despite the way of LEDZ administration, the level of uronic acids in PGs and activity of hyaluronidases increased but the content of protein-bound Hyp was reduced with no differences in the content of free Hyp versus infected untreated mice. The administration of LEDZ by inhalation reduced content of profibrotic fractions of Hyp but increased galactose in PGs increased to the level of control mice. The intraperitoneal LEDZ administration decreased the protein content in PGs.

Key words: liposome-encapsulated dextrazide, tuberculous granulomatosis, extracellular matrix, spleen, glycosaminoglycans, collagens, matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases

For citations: Kim L. B., Putyatina A. N., Russkikh G. S. A reaction of the mouse spleen extracellular matrix to administration of liposome-encapsulated dextrazide in stabilization period of BCG-induced inflammation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 44-49 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-44-49>

Для корреспонденции:
Ким Лена Борисовна
E-mail: lenkim@centercem.ru

Correspondence:
Lena B. Kim
Email: lenkim@centercem.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, туберкулез остается ведущей причиной смерти среди инфекционных болезней [11], что

актуализирует создание новых эффективных противотуберкулезных средств, которые бы сочетали высокую антибактериальную активность, низкую

токсичность и отсутствие нежелательных эффектов, в частности фибротических осложнений.

В качестве перспективного средства можно рассматривать липосомальную форму декстразида (ЛФДЗ), конъюгата окисленного декстрана и изониазида, созданную ранее в ФИЦ ФТМ [4]. При введении ЛФДЗ обеспечивались адресная доставка препарата и его накопление в вакуолярно-лизосомальном аппарате макрофагов [5], что ослабляло выраженность нежелательных эффектов, проявляющаяся в снижении численности и размеров гранулем, локусов деструкции в паренхиме легких и печени животных, объема воспалительных инфильтратов вокруг них, количества волокнистой соединительной ткани [18]. Наряду с этим, отмечены изменения в системе регуляции метаболизма внеклеточного матрикса (ВКМ), связанные с соотношением матриксные металлопротеиназы (ММП)/тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), α_2 -макроглобулином и гиалуронидазами, что привело к снижению фиброза в органах, при этом выраженность эффектов зависела от способа доставки ЛФДЗ [18].

Иммунная система макроорганизма активно реагирует на инвазию микобактерий, ранее на модели хронического БЦЖ-индуцированного воспаления продемонстрировано наличие гранулем и фибротических проявлений не только в легких, но и в печени [17]. При этом изменения селезенки – самого крупного органа этой системы, мало изучены. Инфекционные агенты могут прямо или косвенно индуцировать ремоделирование ВКМ селезенки, приводя к дезорганизации микроархитектуры вторичных лимфоидных органов [15].

Известно, что на 30-е сут в селезенке у БЦЖ-инфицированных мышей формировались макрофагально-эпителиоидно-клеточные гранулемы [1]. На более поздних сроках оставалось небольшое число жизнеспособных микобактерий в селезенке, сохранялись признаки гранулематозного воспаления и спленомегалии у мышей [3]. В легких, печени и селезенке морских свинок, инфицированных вирулентным штаммом микобактерий H37Rv, увеличивалось содержание коллагена и снижалось содержание гексозамина [13], что свидетельствует об интенсивной дезорганизации ВКМ и фиброзе не только в органах-мишенях, но и в селезенке.

Цель исследования: изучить реакции ВКМ селезенки при введении ЛФДЗ мышам в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного гранулематоза.

Материалы и методы

В исследовании использовали 2-месячных мышей-самцов линии BALB/c массой 18-22 г, находящихся в стандартных лабораторных условиях со свободным доступом к питьевой воде и корму, отобранных случайным образом и разделенных на 4 группы по 5 животных в каждой: 1-ю груп-

пу составили интактные мыши, необходимые для сравнения с опытными группами; животным 2, 3 и 4-й групп для воспроизведения модели БЦЖ-индуцированного гранулематозного воспаления однократно внутривенно (ретроорбитально) вводили вакцину БЦЖ из расчета 0,5 мг микробных тел в 0,2 мл 0,9%-ного раствора NaCl. Через 3 мес. после инфицирования в течение 2 мес. (2 раза в неделю) мышам 3-й и 4-й групп вводили раствор ЛФДЗ [липосомы размером 0,20-0,25 мкм, содержащие декстразид, конъюгат окисленного декстрана (40 кДа) и изониазид (14 мг/кг)]. Для мышей 3-й группы использовали ингаляционный способ введения, для чего раствор ЛФДЗ распыляли в камере через небулайзер Comp Air NE-C28-Ru (Omron, Китай) в течение 5 мин из расчета 50 мкл раствора на животное. Мышам 4-й группы ЛФДЗ вводили внутривентрально по 50 мкл раствора на животное. Через 2 мес. после последнего введения ЛФДЗ животных выводили из эксперимента под легким эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков. ЛФДЗ была получена в лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины».

Количество сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) из выделенных протеогликанов (ПГ) ткани селезенки [19] определяли по содержанию сульфатных групп с красителем 1,9-диметилметиленовым голубым (Sigma-Aldrich, Германия) при $\lambda = 520$ нм [9]. Рутинными методами также определяли содержание белка [7], уроновых кислот [6], галактозы [16]. Для исследования обмена коллагенов в селезенке определяли содержание фракций гидроксипролина в супернатанте: свободный (свГОП), пептидно-связанный (пепГОП), белково-связанный (белГОП) [2].

Активность гиалуронидаз в супернатанте селезенки оценивали согласно методике [12]. Измерение оптической плотности проб проводили на спектрофотометре PD-303S (ApeL, Япония).

Активность ММП определяли [8] с использованием субстрата Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (FS-6, Sigma-Aldrich, США), который позволяет измерить суммарную активность (ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9, -13, -14, адамализин-17) флуориметрическим методом [10]. Флуоресцирующие продукты реакции измеряли на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu, Япония), а в качестве стандарта использовали 1 мкМ 7-амино-4-метил-кумарин (Sigma-Aldrich, США).

Содержание ТИМП в супернатанте селезенки животных (ТИМП-1 и ТИМП-2, Invitrogen, США) определяли с помощью ELISA kit для мышей согласно инструкции. Оптическую плотность измеряли при $\lambda = 450$ нм с использованием микропланшетного ридера Stat Fax-2100 (Awareness Technology, США).

Активность и содержание ферментов пересчитывали на содержание белка [7].

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ и выполнено в соответствии с принципами гуманности, изложенными в Хельсинкской декларации и в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.).

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет прикладных программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). В связи с тем что в большинстве случаев распределение признаков в выборках не подчинялось закону нормального распределения, использовали непараметрический метод, учитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_{25} ; Q_{75}). Для проверки статистической гипотезы разности значений для двух независимых переменных использовали U-критерий Манна – Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистической гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В настоящем исследовании пытались раскрыть биохимические изменения, происходящие в ВКМ селезенки, самом крупном иммунном органе, при разных способах доставки ЛФДЗ на модели БЦЖ-индуцированного воспаления у мышей в периоде стабилизации, описанном ранее. Для этого периода характерно более низкое содержание ГОП и структурных компонентов ПГ в легких мышей по сравнению с данными 1 мес. (острый период) и особенно с данными 6 мес. (хронический период) БЦЖ-индуцированного воспаления.

У мышей 2-й группы было снижено содержание сГАГ, уроновых кислот, галактозы, белка в селезенке по сравнению с данными 1-й группы, что свидетельствует об изменении в структуре и содержании ПГ при инфицировании (табл.).

Относительно обмена коллагенов в селезенке отмечены увеличение содержания пепГОП, белГОП и тенденция к росту свГОП относительно их содержания в 1-й группе (табл.).

В ферментативной системе мышей 2, 3, 4-й групп через 3 мес. после БСЖ-инфицирования наблюдали повышение активности ММП при отсутствии различий в активности гиалуронидаз и содержании ТИМП-1 и ТИМП-2.

Таким образом, через 3 мес. после инфицирования в стадии стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления были отмечены изменения в структуре ПГ (уменьшение структурных компонентов ПГ), обмене коллагенов (увеличение содержания пепГОП, белГОП при активации ММП).

На модели туберкулеза, воспроизведенной на морских свинках с введением вирулентного штамма микобактерий H37Rv, наблюдали снижение в

печени, селезенке и легких содержания коллагена до 10 нед. и гексозаминов до 20 нед. после инфицирования и последующее увеличение этих компонентов до 44 нед. [13]. По мнению авторов, снижение этих показателей может быть связано с функцией ММП, которые вызывают разрушение определенных типов коллагена. По-видимому, стадии туберкулезного процесса могут зависеть от вида животных и вирулентности микобактерий, но постоянным явлением является увеличение содержания коллагенов в органах в процессе развития туберкулезного гранулематоза.

После 2 мес. введения ЛФДЗ в 3-й и 4-й группах наблюдали повышение в селезенке содержания уроновых кислот (в 2,1 и 1,3 раза соответственно) и активности гиалуронидаз (в 2,5 и 3,6 раза соответственно), но снижение содержания белГОП относительно данных 2-й группы (табл.). При этом содержание уроновых кислот оставалось ниже, чем в 1-й группе, тогда как активность гиалуронидаз превысила значения 1-й группы. Дополнительно в 3-й группе отмечены активация ММП в 5,8 раза, увеличение содержания галактозы в 2,7 раза, снижение пепГОП в 1,6 раза, в 4-й группе – снижение содержания белка в ПГ в 1,5 раза по сравнению с данными 2-й группы.

Содержание галактозы, свГОП, пепГОП, белГОП в 3-й группе не отличалось от данных 1-й группы, тогда как в 4-й группе эти показатели (кроме белГОП) не отличались от данных 2-й группы. В обеих группах содержание сГАГ, ТИМП-1 и ТИМП-2 не отличалось от данных 2-й группы.

При сравнении способов введения ЛФДЗ обнаружены следующие различия: в 3-й группе были повышены содержание белка, галактозы в ПГ, активность ММП, но снижено содержание свГОП и пепГОП относительно 4-й группы.

Таким образом, способы введения ЛФДЗ мышам в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления определяют вклад отдельных компонентов ВКМ в реализацию антифибротического эффекта: при ингаляционном введении он достигается за счет ускорения обмена коллагенов, обусловленного активацией ММП и гиалуронидаз. При внутриперитонеальном введении ЛФДЗ активация гиалуронидаз оказалась недостаточной для нормализации обмена коллагенов и ПГ, о чем свидетельствует отсутствие различий в содержании пепГОП, свГОП, галактозы и активности ММП в 4-й группе в сравнении с данными 2-й группы.

Результаты исследования показали, что реакция ВКМ селезенки при обоих способах введения ЛФДЗ заключалась в изменении структуры ПГ и обмена коллагенов (увеличение уроновых кислот, снижение белГОП в 3-й и 4-й группе), в 3-й группе – увеличении уровня галактозы, в 4-й группе – снижении содержания белка относительно 2-й группы, связанном, видимо, с активацией гиалуронидаз.

При ингаляционном введении наблюдались снижение содержания профибротических фрак-

ций ГОП (пепГОП, белГОП) и сохранение содержания свГОП на уровне инфицированных мышей, обусловленное активацией ММП при этой форме доставки композиции. Это свидетельствует об антифибротическом эффекте ЛФДЗ, который достигается подавлением синтеза коллагенов и сохранением интенсивности деградации коллагенов на уровне БСЖ-инфицированных мышей, который был повышен относительно интактных животных (1-я группа). Ранее сообщалось, что антифибротический эффект был отмечен в легких мышей при ингаляционном введении ЛФДЗ в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления [14].

В связи со сказанным, для достижения антифибротического эффекта в селезенке в периоде стабилизации БЦЖ-гранулематоза предпочтительным является ингаляционный способ доставки ЛФДЗ.

Заключение

В настоящем исследовании изучали реакцию ВКМ селезенки на введение ЛФДЗ мышам, инфицированным *M. bovis* BCG в составе вакцины. Полученные результаты позволяют допустить, что использование ЛФДЗ в периоде стабилизации БЦЖ-гранулематоза может предупредить выраженные фибротические изменения в органах, характерные для хронического периода гранулематозного воспаления.

В селезенке БЦЖ-инфицированных мышей в периоде стабилизации процесса отмечены изменения в структуре ПГ, которые проявились снижением содержания сГАГ, уоновых кислот, галактозы, белка, в обмене коллагенов – увеличением содержания пепГОП, белГОП и активности ММП. Содержание ТИМП-1, ТИМП-2 и активность гиалуронидаз не отличались от данных интактных животных.

Таблица. Влияние ЛФДЗ на ремоделирование ВКМ селезенки мышей в периоде стабилизации БЦЖ-индуцированного воспаления, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Table. Effect of LEDZ on remodeling of spleen ECM in mice during stabilization of BCG-induced inflammation, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показатель	Интактные животные	БЦЖ	БЦЖ + ЛФДЗ ингаляционно	БЦЖ + ЛФДЗ внутриперитонеально	p
	1-я группа, n = 5	2-я группа, n = 5	3-я группа, n = 5	4-я группа, n = 5	
сГАГ, мкг/мг сухой ткани	1,22 (0,98; 1,46)	0,59 (0,42; 0,78)	0,60 (0,48; 0,86)	0,52 (0,44; 0,60)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,008 p ₁₋₄ = 0,001
Белок, мкг/мг сухой ткани	2,91 (1,77; 3,44)	0,90 (0,80; 1,51)	0,81 (0,80; 0,91)	0,62 (0,60; 0,65)	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,002 p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,009 p ₃₋₄ = 0,0005
Уроновые кислоты, мкг/мг сухой ткани	0,44 (0,40; 0,60)	0,10 (0,08; 0,10)	0,21 (0,13; 0,22)	0,13 (0,11; 0,18)	p ₁₋₂ = 0,0005 p ₁₋₃ = 0,0005 p ₁₋₄ = 0,0005 p ₂₋₃ = 0,006 p ₂₋₄ = 0,015
Галактоза, мкг/мг сухой ткани	3,51 (2,15; 4,13)	0,94 (0,73; 1,27)	2,58 (1,63; 4,04)	1,30 (0,98; 1,88)	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₄ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,009 p ₃₋₄ = 0,028
свГОП, мкг/мг сухой ткани	6,27 (4,04; 9,24)	9,65 (6,12; 13,92)	7,52 (5,38; 9,60)	11,49 (8,77; 13,10)	p ₁₋₄ = 0,028 p ₃₋₄ = 0,037
пепГОП, мкг/мг сухой ткани	12,60 (11,45; 16,10)	25,34 (25,19; 26,54)	15,50 (12,55; 17,81)	24,70 (22,51; 26,26)	p ₁₋₂ = 0,0005 p ₁₋₄ = 0,0005 p ₂₋₃ = 0,0005 p ₃₋₄ = 0,0005
белГОП, мкг/мг сухой ткани	15,00 (11,57; 18,34)	24,08 (23,53; 25,31)	15,47 (12,00; 18,27)	17,68 (16,33; 22,07)	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,011
Активность гиалуронидаз, нМ NAG/мин/мг белка	0,90 (0,66; 1,05)	0,94 (0,64; 1,34)	2,32 (1,26; 5,72)	3,35 (2,53; 5,31)	p ₁₋₃ = 0,016 p ₁₋₄ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,028 p ₂₋₄ = 0,004
Активность ММП, мкМ МСА/мин/мг белка	0,93 (0,45; 3,71)	6,47 (5,02; 8,26)	37,76 (30,70; 47,45)	4,60 (2,65; 8,77)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,0005 p ₂₋₃ = 0,0005 p ₃₋₄ = 0,0005
ТИМП-1, нг/мг белка	1,80 (1,36; 3,47)	2,52 (1,68; 3,31)	3,70 (2,99; 7,33)	4,14 (3,17; 5,10)	–
ТИМП-2, нг/мг белка	2,18 (1,07; 5,79)	3,07 (2,18; 4,94)	4,55 (2,80; 5,51)	3,78 (2,35; 9,24)	–

Примечание: ЛФДЗ – липосомальная форма декстразида, сГАГ – сульфатированные гликозаминогликаны, свГОП – свободный гидроксипролин, пепГОП – пептидно-связанный ГОП, белГОП – белково-связанный ГОП, ММП – матриксные металлопротеиназы, ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; при p > 0,05 между любыми двумя группами результат p в таблицу не вносился

Введение ЛФДЗ в этом периоде вызывало ряд изменений в ВКМ селезенки, не зависящих от способа доставки, а именно: повышение активности гиалуронидаз и содержания уроновых кислот в ПГ и снижение белГОП относительно данных инфицированных животных.

Отмечены изменения в ВКМ селезенки, связанные со способом введения ЛФДЗ. При ингаляционном введении ЛФДЗ снижалось содержание пепГОП,

белГОП до уровня интактных мышей, при этом содержание свГОП оставалось на уровне БЦЖ-инфицированных животных. Это отражает подавление синтеза коллагена до уровня у контрольных животных и сохранение интенсивности деградации коллагена. При внутриперитонеальном введении ЛФДЗ содержание свГОП, пепГОП и активность ММП не отличались от данных БЦЖ-инфицированных мышей, но при этом снижалось содержание белГОП.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122032300155-4 с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы» ФИЦ ФТМ, а также ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Funding. This research was carried out within the framework of the state task no. 122032300155-4 using the equipment of the Modern Optical Systems Center, as well as the Proteomic Analysis Center supported by funding of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-691).

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. Михайлова Л. П., Макарова О. В. Сравнительная характеристика цитокинового профиля и морфологических проявлений гранулематозного воспаления у мышей BALB/c и C57BL/6 // Иммунология. – 2005. – № 2. – С. 95-98.
2. Путятин А. Н., Русских Г. С., Ким Л. Б. Патент на изобретение № 2735375 от 30.10.2020 г. «Способ определения фракций гидроксипролина в биологическом материале» // Бюлл. – 2020. – № 31. – 12 с.
3. Шварц Я. Ш., Белгородцев С. Н., Филимонов П. Н., Чередниченко А. Г. Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной микобактериальной инфекции: влияние условий кондиционирования // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 31-36.
4. Шкурупий В. А., Троицкий А. В., Лузгина Н. Г., Потапова О. В. Патент на изобретение № 2372914 от 20.11.2009 «Фармацевтическая композиция для лечения туберкулеза» // Бюлл. – 2009. – № 32. – 10 с.
5. Arkhipov S. A., Shkurupiy V. A., Troitsky A. V., Luzgina N. G., Ufimceva E. G., Zaikovskaja M. V., Iljine D. A., Akhramenko E. S., Gulyaeva E. P., Bistrova T. N. Phagocytic activity of macrophages against liposomes with conjugates of oxidized dextrans and isonicotinic acid hydrazide during modeling of phagocytosis disturbances in vitro // Bull. Exp. Biol. Med. – 2009. – Vol. 148, № 4. – P. 689-691. DOI: 10.1007/s10517-010-0795-5.
6. Bitter T., Muir H. M. A modified uronic acid carbazole reaction // Anal. Biochem. – 1962. – Vol. 4, № 4. – P. 330-334. DOI: 10.1016/0003-2697(62)90095-7.
7. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein using the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 72, № 1-2. – P. 248-254. DOI: 10.1006/abio.1976.9999.
8. de Grauw J. C., van de Lest C. H., van Weeren P. R. Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: a longitudinal experimental study // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. R35. DOI: 10.1186/ar2640.
9. de Jong J. G., Wevers R. A., Laarakkers C., Poorthuis B. J. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses // Clin. Chem. – 1989. – Vol. 35, № 7. – P. 1472-1477. DOI: 10.1093/clinchem/35.7.1472.
10. Fields G. B. Using fluorogenic peptide substrates to assay matrix metalloproteinases // Methods Mol. Biol. – 2010. – Vol. 622. – P. 393-433. DOI: 10.1007/978-1-60327-299-5_24.
11. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Isman F. K., Kucur M., Baysal B., Ozkan F. Evaluation of serum hyaluronic acid level and hyaluronidase activity in acute and chronic hepatitis C // J. Int. Med. Res. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 346-352. DOI: 10.1177/147323000703500309.

REFERENCES

1. Mikhaylova L.P., Makarova O.V. Comparative characteristics of the cytokine profile and morphological manifestations of granulomatous inflammation in BALB/c and C57BL/6 mice. *Immunologiya*, 2005, no. 2, pp. 95-98. (In Russ.)
2. Putyatina A.N., Russkikh G.S., Kim L.B. Patent no. 2735375 as of 30.10.2020. Sposob opredeleniya fraktsiy gidroksiprolina v biologicheskom materiale [The method of testing of hydroxyproline fractions in biological specimens]. *Bull.*, 2020, no. 31, 12 p.
3. Shvarts Ya.Sh., Belogorodtsev S.N., Filimonov P.N., Cherednichenko A.G. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells in the experimental mycobacterial infection: impact of conditioning. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 12, pp. 31-36. (In Russ.)
4. Shkurupiy V.A., Troitsky A.V., Luzgina N.G., Potapova O.V. Patent no. 2372914 as of 20.11.2009. Farmatsevticheskaya kompozitsiya dlya lecheniya tuberkuleza [Pharmaceutical composition for the treatment of tuberculosis]. *Bull.*, 2009, no. 32, 10 p.
5. Arkhipov S.A., Shkurupiy V.A., Troitsky A.V., Luzgina N.G., Ufimceva E.G., Zaikovskaja M.V., Iljine D.A., Akhramenko E.S., Gulyaeva E.P., Bistrova T.N. Phagocytic activity of macrophages against liposomes with conjugates of oxidized dextrans and isonicotinic acid hydrazide during modeling of phagocytosis disturbances in vitro. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2009, vol. 148, no. 4, pp. 689-691. doi: 10.1007/s10517-010-0795-5.
6. Bitter T., Muir H.M. A modified uronic acid carbazole reaction. *Anal. Biochem.*, 1962, vol. 4, no. 4, pp. 330-334. doi: 10.1016/0003-2697(62)90095-7.
7. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein using the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.*, 1976, vol. 72, no. 1-2, pp. 248-254. doi: 10.1006/abio.1976.9999.
8. de Grauw J.C., van de Lest C.H., van Weeren P.R. Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: a longitudinal experimental study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. R35. doi: 10.1186/ar2640.
9. de Jong J.G., Wevers R.A., Laarakkers C., Poorthuis B.J. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin. Chem.*, 1989, vol. 35, no. 7, pp. 1472-1477. doi: 10.1093/clinchem/35.7.1472.
10. Fields G.B. Using fluorogenic peptide substrates to assay matrix metalloproteinases. *Methods Mol. Biol.*, 2010, vol. 622, pp. 393-433. doi: 10.1007/978-1-60327-299-5_24.
11. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Isman F.K., Kucur M., Baysal B., Ozkan F. Evaluation of serum hyaluronic acid level and hyaluronidase activity in acute and chronic hepatitis C. *J. Int. Med. Res.*, 2007, vol. 35, no. 3, pp. 346-352. doi: 10.1177/147323000703500309.

13. Jayasankar K., Ramanathan V.D. Biochemical & histochemical changes relating to fibrosis following infection with *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig // *Indian J. Med. Res.* – 1999. – Vol. 110. – P. 91-97.
14. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Shkurupy V.A. Antifibrotics effect of liposome-encapsulated composition of oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide in mice with BCG-induced granulomatosis depends on administration route // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 169, № 1. – P. 71-76. DOI: 10.1007/s10517-020-04827-4.
15. Morgado F.N., da Silva A.V.A., Porrozzi R.R. Infectious diseases and the lymphoid extracellular matrix remodeling: a focus on conduit system // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 725. DOI: 10.3390/cells9030725.
16. Roe J.H. The determination of sugar in blood and spinal fluid with anthrone reagent // *J. Biol. Chem.* – 1955. – Vol. 212, № 1. – P. 335-343.
17. Shkurupii V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Sharkova T.V., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Study of fibrotic complications and hydroxyproline content in mouse liver at different stages of generalized BCG-induced granulomatosis // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 157, № 4. – P. 466-469. DOI: 10.1007/s10517-014-2592-z.
18. Shkurupy V.A., Cherdantseva L.A., Kovner A.V., Troitskii A.V., Bystrova T.N., Starostenko A.A. Structural changes in the lungs and liver of mice with experimental tuberculosis treated with liposome-encapsulated dextrazide // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 168, № 5. – P. 654-657. DOI: 10.1007/s10517-020-04773-1.
19. Theocharis A.D., Karamanos N.K., Papageorgakopoulou N., Tsiganos C.P., Theocharis D.A. Isolation and characterization of matrix proteoglycans from human nasal cartilage. Compositional and structural comparison between normal and scoliotic tissues // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1569, № 1-3. – P. 117-126. DOI: 10.1016/s0304-4165(01)00242-2.
13. Jayasankar K., Ramanathan V.D. Biochemical & histochemical changes relating to fibrosis following infection with *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig. *Indian J. Med. Res.*, 1999, vol. 110, pp. 91-97.
14. Kim L.B., Putyatina A.N., Russkikh G.S., Shkurupy V.A. Antifibrotics effect of liposome-encapsulated composition of oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide in mice with BCG-induced granulomatosis depends on administration route. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2020, vol. 169, no. 1, pp. 71-76. doi: 10.1007/s10517-020-04827-4.
15. Morgado F.N., da Silva A.V.A., Porrozzi R.R. Infectious diseases and the lymphoid extracellular matrix remodeling: a focus on conduit system. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 725. doi: 10.3390/cells9030725.
16. Roe J.H. The determination of sugar in blood and spinal fluid with anthrone reagent. *J. Biol. Chem.*, 1955, vol. 212, no. 1, pp. 335-343.
17. Shkurupii V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Sharkova T.V., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Study of fibrotic complications and hydroxyproline content in mouse liver at different stages of generalized BCG-induced granulomatosis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2014, vol. 157, no. 4, pp. 466-469. DOI: 10.1007/s10517-014-2592-z.
18. Shkurupy V.A., Cherdantseva L.A., Kovner A.V., Troitskii A.V., Bystrova T.N., Starostenko A.A. Structural changes in the lungs and liver of mice with experimental tuberculosis treated with liposome-encapsulated dextrazide. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2020, vol. 168, no. 5, pp. 654-657. doi: 10.1007/s10517-020-04773-1.
19. Theocharis A.D., Karamanos N.K., Papageorgakopoulou N., Tsiganos C.P., Theocharis D.A. Isolation and characterization of matrix proteoglycans from human nasal cartilage. Compositional and structural comparison between normal and scoliotic tissues. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2002, vol. 1569, no. 1-3, pp. 117-126. doi: 10.1016/s0304-4165(01)00242-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: + 7 (383) 274-94-97.

Ким Лена Борисовна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
руководитель группы биохимии соединительной ткани.
E-mail: lenkim@centercem.ru, lbkim@frcftm.ru

Пуяткина Анна Николаевна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы
биохимии соединительной ткани.
E-mail: putyatina@ngs.ru

Русских Галина Сергеевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии.
Тел.: + 7 (383) 335-97-35.
E-mail: russkikh_g@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research Center of Fundamental
and Translational Medicine,
2, Timakova St., Novosibirsk, 630117.
Phone: + 7 (383) 274-94-97.

Lena B. Kim

Doctor of Medical Sciences, Head Researcher,
Head of Connective Tissue Biochemistry Group.
Email: lenkim@centercem.ru, lbkim@frcftm.ru

Anna N. Putyatina

Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Connective Tissue Biochemistry Group.
Email: putyatina@ngs.ru

Galina S. Russkikh

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Medical Biotechnological Laboratory.
Phone: + 7 (383) 335-97-35.
Email: russkikh_g@mail.ru

Поступила 18.06.2022

Submitted as of 18.06.2022



Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза

Э. ЛЕСНИК¹, С. ГИНДА²

¹Государственный медицинско-фармацевтический университет им. Николая Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова

²Институт пневмофизиологии им. Кирилла Драганюка, г. Кишинев, Республика Молдова

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить основные показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности у больных туберкулезом (ТБ) с первичной и приобретенной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя; провести изучение корреляции этих показателей с клинико-рентгенологическими проявлениями.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включены 169 больных туберкулезом легких (ТБЛ), из них у 80 – группа сравнения (ГС) – был впервые выявленный лекарственно-чувствительный ТБЛ, у 89 – основная группа (ОГ) – был ТБ с МЛУ. ОГ была распределена на две подгруппы: ОГ-1 – 40 больных с первичным МЛУ-ТБ; ОГ-2 – 49 больных с приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) во время лечения ТБ. Иммунологическое исследование включало реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин и туберкулин (ППД), иммунофенотипирование CD3⁺- и CD19⁺-лимфоцитов; рассчитывались фагоцитарный индекс и фагоцитарное число; использовался тест восстановления нитросинего тетразолия, определялась концентрация иммуноглобулинов и антимикобактериальных антител.

Результаты. Клинико-лабораторные показатели свидетельствовали о наиболее тяжелом течении МЛУ-ТБ, особенно с приобретенной лекарственной устойчивостью МБТ, что подтверждалось тяжестью дефицита клеточного иммунитета и естественной резистентности, а также гиперактивностью гуморального иммунитета. Показатели CD3⁺ и РБТЛ на ППД отрицательно коррелировали с клиническими проявлениями и рентгенологическими характеристиками, которые свидетельствовали о более тяжелом течении легочного ТБ у больных с МЛУ-ТБ, особенно с приобретенной МЛУ МБТ, при этом CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител положительно коррелировали с клиническими и рентгенологическими проявлениями.

Выводы. Показатели клеточного иммунитета и естественной резистентности были наиболее снижены у больных с приобретенной МЛУ МБТ по сравнению с первичной МЛУ МБТ и лекарственно-чувствительными МБТ. Показатели гуморального иммунитета выявили повышение активности для компенсации недостаточности клеточного иммунитета вне зависимости от типа резистентности МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, клеточный иммунитет, естественная резистентность, гуморальный иммунитет

Для цитирования: Лесник Э., Гинда С. Нарушения иммунитета у больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 50-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56>

Immune Disorders in Patients with Pulmonary Tuberculosis with Primary and Acquired Drug-Resistance of *Mycobacterium Tuberculosis*

E. LESNIK¹, S. GINDA²

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

²Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Chisinau, Republic of Moldova

ABSTRACT

The objective: to evaluate main parameters of cellular, humoral immunity and natural resistance in tuberculosis patients with primary and acquired multiple drug resistance; to study the correlation of these parameters with clinical and radiological manifestations.

Subjects and Methods. A prospective study was conducted which included 169 patients with pulmonary tuberculosis, 80 of them were new cases of drug susceptible pulmonary tuberculosis and they made the Comparison Group (CG), and 89 patients suffered from multiple drug resistant tuberculosis and they made the Main Group (MG). The Main Group was divided into 2 subgroups: MG-1 – 40 patients with primary multiple drug resistant tuberculosis; MG-2 – 49 patients who acquired drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* during treatment of tuberculosis.

The immune assays included the lymphocyte blast transformation reaction (LBTR) to phytohemagglutinin and tuberculin (PPD), immunophenotyping of CD3⁺ and CD19⁺ cells; phagocytic index and phagocytic number were calculated; nitro blue tetrazolium test was used, concentrations of immunoglobulins and antimycobacterial antibodies were determined.

Results. The clinical laboratory data demonstrated a more severe course of the disease in patients with multiple drug resistant tuberculosis, especially in those with acquired multiple drug resistant tuberculosis which was confirmed by the severity of immune deficiencies of the cellular immunity and innate resistance as well as by the overactivity of humoral immunity. The levels of CD3⁺ and LBTR reaction to PPD had a negative correlation with clinical manifestations and radiological features demonstrating the severity of pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance, especially in those with acquired multiple drug resistance; and CD19⁺ and antimycobacterial antibodies positively correlated with clinical manifestations and radiological signs.

Conclusions. Parameters of cellular immunity and natural resistance were the lowest in the patients with acquired multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* versus primary multiple drug resistance and drug susceptible *Mycobacterium tuberculosis*. Parameters of humoral immunity demonstrated the increased activity to compensate for the insufficiency of cellular immunity regardless of the type of resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: tuberculosis, cellular immunity, innate resistance, humoral immunity

For citations: Lesnik E., Ginda S. Immune disorders in patients with pulmonary tuberculosis with primary and acquired drug-resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 50-56 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-50-56>

Для корреспонденции:

Эвелина Лесник

E-mail: evelinalesnic@yahoo.com

Correspondence:

Evelina Lesnik

Email: evelinalesnic@yahoo.com

В Республике Молдова (РМ) туберкулез (ТБ) остается основной проблемой общественного здравоохранения. В РМ в 2020 г. было зарегистрировано 1 762 новых случая и рецидива ТБ, что меньше по сравнению с 2019 г., когда было 2 877 таких случаев, и на 41,6% меньше по сравнению с 2018 г., когда их было 3 016. Также РМ входит в число стран Европейского региона с самым высоким уровнем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [9]. Всемирная организация здравоохранения констатировала, что 33% (30-35%) новых случаев ТБ в РМ вызваны штаммами МБТ с МЛУ, а среди ранее леченных у 60% лекарственная устойчивость возникла во время противотуберкулезной терапии [9]. В соответствии с вышеуказанными путями возникновения МЛУ-ТБ все новые случаи определяются как первичный МЛУ-ТБ, а случаи возникновения МЛУ-ТБ во время химиотерапии длительностью не менее 1 мес. определяются как вторичный МЛУ-ТБ [1, 4]. Ранняя диагностика и начало противотуберкулезного лечения в соответствии с лекарственной устойчивостью МБТ и применение иммуномодуляторов дают пациенту более высокие шансы на выздоровление [5]. Исследования показали, что у пациентов с МЛУ-ТБ клинические и рентгенологические проявления заболевания более выражены, а эффективность лечения низка [1, 2, 4, 6, 7]. Для использования патогенетической терапии, в частности иммуотропной [5, 7, 8], необходима информация о состоянии иммунитета у пациентов с МЛУ-ТБ.

Цель исследования: оценить основные показатели клеточного, гуморального иммунитета и естественной резистентности у больных ТБ с первичной и приобретенной МЛУ возбудителя; провести изучение корреляции этих показателей с клинико-рентгенологическими проявлениями.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное исследование, в которое включены 169 больных туберкулезом легких (ТБЛ), из них у 80 – группа сравнения (ГС) – был впервые выявленный лекарственно-чувствительный ТБЛ, у 89 – основная группа (ОГ) – был ТБ с МЛУ. ОГ распределена на две подгруппы: ОГ-1 – 40 больных с первичной

МЛУ МБТ, ОГ-2 – 49 больных с приобретенной МЛУ МБТ во время лечения ТБ. Больные находились на лечении в специализированных учреждениях здравоохранения: Городская клиническая больница фтизиопульмонологии города Кишинёва и Институт фтизиопульмонологии им. Кирилла Драганюка. Критериями включения в исследование были: возраст более 18 лет; бактериологически подтвержденный диагноз ТБ легких, подтвержденная лекарственная чувствительность МБТ или МЛУ МБТ, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Методы исследования

Иммунологическое исследование проводили сразу после включения в исследование. Для оценки функциональной активности клеточного иммунитета использовали реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА), для оценки специфической клеточной сенсибилизации – РБТЛ с туберкулином (ППД) [1]. Для количественной оценки CD3⁺- и CD19⁺-лимфоцитов крови – фенотипирование иммунных клеток методом проточной цитометрии FlowCytomertrie (Partec PAS I) согласно инструкции производителя и с использованием соответствующих наборов. Для оценки естественной резистентности определяли фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) по методике С. А. Павловича [3]. Для оценки функциональной активности нейтрофилов использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) по методике, описанной В. Н. Парс [9]. Содержание иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов ООО «Вектор-БЕСТ» (Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию антимикобактериальных антител в сыворотке крови оценивали методом ИФА с использованием реактивов Института Л. Пастера (Санкт-Петербург, Россия).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 23.0. Для проверки значимости различий между показателями в группах использовали точный тест Фишера или Т-критерий Стьюдента. Порог статистической значимости был $p < 0,05$. Для выявления силы и направления корреляционной связи между двумя варьирующими признаками был применен корреляционный анализ

и определен коэффициент корреляции (r) Спирмена. Корреляционная связь оценивалась следующим образом: при r от +0,3 до +0,49 – слабая; при r от +0,5 до +0,69 – умеренная; при r от +0,7 и выше – сильная.

Все выполненные процедуры соответствовали национальному законодательству. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану в 2017 г. (протокол клинического исследования 14 с 20.10.2017).

Результаты исследования

Во всех группах число мужчин преобладало над числом женщин в соотношении 2,1:1 в ГС; 1,7:1 в ОГ; 2,1:1 в ОГ-1; 1,5:1 в ОГ-2. Распределение по возрасту в группах и подгруппах представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы ГС и ОГ не имели статистически значимых различий по полу и возрасту пациентов. При сравнении между подгруппами обращает на себя внимание, что в подгруппе ОГ-2 статистически значимо чаще встречался возраст ≥ 45 лет, чем в ОГ-1.

Оценка клинических и лабораторных данных

У всех больных был диагностирован инфильтративный ТБЛ. Распространенность процесса более 3 сегментов была статистически значимо чаще у больных ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,01$) и ОГ-1 ($p < 0,01$). Двусторонние поражения были чаще у больных ОГ по сравнению с ГС ($p < 0,01$) и в ОГ-2 по сравнению с ОГ-1 ($p < 0,01$). Распад легочной па-

ренхимы был у большинства пациентов обеих групп и подгрупп без достоверных различий (табл. 2). Все пациенты были бактериовыделителями, у всех получены данные о лекарственной чувствительности МБТ, что и позволило распределить пациентов в группы и подгруппы.

Было проведено сравнение между группами и подгруппами по срокам проявления клинических синдромов во время лечения, срокам лечения в стационаре, срокам заживления полостей распада на фоне лечения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, такие клинические проявления, как астения, субфебрильная лихорадка, кашель, слизисто-гнойная мокрота, боль в грудной клетке, статистически значимо имели большую длительность в ОГ, чем в ГС, то есть при ТБ с МЛУ.

Также из табл. 3 видно, что такие симптомы, как потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, имели статистически значимую большую длительность в подгруппе ОС-2 (при приобретенной МЛУ МБТ), чем в подгруппе ОС-1 (при первичной МЛУ МБТ). Также сроки пребывания в стационаре и сроки рубцевания полостей распада были статистически значимо больше в подгруппе ОС-2, чем в подгруппе ОС-1.

Для количественной и качественной оценки клеточного иммунитета были использованы лимфоциты периферической крови. Функциональная активность лимфоцитов (табл. 4) по тесту РБТЛ на ФГА была снижена во всех исследуемых группах и подгруппах, но разница достигала статистиче-

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту (в абс.ч. и %)

Table 1. Distribution of patients by gender and age (abs. number and %)

Параметры	Параметры	ГС (n = 80) абс. (%)	ОГ (n = 89) абс. (%)	ОГ-1 (n = 40) абс. (%)	ОГ-2 (n = 49) абс. (%)
Пол	мужчины	54 (67,50 ± 5,24)*	56 (62,90 ± 5,12)*	27 (67,50 ± 7,41)*	29 (59,20 ± 7,11)*
	женщины	26 (32,50 ± 5,24)	33 (37,10 ± 5,12)	13 (32,50 ± 7,41)	20 (40,80 ± 7,01)
Возрастные группы	18-44 лет	37 (46,20 ± 5,57)	42 (47,20 ± 5,29)	25 (62,50 ± 7,65)	17 (34,60 ± 6,81)
	≥ 45 лет	43 (53,70 ± 5,57)	47 (52,80 ± 5,29)	15 [◇] (37,50 ± 7,65)	32 [◇] (65,40 ± 6,81)

Примечание: применяемый статистический тест – точный тест Фишера.

* – статистически значимое различие между числом мужчин и женщин внутри группы или подгруппы;

◇ – статистически значимое отличие между подгруппами ОГ-1 и ОГ-2

Таблица 2. Распределение пациентов по распространенности процесса (рентгенологические данные) в группах и подгруппах

Table 2. Distribution of patients by dissemination of the disease (X-ray data) in the groups and subgroups

Параметры	КГ (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
	Число пациентов, абс. (%)			
Распространенность (более 3 сегментов)	40 (50,00 ± 5,59)	65 (73,10 ± 4,71) [□]	22(55,00 ± 7,89) [◇]	43 (87,70 ± 4,68) [□]
Двусторонний процесс	42 (52,50 ± 5,58)	63 (70,70 ± 4,82) [□]	26 (65,00 ± 7,54)	37 (75,50 ± 6,14) [□]
Распад легочной паренхимы	63 (78,70 ± 4,57)	67 (75,30 ± 4,57)	28 (70,00 ± 7,42)	39 (79,60 ± 5,76)

Примечание: применяемый статистический метод – точный критерий Фишера.

□ – статистически значимое отличие по сравнению с КГ;

◇ – статистически значимое отличие между ОГ-1 и ОГ-2

Таблица 3. Продолжительность различных патологических проявлений в группах и подгруппах ($M \pm m$)
Table 3. Duration of different manifestations of the disease in the groups and subgroups ($M \pm m$)

Параметры		КГ ($n = 80$)	ОГ ($n = 89$)	ОГ-1 ($n = 40$)	ОГ-2 ($n = 49$)
		Продолжительность (в сутках) ($M \pm m$)			
Интоксикационный синдром	астения	63,0 $\pm$ 1,6	74,0 $\pm$ 3,1 [□]	68,0 $\pm$ 5,01	89,0 $\pm$ 2,7 [□]
	потеря массы тела	59,5 $\pm$ 6,7	62,2 $\pm$ 6,2	58,4 $\pm$ 5,6 [◇]	82,1 $\pm$ 7,2 [□]
	лихорадка / субфебрильная температура	5,2 $\pm$ 0,8	12,3 $\pm$ 1,3 [□]	6,7 $\pm$ 2,0 ^{□◇}	16,6 $\pm$ 1,7 [□]
	ночная потливость	23,5 $\pm$ 1,2	29,2 $\pm$ 3,4	27,2 $\pm$ 3,4 [◇]	32,4 $\pm$ 2,7 [□]
Бронхлегочный синдром	кашель	36,0 $\pm$ 2,9	50,3 $\pm$ 5,5 [□]	54,3 $\pm$ 7,7 [□]	55,1 $\pm$ 7,92 [□]
	слизисто-гнойная мокрота	19,2 $\pm$ 2,3	47,6 $\pm$ 5,6 [□]	52,1 $\pm$ 7,9 [□]	51,8 $\pm$ 8,1 [□]
	одышка	9,4 $\pm$ 1,3	12,3 $\pm$ 3,9	10,5 $\pm$ 3,4 [◇]	14,2 $\pm$ 4,3 [□]
	боль в грудной клетке	4,8 $\pm$ 2,5	8,6 $\pm$ 3,2 [□]	6,4 $\pm$ 1,8 [◇]	12,8 $\pm$ 5,4 [□]
	кровохарканье	2,1 $\pm$ 1,1	15,5 $\pm$ 6,9 [□]	3,9 $\pm$ 2,9 [◇]	17,2 $\pm$ 6,7 [□]
Показатели лечения	пребывание в стационаре (дни)	63,4 $\pm$ 2,4	141,0 $\pm$ 7,1 [□]	127,0 $\pm$ 10,2 ^{□◇}	152,7 $\pm$ 9,4 [□]
	рубцевание полостей распада легкого	65,0 $\pm$ 2,9	131,0 $\pm$ 7,8 [□]	114,0 $\pm$ 10,8 ^{□◇}	146,0 $\pm$ 10,9 [□]

Примечание: применяемый статистический метод – Т-критерий Стьюдента.
□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС;
◇ – статистически значимое отличие между ОГ-1 и ОГ-2

Таблица 4. Результаты оценки клеточного иммунитета в группах и подгруппах (%)
Table 4. Results of the cellular immunity assessment in the groups and subgroups (%)

Параметры	ГС ($n = 80$)	ОГ ($n = 89$)	ОГ-1 ($n = 40$)	ОГ-2 ($n = 49$)
РБТЛ на ФГА (%)	62,80 $\pm$ 0,72	55,30 $\pm$ 1,32	57,60 $\pm$ 1,78	53,70 $\pm$ 1,91 [□]
РБТЛ на ППД (%)	5,00 $\pm$ 0,34	3,70 $\pm$ 0,19 [□]	3,90 $\pm$ 0,27 [□]	3,40 $\pm$ 0,27 [□]
CD3 ⁺ (%)	61,60 $\pm$ 0,96	54,60 $\pm$ 0,74 [□]	56,40 $\pm$ 2,52 [□]	53,70 $\pm$ 1,01 [□]

Примечание: применяемый статистический метод – Т-критерий Стьюдента.
□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС;
◇ – статистически значимое отличие между ОГ-1 и ОГ-2

ской значимости только между ГС и подгруппой ОГ-2 ($p < 0,05$). Показатель РБТЛ на ППД выявил низкую специфическую пролиферативную активность Т-лимфоцитов в ОГ и обеих подгруппах по сравнению с КГ ($p < 0,001$). Уровень CD3⁺-лимфоцитов был ниже в ОГ и подгруппах ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,05$), самый низкий показатель был в ОГ-2. Статистически значимой разницы между показателями в ОГ-1 и ОГ-2 не было (табл. 4).

Уровень В-лимфоцитов (CD19⁺-клеток) (табл. 5) был высоким в ОГ и обеих подгруппах по сравнению с КГ ($p < 0,001$). Высокий уровень IgA был определен в ОГ и обеих подгруппах по сравнению с ГС ($p < 0,01$). Концентрация IgM была по сравнению с ГС значимо выше в группе ОГ ($p < 0,01$), в подгруппе ОГ-2 ($p < 0,01$) и в подгруппе ОГ-1 ($p < 0,001$), а также статистически значима была разница между подгруппами ОГ-1 и ОГ-2 ($p < 0,05$). Также отмечено значимое повышение concentra-

Таблица 5. Результаты оценки гуморального иммунитета
Table 5. Results of the humoral immunity assessment

Параметры	ГС ($n = 80$)	ОГ ($n = 89$)	ОГ-1 ($n = 40$)	ОГ-2 ($n = 49$)
CD19 ⁺ (%)	8,20 $\pm$ 0,48	16,00 $\pm$ 0,65 [□]	15,60 $\pm$ 0,79 [□]	16,60 $\pm$ 1,11 [□]
Средние значения ($M \pm m$)				
IgA (g/l)	2,70 $\pm$ 0,09	3,30 $\pm$ 0,06 [□]	3,40 $\pm$ 0,08 [□]	3,30 $\pm$ 0,09 [□]
IgM (g/l)	1,60 $\pm$ 0,07	2,00 $\pm$ 0,06 [□]	2,30 $\pm$ 0,07 [□]	1,9 $\pm$ 0,1 [◇]
IgG (g/l)	14,80 $\pm$ 0,36	17,70 $\pm$ 0,24 [□]	17,60 $\pm$ 0,31 [□]	17,50 $\pm$ 0,37 [□]
Анти-МБТ антитела (y.e.)	3,10 $\pm$ 0,17	4,90 $\pm$ 0,15 [□]	4,90 $\pm$ 0,20 [□]	5,00 $\pm$ 0,23 [□]

Примечание: статистический метод – Т-критерий Стьюдента.
□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС;
◇ – статистически значимое различие между ОГ-1 и ОГ-2

ции IgA в группе ОГ и обеих подгруппах по сравнению с ГС. Средний уровень IgG в сыворотке крови был выше в ОГ и обеих подгруппах ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,01$). Средняя концентрация антимикобактериальных антител в сыворотке крови была статистически выше в ОГ, ОГ-1 и ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,001$). Результаты подтвердили, что показатели гуморального иммунитета, оцененного по содержанию CD19⁺-клеток и концентрации антимикобактериальных антител, были повышены у больных с МЛУ-ТБ и были более высокими у больных ОГ-1, но статистическая значимость не достигнута (табл. 5).

Оценка естественной резистентности представлена в табл. 6. Как следует из табл. 6, показатели ФЧ и ФИ были статистически значимо снижены в подгруппе ОГ-2 по сравнению с ГС ($p < 0,05$). Функциональная активность нейтрофилов, оцениваемая с помощью теста восстановления НСТ, была примерно одинаковой в группах и подгруппах.

Чтобы определить корреляцию между иммунологическими показателями и продолжительностью клинических и рентгенологических проявлений был использован коэффициент корреляции Спирмена (R) (табл. 7). В соответствии с полученными результатами в ГС констатировали: очень слабую или слабую отрицательную корреляцию между показателем CD3⁺ и продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет, одышка, боль в груди и кровохарканье; среднюю отрицательную корреляцию между показателем CD3⁺ и продолжительностью кашля, распространенностью ТБ и распадом легочной паренхимы. Одновременно определена слабая отрицательная корреляция показателя РБТЛ на ППД с продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет, одышка, боль в груди и кровохарканье и средняя отрицательная корреляция с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и наличием распадения легочной паренхимы. Показатель CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител слабо положительно коррелировали с продолжительностью всех клинических признаков интоксикационного синдрома и в средней степени – с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и наличием распадения легочной паренхимы.

Таблица 6. Оценка естественной резистентности

Table 6. Assessment of innate resistance

Параметры	ГС (n = 80)	ОГ (n = 89)	ОГ-1 (n = 40)	ОГ-2 (n = 49)
ФЧ (%)	81,20 ± 0,61	71,30 ± 1,42	72,1 ± 1,2	68,90 ± 2,27 [□]
ФИ (y.e.)	5,00 ± 0,27	4,40 ± 0,22	4,7 ± 0,2	4,10 ± 0,14 [□]
НСТ (y.e.)	0,11 ± 0,003	0,110 ± 0,003	0,120 ± 0,004	0,110 ± 0,005

Примечание: применяемый статистический метод – Т-критерий Стьюдента.

□ – статистически значимое отличие по сравнению с ГС

В подгруппе ОГ-1 была выявлена очень слабая или слабая отрицательная корреляция между показателями CD3⁺ и РБТЛ на ППД и всеми клиническими проявлениями, кроме лихорадки или субфебрилитета, и кровохарканьем, которые отрицательно в средней степени коррелировали с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и в сильной степени – с наличием распадения легочной паренхимы. Показатели CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител коррелировали положительно, но слабо, с продолжительностью астении, в средней степени – с продолжительностью потери массы тела, лихорадкой, одышкой, болью в груди, кровохарканьем, кашлем, наличием распространенного ТБ и распадения легочной паренхимы. В ОГ-2 была получена очень слабая или слабая отрицательная корреляция между показателем CD3⁺ и продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, лихорадка или субфебрилитет, боль в груди, кашель, и наличием распространенного процесса и распадения легочной ткани. Показатель РБТЛ на ППД отрицательно и слабо коррелировал с продолжительностью таких клинических проявлений, как астения, потеря массы тела, и в средней степени с лихорадкой или субфебрилитетом, кровохарканьем, одышкой, болью в груди, кашлем и сильно – с наличием распространенного процесса и распадения легочной ткани. Уровень CD19⁺ коррелировал слабо положительно с продолжительностью астении и в средней степени – с длительностью потери массы тела, лихорадкой, одышкой, грудной боли, кровохарканьем, кашлем и с наличием распространенного процесса и распадения легочной ткани. Уровень антимикобактериальных антител в средней степени положительно коррелировал с продолжительностью астении, лихорадки или субфебрилитета, кровохарканьем, слабо – со сроками потери массы тела, одышкой, в средней степени – с продолжительностью кашля, распространенным ТБ и сильно – с распадом легочной паренхимы (табл. 7).

Заключение

Клинико-лабораторные показатели, такие как длительность интоксикационного синдрома, распространенность туберкулезного процесса,

Таблица 7. Корреляции между иммунологическими показателями и продолжительностью клинических и рентгенологических проявлений в группах и подгруппах

Table 7. Correlations between immunological parameters and duration of clinical and radiological manifestations in the groups and subgroups

Клинические показатели	Иммунологические показатели	r * ГС	r * ОГ-1	r * ОГ-2
Астения	CD3 ⁺	-0,14 ¹	-0,17 ¹	-0,15 ¹
	РБТЛ на ППД	-0,37 ²	-0,28 ³	-0,47 ²
	CD19 ⁺	0,51 ³	0,47 ²	0,58 ³
	анти-МБТ антитела	0,58 ³	0,61 ³	0,63 ³
Потеря массы тела	CD3 ⁺	-0,21 ¹	-0,23 ¹	-0,38 ²
	РБТЛ на ППД	-0,19 ¹	-0,39 ²	-0,21 ²
	CD19 ⁺	0,31 ²	0,52 ³	0,57 ³
	анти-МБТ антитела	0,41 ²	0,47 ²	0,49 ²
Лихорадка /субфебрильная температура	CD3 ⁺	-0,21 ¹	-0,26 ²	-0,29 ²
	РБТЛ на ППД	-0,39 ²	-0,49 ²	-0,58 ³
	CD19 ⁺	0,61 ³	0,51 ³	0,69 ³
	анти-МБТ антитела	0,48 ²	0,51 ³	0,59 ³
Кашель	CD3 ⁺	-0,51 ²	-0,56 ²	-0,27 ²
	РБТЛ на ППД	-0,59 ²	-0,69 ³	-0,62 ³
	CD19 ⁺	0,67 ³	0,55 ³	0,65 ³
	анти-МБТ антитела	0,69 ³	0,54 ³	0,64 ³
Одышка	CD3 ⁺	-0,19 ¹	-0,29 ²	-0,27 ²
	РБТЛ на ППД	-0,31 ²	-0,52 ³	-0,54 ³
	CD19 ⁺	0,25 ¹	0,29 ¹	0,31 ²
	анти-МБТ антитела	0,38 ²	0,37 ²	0,39 ²
Боль в груди	CD3 ⁺	-0,29 ¹	-0,38 ²	-0,49 ²
	РБТЛ на ППД	-0,41 ²	-0,48 ²	-0,52 ³
	CD19 ⁺	0,37 ²	0,39 ²	0,37 ²
	анти-МБТ антитела	0,35 ²	0,37 ²	0,39 ²
Кровохарканье	CD3 ⁺	-0,32 ²	-0,41 ²	-0,49 ²
	РБТЛ на ППД	-0,49 ²	-0,54 ³	-0,42 ²
	CD19 ⁺	0,45 ²	0,67 ³	0,57 ³
	анти-МБТ антитела	0,41 ²	0,47 ²	0,59 ³
Распространенный ТБ	CD3 ⁺	-0,52 ³	-0,63 ³	-0,67 ³
	РБТЛ на ППД	-0,51 ³	-0,63 ³	-0,72 ⁴
	CD19 ⁺	0,64 ³	0,73 ⁴	0,82 ⁴
	анти-МБТ антитела	0,58 ³	0,62 ³	0,69 ³
Распад легочной паренхимы	CD3 ⁺	-0,45 ³	-0,88 ⁴	-0,95 ⁴
	РБТЛ на ППД	-0,78 ⁴	-0,75 ⁴	-0,64 ³
	CD19 ⁺	0,52 ³	0,67 ³	0,69 ³
	анти-МБТ антитела	0,59 ³	0,57 ³	0,71 ⁴

Примечание: * – интерпретация по шкале Чеддока; ¹ – при r 0,10-0,29 – очень слабая корреляция, ² – при r 0,30-0,49 – слабая корреляция; ³ – при r 0,50-0,69 – средняя корреляция; ⁴ – при r 0,7 и выше – сильная корреляция

наличие деструкции легочной паренхимы, свидетельствовали о более тяжелом течении легочного ТБ при МЛУ, особенно у тех пациентов, кто приобрел лекарственную резистентность МБТ во время противотуберкулезного лечения (ОГ-2 подгруппа), что подтверждалось более выраженными изменениями показателей клеточного иммунитета и естественной резистентности в этой подгруппе.

Степень корреляции имела среднюю и выше выраженность между наличием распространенного процесса и деструктивных изменений и показателями клеточного иммунитета (CD3⁺ и РБТЛ на ППД, положительная направленность) и гуморального иммунитета (CD19⁺ и концентрация антимикобактериальных антител, отрицательная направленность). Наибольшая выраженность этих сравнений достигала в подгруппе с приобретенной МЛУ МБТ.

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. Гинда С. С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов // Лабораторное дело. – 1982. – № 8. – С. 23-25.
2. Жданова С. Н., Бадлеева М. В., Хромова П. А., Огарков О. Б., Орлова Е. А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 337-348. doi: 10.15789/2220-7619-MEO-1368.
3. Линге И. А., Апт А. С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 5. – С. 809-819. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670.
4. Павлович С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией. Издательство Высшейшая школа, 2013. – 799 с. ISBN 978-985-06-2237-2.
5. Baya B., Achenbach C. J., Kone B. et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – № 81. – P. 149-155. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.004.
6. Fatima S., Bhaskar A., Dwivedi V. P., Farrar J. Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis // Front. Immunol. – 2021. – № 12. – P. 645485. doi:10.3389/fimmu.2021.645485.
7. Heemskerk D., Caws M., Marais B. et al. Tuberculosis in adults and children. London: Springer, 2015. – 71 p.: doi: 10.1007/978-3-319-19132-4. ISBN-13: 978-3-319-19131-7
8. Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A narrative review // Front. Pediatr. – 2019. – Vol. 7. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00350.
9. Park B. H., Fikrig S. M., Smithwick E. M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid // Lancet. – 1968. – № 2 (7567). – P. 532-534. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92406-9. PMID: 4175397.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лесник Эвелина

Государственный медицинско-фармацевтический университет им. Николая Тестемицану, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пневмофтизиологии, Республика Молдова, г. Кишинев, бул. Штефана Великого, 165, МД-2004. Тел.: +37369883302. E-mail: evelinalesnic@yahoo.com ORCID: 0000-0002-4259-0227

Гинда Сергей

Институт пневмофтизиологии им. Кирилла Драганюка, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии и аллергологии. Республика Молдова, г. Кишинев, ул. Константин Вырнав, 13. ORCID: 0000-0002-6458-4223

REFERENCES

1. Ginda S.S. Modification of the micromethod for blast transformation reaction of lymphocytes. *Laboratornoye Delo*, 1982, no. 8, pp. 23-25. (In Russ.)
2. Zhdanova S.N., Badleeva M.V., Khromova P.A., Ogarkov O.B., Orlova E.A. Molecular epidemiology of multiple drug resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: two independent dissemination processes for dominant strains. *Infektsiya I Immunitet*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 337-348. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-MEO-1368.
3. Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Infektsiya I Immunitet*, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 809-819. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670.
4. Pavlovich S.A. *Mikrobiologiya s virusologiyey i immunologiyey*. [Microbiology with virology and immunology]. Izdatelstvo Vysheyshaya Shkola Publ., 2013, 799 p. ISBN 978-985-06-2237-2.
5. Baya B., Achenbach C.J., Kone B. et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, no. 81, pp. 149-155. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.004.
6. Fatima S., Bhaskar A., Dwivedi V.P., Farrar J. Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 645485. doi:10.3389/fimmu.2021.645485.
7. Heemskerk D., Caws M., Marais B. et al. Tuberculosis in adults and children. London, Springer, 2015, 71 p. doi: 10.1007/978-3-319-19132-4. ISBN-13: 978-3-319-19131-7
8. Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A narrative review. *Front. Pediatr.*, 2019, vol. 7. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00350.
9. Park B.H., Fikrig S.M., Smithwick E.M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid. *Lancet*, 1968, no. 2 (7567), pp. 532-534. doi: 10.1016/s0140-6736(68)92406-9. PMID: 4175397.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Evelina Lesnik

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department, 165, MD-2004, Stefan cel Mare si Sfânt Bd., Chisinau, Republic of Moldova. Phone: +37369883302. Email: evelinalesnic@yahoo.com ORCID: 0000-0002-4259-0227

Sergey Ginda

Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Doctor of Medical Sciences, Head of Immunology and Allergology Department. 13, Konstantin Vyrnav St., Chisinau, Republic of Moldova. ORCID: 0000-0002-6458-4223

Поступила 12.06.2022

Submitted as of 12.06.2022



Случай сочетания аденокарциномы верхней доли левого легкого и хондромы диафрагмы

А. В. БАЖЕНОВ, Р. Б. БЕРДНИКОВ, Д. Н. ПИЛЬКЕВИЧ, И. Я. МОТУС,
А. С. БЕРДНИКОВА, И. И. БАДЫКОВ

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Клинический случай сочетания периферического рака легкого и экстраскелетной хондромы из диафрагмы, выявленных у пациента при компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной по поводу обследования после почечной колики. Рентгенологическая картина образований была совершенно различна, и данные процессы были сразу расценены как два патологических процесса.

Ключевые слова: хондрома диафрагмы, аденокарцинома легкого, редкие опухоли диафрагмы, экстраскелетные опухоли

Для цитирования: Баженов А. В., Бердников Р. Б., Пилькевич Д. Н., Мотус И. Я., Бердникова А. С., Бадиков И. И. Случай сочетания аденокарциномы верхней доли левого легкого и хондромы диафрагмы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 57-61. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-57-61>

A Clinical Case of Comorbid Adenocarcinoma of the Upper Lobe of the Left Lung and Chondroma of the Diaphragm

A. V. BAZHENOV, R. B. BERDNIKOV, D. N. PILKEVICH, I. YA. MOTUS,
A. S. BERDNIKOVA, I. I. BADYKOV

Ural Phthisiopulmonology Research Institute, the Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of comorbid peripheral lung cancer and extraskelletal chondroma of the diaphragm detected in the patient during chest computed tomography performed as a part of examination after renal colic. The X-ray signs of the masses were completely different, and those lesions were immediately identified as two different pathologies.

Key words: chondroma of the diaphragm, adenocarcinoma of the lung, rare tumors of the diaphragm, extraskelletal tumors

For citations: Bazhenov A. V., Berdnikov R. B., Pilkevich D. N., Motus I. Ya., Berdnikova A. S., Badykov I. I. A clinical case of comorbid adenocarcinoma of the upper lobe of the left lung and chondroma of the diaphragm. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 10, P. 57-61 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-57-61>

Для корреспонденции:

Баженов Александр Викторович
E-mail: Ai0803@mail.ru

Correspondence:

Aleksandr V. Bazhenov
Email: Ai0803@mail.ru

Хондрома – доброкачественное мезенхимальное образование, состоящее из хондроцитов, образующих хрящевую матрицу [5]. По локализации различают: костную хондрому или остеохондрому, а также хондрому мягких тканей. Данная патология является самой распространенной формой опухоли костей. Около 20-50% всех доброкачественных образований костной ткани составляют остеохондромы [13]. Наиболее часто данный тип опухоли располагается в коротких трубчатых костях [17], а также вокруг коленного и плечевого суставов [10]. Внекостная локализация является редкой формой. Описаны случаи хондромы мягких тканей кистей и стоп [11, 18], яичников [12], фаллопиевых труб [8], легких [16], щек [15], мягкого нёба [7], языка [14], гортани и околоносовой пазухи [4], околоушной железы [2], печени [6]. Хондрома диафрагмы встречается редко. Нами было найдено три сообщения с данной локализацией [1, 3, 9].

Клинический пример

Пациент М. (60 лет) считает себя больным с декабря 2018 г., когда был госпитализирован с приступом почечной колики, после купирования болевого синдрома проведено обследование. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) обнаружены периферическое образование верхней доли левого легкого и объемное образование диафрагмы слева. С предварительным диагнозом «периферический рак S₂ левого легкого, образование диафрагмы» направлен в легочно-хирургическое отделение. Из анамнеза: нарушение кровотока в бассейне средней мозговой артерии 2016 г., перелом наружной лодыжки правой голени в 2012 г., перелом внутренней лодыжки правой голени в 2015 г.

Лабораторные анализы на гепатиты В, С, ВИЧ, сифилис отрицательные. Курит в течение 30 лет. Работает водителем-дальнобойщиком в течение 39 лет.

Протокол КТ от января 2019 г.

Слева в S_{1-2} определяется мелкий фокус с бугристо-лучистыми контурами. Его размер $1,4 \times 1,3$ см, плотность $+30,0$ Н. Латерально от него определяются участок фиброза и два обызвествленных очага размером $0,3-0,4$ см, плотностью $+1\ 374,0$ Н.

Трахея и бронхи не сужены. Визуализируются несколько лимфоузлов паратрахеальной группы и аортального окна размером до $0,3-0,5$ см гомогенной структуры. Другие группы внутригрудных лимфатических узлов не прослеживаются. Слева в передних отделах диафрагмы (в грудной клетке и брюшной полости) определяется объемное образование $6,9 \times 6,2$ см с четкими контурами плотностью от $+21,0$ до $+89,0$ Н (глубки кальция). Синусы свободны. Легочный ствол и его ветви не расширены. Мягкие ткани и костные элементы грудной стенки не изменены. Костно-деструктивных изменений в грудном отделе позвоночника и поясничном отделе позвоночника нет. С декабря 2018 г. по январь 2019 г. динамики по данным КТ ОГК нет (рис. 1 А, Б).

Пациент был обсужден на легочно-хирургической консультации, где было принято решение о

выполнении верхней лобэктомии слева и удалении образования диафрагмы.

Оперативное вмешательство выполнено через боковую торакотомию в 6-м межреберье слева. Плевральная полость была свободна. Междолевая щель в заднем отделе между S_2 и S_6 не выражена. В S_{1-2} определяется образование до 2 см с характерным втяжением плевры. Сегменты удалены с помощью сшивающего аппарата. Препарат направлен на срочное гистологическое исследование, заключение – аденокарцинома. Операция расширена до верхней лобэктомии слева с лимфаденэктомией.

При дальнейшей ревизии установлено, что в переднем углу мышечной части диафрагмы определяется очень плотное бугристое образование белесоватого цвета размером 8×6 см.

Диафрагма вскрыта на протяжении 10 см от перикарда до крепления к реберному каркасу. Из мышечной части выделено, частично вылушено образование. На уровне прилегания образования к сальнику имеется уплотнение. Фрагмент сальника в этом месте также удален. Диафрагма ушита нерас-

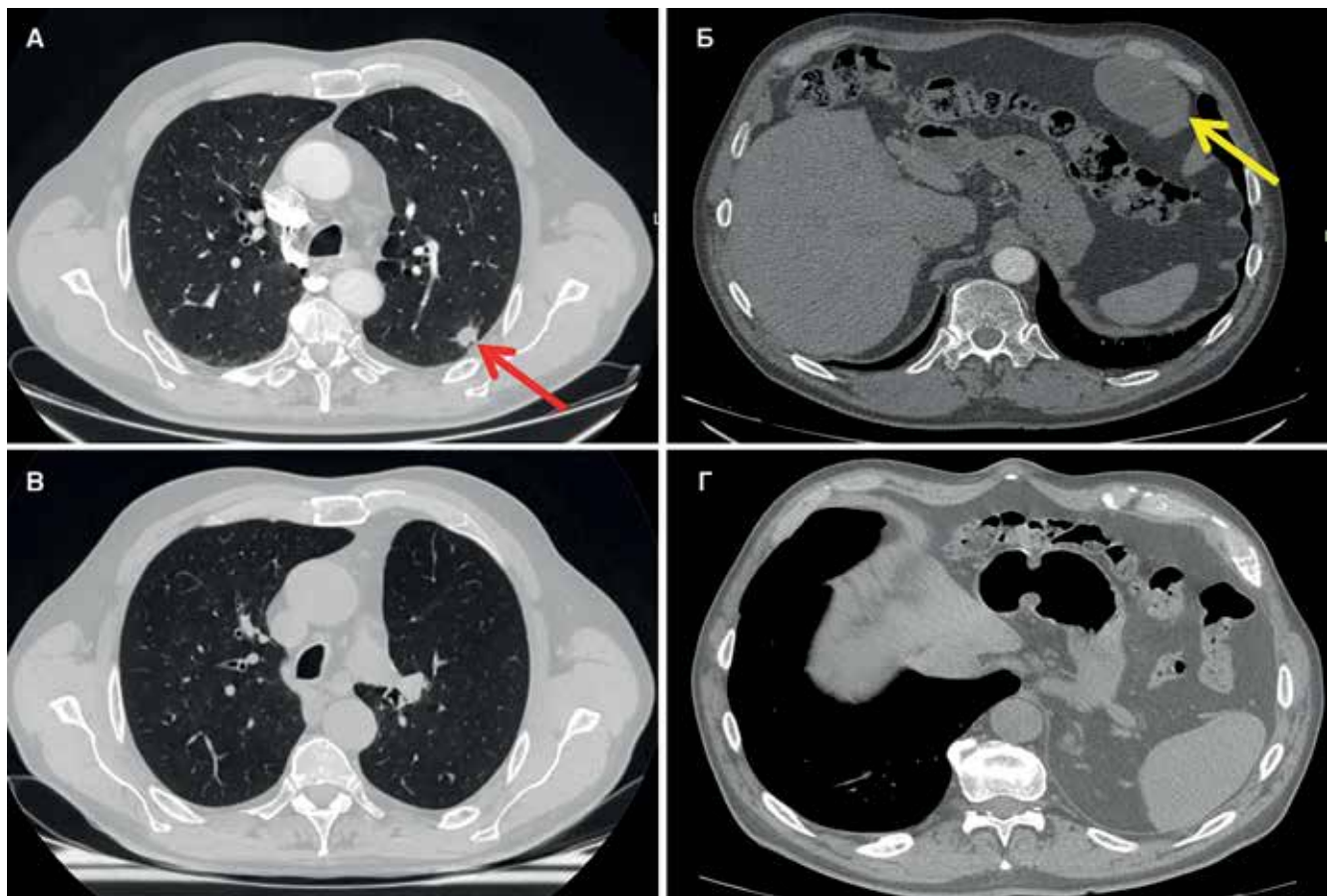


Рис. 1. Пациент М. КТ ОГК. До операции А – периферическое образование верхней доли левого легкого, Б – образование диафрагмы слева. Через 6 мес. после операции – В, Г. Нижняя доля левого легкого выполняет весь объем левого гемоторакса, образования диафрагмы не определяется

Fig. 1. Patient M. Chest CT. Before surgery А – A peripheral mass of the upper lobe of the left lung, Б – A mass in the diaphragm on the left. In 6 months after surgery – В, Г. The lower lobe of the left lung performs the entire volume of the left hemithorax, the mass of the diaphragm is not visualized

сасывающейся нитью в два ряда. Установлен дренаж до купола плевры, рана ушита послойно.

Гистологическое исследование

Образование диафрагмы. Опухоль размером $7 \times 5 \times 4$ см с хондронидной дифференцировкой и миксоидным матриксом. Хондроциты в опухоли расположены неравномерно – встречаются поля запустевания. Митозы в клетках отсутствуют. Выявлены участки некроза в опухолевой ткани (рис. 2 А, Б, В). По периферии узла имеются небольшие участки окостенения и тонкая коллагеновая капсула. Заключение: хондрома диафрагмы. Опухоль вылучена, окружавших ее тканей в препарате нет.

Клетчатка удаленного участка сальника – без существенных морфологических изменений.

Верхняя доля левого легкого – прислана в виде двух фрагментов.

Меньший фрагмент – субплевральный опухолевый узел размером до 2 см, построенный из кубических и низких цилиндрических клеток с гиперхромными ядрами, образующими на протяжении ацинарные структуры. Встречаются участки солидного роста (рис. 2 Г).

В большем фрагменте – респираторная ткань с интраальвеолярными скоплениями «макрофагов курильщика табака».

Линия пересечения бронха – без существенных изменений.

Удаленные бронхопульмональные лимфоузлы признаков метастатического поражения не имеют.

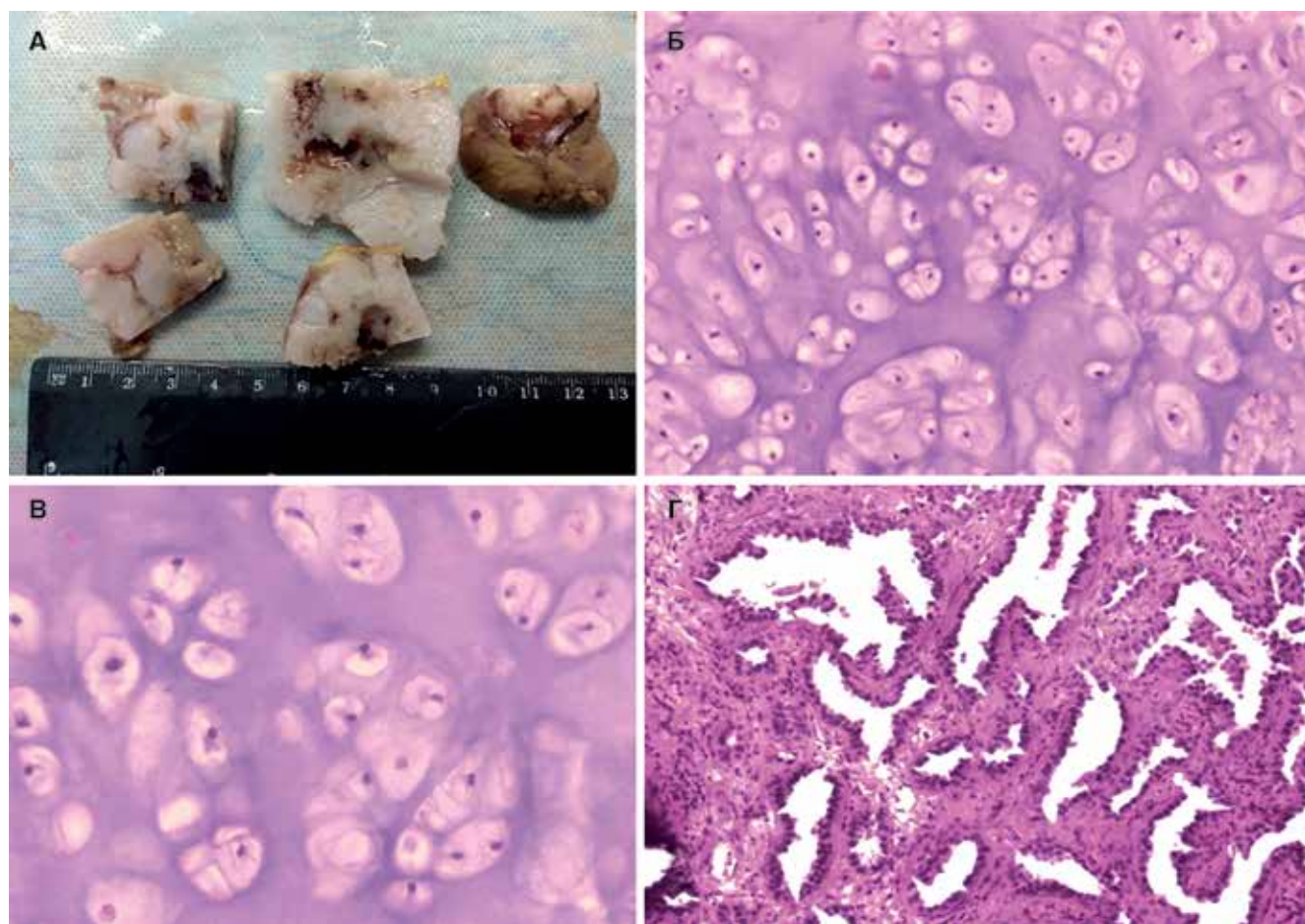


Рис. 2. Пациент М. Удаленные образования. Хондрома диафрагмы.

А – макроскопическая картина: фрагменты опухоли хрящевой плотности с участками слизееобразования и формирования кист;

Б, В – микроскопическая картина: гиалиновый хрящ с повышенным количеством клеток (гиперцеллюлярный) без признаков полиморфизма (окраска гематоксилин-эозин $\times 200$, $\times 400$);

Г – опухоль легкого: ацинарная аденокарцинома с участками стелющегося роста (окраска гематоксилин-эозин, $\times 200$)

Fig. 2. Patient M. The removed masses. The chondroma of the diaphragm

А – Gross appearance: tumor fragments of cartilaginous density with areas of mucus and cysts,

Б, В – Microscopic appearance: hyaline cartilage with an increased number of cells (hypercellular) without signs of polymorphism (stained with hematoxylin-eosin $\times 200$, $\times 400$),

Г – lung tumor: acinar adenocarcinoma with areas of lepidic growth (stained with hematoxylin-eosin, $\times 200$)

Заключение: периферический рак – умеренно-дифференцированная ацинарная аденокарцинома C₁₋₂ левого легкого, pTNM: T1b N0 M0. St IA2.

Послеоперационное течение гладкое, послеоперационный шов зажил первичным натяжением.

Через 6 мес. после выписки из стационара пациент чувствовал себя хорошо, жалоб не предъявлял, при КТ ОГК признаков прогрессирования опухолевого процесса или остаточной опухоли не выявлено (рис. 1 В, Г).

Заключение

Представлен редкий случай сочетания злокачественного и доброкачественного новообразо-

вания органов грудной клетки, которые были выявлены при КТ ОГК, выполненной в плане обследования пациента, поступившего в стационар по поводу почечной колики. Такое обследование позволило своевременно выявить такое жизнеугрожающее заболевание. как периферический рак – умеренно-дифференцированную ацинарную аденокарциному C₁₋₂ левого легкого в стадии T1b N0 M0. St IA2. Доброкачественная опухоль оказалась довольно распространенным заболеванием, но с редкой локализацией – хондромой диафрагмы. Обе опухоли были успешно удалены оперативным путем в ходе одного хирургического вмешательства.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Asahi Y., Kamiyama T., Nakanishi K., Yokoo H., Tahara M., Usui A., Funakoshi T., Sato M., Sasaki A., Matsuno Y., Taketomi A., Todo S. Chondroma of the diaphragm the mimicking a giant liver tumor with calcification: report of a case // *Surg Today*. – 2014. – Vol. 44, № 12. – P. 2361-2365. DOI: 10.1007/s00595-014-0949-6.
- Aslam M. B., Haqqani M. T. Extraskelatal chondroma of parotid gland // *Histopathology*. – 2006. – № 48. – P. 465-467. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02257.x.
- Clagett O. T., Johnson M. A. 3rd. Tumors of the diaphragm // *Am. J. Surg.* – 1949. – Vol. 78, № 4. – P. 526-530. DOI: 10.1016/0002-9610(49)90219-6.
- De Riu G., Meloni S. M., Gobbi R., Contini M., Tullio A. Soft-tissue chondroma of the masticatory space // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2007. – № 36. – P. 174-176. DOI: 10.1016/j.ijom.2006.07.006.
- Fletcher C. D. M., World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th. Lyon: IARC Press; 2013.
- Fried R. H., Wardzala A., Willson R. A., Sinanan M. N., Marchioro T. L., Haggitt R. Benign cartilaginous tumor (chondroma) of the liver // *Gastroenterol.* – 1992. – № 103. – P. 678-680. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90865-v.
- Gardner D. G., Paterson J. C. Chondroma or metaplastic chondrosis of soft palate // *Oral. Surg. Oral Med. Oral. Pathol.* – 1968. – № 26. – P. 601-604. DOI: 10.1016/0030-4220(68)90423-4.
- Han J. Y., Han H. S., Kim Y. B., Kim J. M., Chu Y. C. Extraskelatal chondroma of the fallopian tube // *J. Korean. Med. Sci.* – 2002. – № 17. – P. 276-278. DOI: 10.3346/jkms.2002.17.2.276.
- Itakura M., Shiraishi K., Kadosaka T., Matsuzaki S. Chondroma of the diaphragm – report of a case // *Endoscopy*. – 1990. – № 22. – p. 276-278. DOI: 10.1055/s-2007-1012870.
- Lee K. C., Davies A. M., Cassar-Pullicino V. N. Imaging the complicatins of osteochondromas // *Clin. Radiol.* – 2002. – № 57. – p. 18-28. DOI: 10.1053/crad.2001.0719.
- Mahia I. V., Lo'pez-Cedrun Cembranos J. L., Granado J. F., Franco F. L. Temporomandibular juxtaarticular chondroma: case report // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2007. – № 12. – P. 171-174.
- Martinez E. R., Moguel L. R., Narezo M. Q., Payan H. S. Primary chondroma of the ovary. Reportof a case // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 1983. – № 51. – P. 95-98.
- Mavrogenis A. F., Papagelopoulos P. J., Soucacos P. N. Skeletal osteochondromas revisited // *Orthopedics*. – 2008. Oct; 31 (10) [PubMed].
- Munro J. M., Singh M. P. Chondroma of the tongue. Report of a case and a consideration of the histogenesis of such lesions // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1990. – № 114. – P. 541-542.
- Onodera K., Xu H., Kimizuka S., Echigo S., Ooya K. Chondroma of the cheek: A case report // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2005. – № 34. – P. 924-926. DOI: 10.1016/j.ijom.2005.02.012.

REFERENCES

- Asahi Y., Kamiyama T., Nakanishi K., Yokoo H., Tahara M., Usui A., Funakoshi T., Sato M., Sasaki A., Matsuno Y., Taketomi A., Todo S. Chondroma of the diaphragm the mimicking a giant liver tumor with calcification: report of a case. *Surg. Today*, 2014, vol. 44, no. 12, pp. 2361-2365. doi: 10.1007/s00595-014-0949-6.
- Aslam M.B., Haqqani M.T. Extraskelatal chondroma of parotid gland. *Histopathology*, 2006, no. 48, pp. 465-467. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02257.x.
- Clagett O.T., Johnson M.A. 3rd. Tumors of the diaphragm. *Am. J. Surg.*, 1949, vol. 78, no. 4, pp. 526-530. doi: 10.1016/0002-9610(49)90219-6.
- De Riu G., Meloni S.M., Gobbi R., Contini M., Tullio A. Soft-tissue chondroma of the masticatory space. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 2007, no. 36, pp. 174-176. doi: 10.1016/j.ijom.2006.07.006.
- Fletcher C.D.M., World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th. Lyon, IARC Press, 2013.
- Fried R.H., Wardzala A., Willson R.A., Sinanan M.N., Marchioro T.L., Haggitt R. Benign cartilaginous tumor (chondroma) of the liver. *Gastroenterol.*, 1992, no. 103, pp. 678-680. doi: 10.1016/0016-5085(92)90865-v.
- Gardner D.G., Paterson J.C. Chondroma or metaplastic chondrosis of soft palate. *Oral. Surg. Oral Med. Oral. Pathol.*, 1968, no. 26, pp. 601-604. doi: 10.1016/0030-4220(68)90423-4.
- Han J.Y., Han H.S., Kim Y.B., Kim J.M., Chu Y.C. Extraskelatal chondroma of the fallopian tube. *J. Korean. Med. Sci.*, 2002, no. 17, pp. 276-278. doi: 10.3346/jkms.2002.17.2.276.
- Itakura M., Shiraishi K., Kadosaka T., Matsuzaki S. Chondroma of the diaphragm – report of a case. *Endoscopy*, 1990, no. 22, pp. 276-278. doi: 10.1055/s-2007-1012870.
- Lee K.C., Davies A.M., Cassar-Pullicino V.N. Imaging the complicatins of osteochondromas. *Clin. Radiol.*, 2002, no. 57, pp. 18-28. doi: 10.1053/crad.2001.0719.
- Mahia I.V., Lo'pez-Cedrun Cembranos J.L., Granado J.F., Franco F.L. Temporomandibular juxtaarticular chondroma: case report. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.*, 2007, no. 12, pp. 171-174.
- Martinez E.R., Moguel L.R., Narezo M.Q., Payan H.S. Primary chondroma of the ovary. Reportof a case. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 1983, no. 51, pp. 95-98.
- Mavrogenis A.F., Papagelopoulos P.J., Soucacos P.N. Skeletal osteochondromas revisited. *Orthopedics*, 2008, Oct. 31 (10) [PubMed].
- Munro J.M., Singh M.P. Chondroma of the tongue. Report of a case and a consideration of the histogenesis of such lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1990, no. 114, pp. 541-542.
- Onodera K., Xu H., Kimizuka S., Echigo S., Ooya K. Chondroma of the cheek: A case report. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 2005, no. 34, pp. 924-926. doi: 10.1016/j.ijom.2005.02.012.

16. Pastor E., Andreu A., Llombart M., Chiner E. Pneumonia as a presentation of an endobronchial chondroma // *An. Med. Interna.* – 2004. – № 21. – P. 565-566. DOI: 10.4321/s0212-71992004001100011.
17. Patel A., Munthali L., Bodi I. Giant cystic intracranial chondroma of the falx with review of literature // *Neuropathology.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 315-317. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2008.00957.x.
18. Rosai J. ed: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* China: Mosby 2004: 2158.
16. Pastor E., Andreu A., Llombart M., Chiner E. Pneumonia as a presentation of an endobronchial chondroma. *An. Med. Interna.*, 2004, no. 21, pp. 565-566. doi: 10.4321/s0212-71992004001100011.
17. Patel A., Munthali L., Bodi I. Giant cystic intracranial chondroma of the falx with review of literature. *Neuropathology*, 2009, vol. 29, no. 3, pp. 315-317. doi: 10.1111/j.1440-1789.2008.00957.x.
18. Rosai J. ed: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* China. Mosby 2004, 2158.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
620039, Свердловская область, г. Екатеринбург,
ул. XXII партсъезда, д. 50.

Баженов Александр Викторович

кандидат медицинских наук, торакальный хирург.

Тел.: +7 (343) 333-44-38.

E-mail: Ai0803@mail.ru

Бердников Роман Борисович

кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом.

Тел.: +7 (343) 333-44-46.

E-mail: rberdnikov@yandex.ru

Пилькевич Дмитрий Николаевич

кандидат медицинских наук, торакальный хирург, онколог.

Тел.: +7 (343) 333-44-38.

E-mail: dpilkevich@yandex.ru

Мотус Игорь Яковлевич

доктор медицинских наук, торакальный хирург, онколог.

Тел.: +7 (343) 333-44-38.

E-mail: igormotus@yandex.ru

Бердникова Анна Сергеевна

врач-рентгенолог.

Тел.: +7 (343) 333-44-69.

E-mail: anna_malceva@list.ru

Бадыков Ильнар Ильшатович

торакальный хирург.

Тел.: +7 (343) 333-44-38.

E-mail: badykov.ilnar@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
the Branch of National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
50, XXII Parts"ezda St.,
Yekaterinburg,
Sverdlovsk Region, 620039.

Aleksandr V. Bazhenov

Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon.

Phone: +7 (343) 333-44-38.

Email: Ai0803@mail.ru

Roman B. Berdnikov

Candidate of Medical Sciences, Morbid Anatomist.

Phone: +7 (343) 333-44-46.

Email: rberdnikov@yandex.ru

Dmitry N. Pilkevich

Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon, Oncologist.

Phone: +7 (343) 333-44-38.

Email: dpilkevich@yandex.ru

Igor Ya. Motus

Doctor of Medical Sciences, Thoracic Surgeon, Oncologist.

Phone: +7 (343) 333-44-38.

Email: igormotus@yandex.ru

Anna S. Berdnikova

X-Ray Doctor.

Phone: +7 (343) 333-44-69.

Email: anna_malceva@list.ru

Ilmar I. Badykov

Thoracic Surgeon.

Phone: +7 (343) 333-44-38.

Email: badykov.ilnar@yandex.ru

Поступила 6.06.2022

Submitted as of 6.06.2022

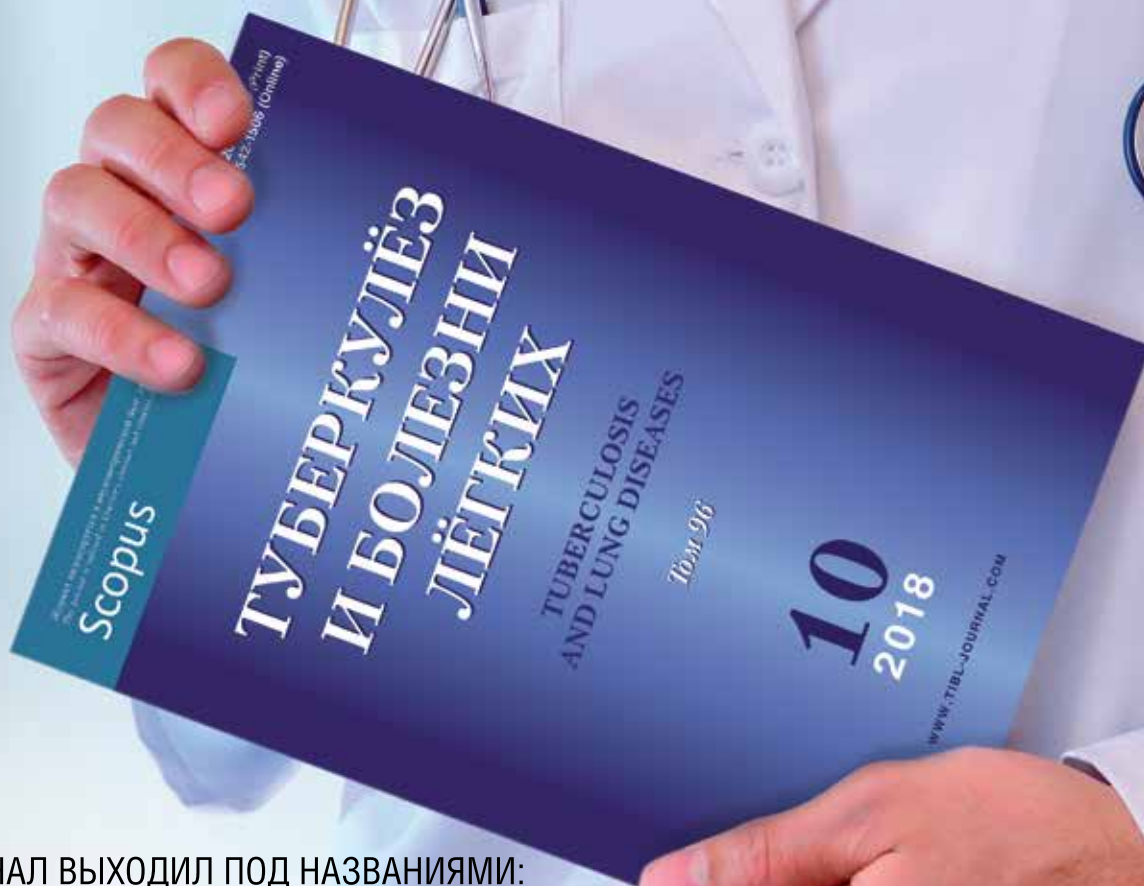
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

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

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

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

ИММУНО-БИТ

ДИАГНОСТИКА И КОНТРОЛЬ
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА
ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ



ОЦЕНКА УРОВНЯ ДНК TREC И KREC У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА –

ОБОСНОВАННЫЙ И ПЕРСПЕКТИВНЫЙ
МЕТОД КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО
ИММУНИТЕТА, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛИТ
ЛУЧШЕ КОНТРОЛИРОВАТЬ БОЛЕЗНЬ
И ПРЕДУПРЕЖДАТЬ ВОЗМОЖНЫЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ.¹

1. Корсунский И.А., Кудлай Д.А. Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;2:19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-19-24

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама



Generium

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл.,
Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 273
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

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

ЛП-002281-221013



Реклама

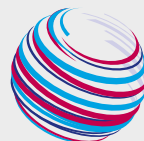
The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедыквилина 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

