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 102

1

2024

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru

Диаскинтест®

РУ №ЛСР-006435/08

- Кожные тесты на основе антигенов МБТ признаны ВОЗ новой группой диагностических тестов на туберкулез [1]
- Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции [2]
- Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет [3]
- Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией [4]

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. Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию. Женева: ВОЗ; 2022. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022) | 2. Слогоцкая 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. – N 1. – С.99-103. | 3. 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). | 4. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С.10–15.

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

Реклама

ИММУНО-БИТ

ЗНАТЬ, чтобы СПАСАТЬ

КАК МИНИМУМ **750 000 ЧЕЛОВЕК** В МИРЕ СТРАДАЮТ ОТ ПИДС, И **90%** ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ [1]

АБВ тест

Производитель:
ООО «АБВ-тест», 121205, Москва г, Сколково Инновационного Центра тер, Нобеля ул., дом № 7, этаж 2 Часть Помещ. 51

Generium

По вопросам качества обращаться:
тел. : + 7 (49243) 72-5-20,
+ 7 (49243) 72-5-14
e-mail: generium@generium.ru

1. Abolhassani H., Azizi H. et al. (2020) Global systematic review of primary immunodeficiency registries. Expert Review of Clinical Immunology. 16:7, 717-732. (Аболхассани Х., Азизи Х. и др. (2020) Глобальный систематический обзор регистров первичного иммунодефицита. Эксперт Ревью оф Клиникал Иммунолоджи. 16: 7, 717-732.)

РУ РЗН № 2021/15873 от 29.11.2021.

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

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 102

1

2024

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

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, 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, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

ООО «МЕДИЦИНСКИЕ ЗНАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ»

NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION RUSSIAN PHTHISIOLOGISTS' SOCIETY

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 102

1

2024

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

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

Dmitry A. KUDLAY
Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Pharmacology Department of Pharmacy Institute I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State 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, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 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,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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
Corresponding Member of RAS, 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

MEDICAL KNOWLEDGE AND TECHNOLOGIES LLC

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

Научно-практический рецензируемый журнал **«Туберкулёз и болезни лёгких»**
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 102, № 1, 2024

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС77-84992 от 28 марта 2023 г.
Периодичность – 6 раз в год
Тираж – 500 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

Научные редакторы
к.б.н. Д. В. Вахрушева,
к.м.н. О. О. Винокурова,
к.м.н. Е. И. Кулабухова

Зав. редакцией
Т. С. Радина
E-mail: tbl2015@yandex.ru

Издатель: ООО «Медицинские знания и технологии»
E-mail: event@mzit.org

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова
E-mail: berdnikova@mzit.org

Редактор, корректор
К. Ю. Федоренко

Оригинал-макет, компьютерная верстка
В. В. Былкова

Служба рекламы
Е. О. Алешин
E-mail: aleshin@mzit.org

Типография: «Парадиз»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 47
Подписано в печать: 29 февраля 2024 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru
Тел.: +7 (495) 212 15 35

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 «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ» 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 102, no. 1, 2024

Registration Certificate PI no. FS77-84992 as of March 28, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.
Publication frequency – 6 issues per year
Run: 500 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 Editors
D. V. Vakhrusheva, Candidate of Biological Sciences
O. O. Vinokurova, Candidate of Medical Sciences
E. I. Kulabuhova, Candidate of Medical Sciences

Managing Editor
T. S. Radina
Email: tbl2015@yandex.ru

Publisher: Medical Knowledge and Technologies LLC
Email: event@mzit.org

Publication Manager
Yu. B. Berdnikova
Email: berdnikova@mzit.org

Editor, corrector
K. Yu. Fedorenko

Layout and Computer Design
V. V. Bylkova

Advertisement Service
E. O. Aleshin
Email: aleshin@mzit.org

Printed by Paradise Printing Office
47, Leningradsky Ave., Moscow, 125167
Signed to print: February 29, 2024

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru
Phone: +7 (495) 212 15 35

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Прогнозная модель течения ВИЧ-инфекции
Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Кочарян К.А., Перегудова А.Б., Ловачева О.В., Самойлова А.Г. 6

Распространенность внутрибольничных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом, впервые выявленным или рецидивом: данные Московского городского регистра (многоцентровое исследование)
Плоткин Д.В., Титомер А.И., Лобастов К.В., Решетников М.Н., Синицын М.В., Мальцев Р.В., Демченков Н.О., Абдурахманов А.М., Стерликов С.А., Богородская Е.М. 12

Анализ заболеваемости туберкулезом сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области за 2003-2022 гг.
Тимофеев Р.М., Марченко А.Н., Пирогова Н.Д., Калашников А.А. 20

Некоторые аспекты участия карбоксипептидазы А3 тучных клеток в патогенезе COVID-19
Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Алексеева Н.Г., Шишкина В.В., Савушкина И.А., Первеева И.М., Дробышева В.Р. 26

Оценка безопасности 9- и 6-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь
Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М. 34

Частота и структура лекарственной устойчивости M.tuberculosis при туберкулезе легких и внелегочной локализации
Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Галкин В.Б. 40

Совершенствование организационных мероприятий по выявлению и диагностике туберкулезной инфекции и туберкулеза у подростков в Республике Казахстан
Ералиева Л.Т., Серикбаева К.С., Ракишева А.С., Бекбенбетова З.С., Приходченко О.Г. 46

Сравнительная характеристика туберкулеза и микобактериозов в двух субъектах Российской Федерации: Республике Марий Эл и Владимирской области
Белобородова Е.Н., Зимина В.Н., Кулабухова Е.И., Кузнецова Т.А., Фесенко О.В. 52

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сложности диагностики узловой лимфоидной гиперплазии легкого
Лагкуева И.Д., Близнюков О.П., Черниченко Н.В., Джигкаева М.М., Мурзин Я.Ю. 59

Субтотальный тромбоз ствола левой легочной артерии как осложнение COVID-19: клинический случай
Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Кореневская И.В. 66

ОБЗОР

Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции
Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Абрамченко А.В., Романова М.И., Васильева И.А. 72

Применение ингаляционных антибиотиков как одна из мер борьбы с резистентностью бактерий (на примере кистозного фиброза)
Тахтамышева А.В. 82

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

A Predictive Model of the HIV Infection Course
Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Kocharyan K.A., Peregudova A.B., Lovacheva O.V., Samoylova A.G. 6

Prevalence of Nosocomial Venous Thromboembolic Complications in New Tuberculosis Patients and Relapses: Data from the Moscow City Registry (A Multicenter Study)
Plotkin D.V., Titomer A.I., Lobastov K.V., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V., Maltsev R.V., Demchenkov N.O., Abdurakhmanov A.M., Sterlikov S.A., Bogorodskaya E.M. 12

Analysis of Tuberculosis Incidence among Employees of Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region in 2003-2022
Timofeev R.M., Marchenko A.N., Pirogova N.D., Kalashnikov A.A. 20

Certain Aspects of Mast Cell Carboxypeptidase A3 Involvement in the Pathogenesis of COVID-19
Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Alekseeva N.G., Shishkina V.V., Savushkina I.A., Perveeva I.M., Drobysheva V.R. 26

Evaluation of Safety of 9- and 6-Week Treatment Regimens in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus
Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Skryagina E.M. 34

Frequency and Structure of Drug Resistance of *M. tuberculosis* in Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis
Yablonskiy P.K., Vishnevskiy B.I., Solovieva N.S., Galkin V.B. 40

Improvement of Organizational Measures for Detection and Diagnosing of Tuberculous Infection and Tuberculosis in Adolescents in the Republic of Kazakhstan
Eralieva L.T., Serikbaeva K.S., Rakisheva A.S., Bekbenbetova Z.S., Prikhodchenko O.G. 46

Comparative Characteristics of Tuberculosis and Mycobacteriosis in Two Regions of the Russian Federation: Mari El Republic and Vladimir Region
Beloborodova E.N., Zimina V.N., Kulabukhova E.I., Kuznetsova T.A., Fesenko O.V. 52

CLINICAL OBSERVATIONS

Difficulties in Diagnosing Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia
Lagkueva I.D., Bliznyukov O.P., Chernichenko N.V., Dzhigkaeva M.M., Murzin Ya.Yu. 59

Subtotal Thrombosis of the Left Pulmonary Artery Trunk as a Complication of COVID-19: a Clinical Case
Kalenchits T.I., Kabak S.L., Korenevskaya I.V. 66

REVIEW

Strategy of the Host-Directed Therapy for Tuberculosis: the Importance of Interferon-Gamma in the Pathogenesis and Therapy of Tuberculosis Infection
Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Vasilyeva I.A. 72

Treatment with Inhaled Antibiotics as One of the Measures to Combat Bacterial Resistance (Cystic Fibrosis is Used as an Example)
Takhtamysheva A.V. 82

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 1, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.98:578.828:57.03
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-6-11

Прогнозная модель течения ВИЧ-инфекции

Е.И. ВЕСЕЛОВА, Г.Д. КАМИНСКИЙ, К.А. КОЧАРЯН, А.Б. ПЕРЕГУДОВА, О.В. ЛОВАЧЕВА, А.Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Течение ВИЧ-инфекции зависит от глубины подавления ВИЧ при АРТ.

Цель исследования: оценить возможность использования трех факторов: вирусной нагрузки (ВЛ), резервуара ВИЧ и *CD8* Т-лимфоцитов перед началом АРТ для оценки будущего уровня «остаточной» виремии и разработки прогностической модели.

Материалы и методы. В исследование включены 74 «наивных» пациента с ВИЧ-инфекцией. Резервуар ВИЧ, *VL* и *CD4*, *CD8* Т-лимфоциты исследовались до начала АРТ, затем каждые 6 месяцев. Период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. Был использован дискриминантный анализ.

Результаты. После 12 месяцев АРТ у 69/74 (93,2%) пациентов наблюдалась неопределяемая ВН, из них у 14 была «остаточная» виремия (ОВ), а у 55 вирус не был обнаружен. Вероятность наличия ОВ после 12 месяцев АРТ оценивалась сначала по одному фактору – ВН до АРТ, затем по трем факторам – ВН, резервуар ВИЧ (ДНК ВИЧ), *CD8* Т-лимфоциты до АРТ. Формула прогностической модели была создана с использованием трех факторов D = -5,288-0,001 CD8+1,342VL+0,08ДНК ВИЧ. При дискриминантной функции D>0,065 установлена высокая вероятность наличия ОВ после 12 месяцев АРТ. Этот прогноз должен учитываться при выборе схемы АРТ, обеспечивая максимальную оптимизацию.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусная нагрузка, резервуар ВИЧ (ДНК ВИЧ), *CD8* Т-лимфоциты, прогноз «остаточной» виремии, АРТ.

Для цитирования: Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Кочарян К.А., Перегудова А.Б., Ловачева О.В., Самойлова А.Г. Прогнозная модель течения ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 6–11. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-6-11

A Predictive Model of the HIV Infection Course

E.I. VESELOVA, G.D. KAMINSKIY, K.A. KOCHARYAN, A.B. PEREGUDOVA, O.V. LOVACHEVA, A.G. SAMOYLOVA

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

ABSTRACT

The course of HIV infection depends on the degree of HIV suppression during ART.

The objective: to evaluate feasibility of using three factors: viral load (VL), HIV reservoir and CD8 T cells before ART initiation to estimate future levels of “residual” viremia and develop a predictive model.

Subjects and Methods. 74 naive patients with HIV infection were enrolled in the study. The HIV reservoir, VL and CD4, CD8 counts were tested before ART initiation and then every 6 months. The patients were followed up for 12 months. Discriminant analysis was used.

Results. After 12 months of ART, 69/74 (93.2%) patients had undetectable VL including 14 patients with residual viremia (RV) and 55 in whom no virus was detected. The probability of persisting RV after 12 months of ART was assessed first by one factor – VL prior to ART, after that by three factors – VL, HIV reservoir (HIV DNA), CD8 count prior to ART. A predictive model formula was generated using those factors: D = -5.288-0.001 CD8+1.342VL+0.08 HIV DNA. With discriminant function D>0.065, the patient has a high probability of RV after 12 months of ART; with D ≤0.065, the probability of RV is low. This prognosis should be taken into account when choosing an ART regimen ensuring its maximum optimization.

Key words: HIV infection, viral load, HIV reservoir (HIV DNA), CD8 T lymphocytes, prognosis of residual viremia, ART.

For citation: Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Kocharyan K.A., Peregudova A.B., Lovacheva O.V., Samoylova A.G. A predictive model of the HIV infection course. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 6–11. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-6-11

Для корреспонденции:
Веселова Елена Игоревна
E-mail: drveselovae@mail.ru

Correspondence:
Elena I. Veselova
Email: drveselovae@mail.ru

Введение

Традиционно пациент с ВИЧ-инфекцией начинает лечение по стандартным схемам терапии (в абсолютном большинстве случаев терапия 1-ой линии), по ней определяется клиническая, иммунологическая и вирусологическая эффективность лечения. Вирусологическая эффективность (снижение уровня РНК ВИЧ ниже 50 копий/мл) оценивается через 6 месяцев терапии [2].

На момент выявления ВИЧ-инфекции уровень вирусной нагрузки (ВН) может иметь значительные колебания у пациентов с одинаковыми стадиями заболевания и сходными клиническими проявлениями [3]. После начала лечения ВН в большинстве случаев быстро снижается и к концу 12 месяцев терапии обычно достигает неопределяемого уровня (РНК ВИЧ менее 50 копий/мл) [2]. «Остаточной» виремией (ОВ) (колебаниями РНК ВИЧ ниже неопределяемого уровня) обычно пренебрегают [5, 13]. Тем не менее, ОВ является фактором риска вирусологической неудачи лечения (ВНЛ): пациенты с ОВ имеют большую вероятность развития низкоуровневой виремии (повышение уровня ВН до 1000 копий/мл), которая, как правило, приводит к ВНЛ [8].

По данным ранее проведенных исследований, «остаточная» виремия положительно коррелирует с уровнем ВН и размером резервуара ВИЧ до начала антиретровирусной терапии (АРТ) [1, 5, 11, 12]. Наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией, у которых отмечается стойко низкий уровень ВН в отсутствие АРТ («элитные контроллеры»), продемонстрировало, что *CD8* Т-лимфоциты позволяют контролировать репликацию ВИЧ и обеспечивать низкий уровень ВН за счет собственного цитотоксического иммунитета [10]. Течение ВИЧ-инфекции зависит от глубины подавления ВИЧ [15]. В связи с этим необходима разработка инструментов, позволяющих уже на этапе начала клинического наблюдения пациента определить степень сложности течения заболевания и прогнозировать возможную вирусологическую неэффективность АРТ.

Цель исследования

Оценить возможность использования трех показателей: уровень ВН, размер резервуара ВИЧ и количество *CD8* Т-лимфоцитов до начала АРТ для оценки будущего уровня «остаточной» виремии, разработать прогнозную модель.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные 74 пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, вне зависимости от стадии заболевания и наличия/отсутствия оппортунистических инфекций. Из них 48 (64,9%) пациентов были со своевременно выявленной ВИЧ-инфекцией (*CD4* ⩾350 кл/мкл), 26 (35,1%) – с несвоевременно выявленной ВИЧ-инфекцией (*CD4* <350 кл/мкл). Демографические и основные лабораторные характеристики приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Основные демографические, вирусологические и иммунологические характеристики пациентов до начала АРТ**

Table 1. **Basic demographic, virological and immunological characteristics of patients before ART initiation**

Характеристики *n*=74	Показатель
Пол	М – 52, Ж – 22
Средний возраст (лет)	35,3±8,9
Среднее количество *CD4*, кл/мкл	499,4 ± 288,1
Среднее количество *CD8*, кл/мкл	1349,8± 772,4
Средний размер резервуара (ДНК ВИЧ), *log10* копий/10^6МПК	2,31 ± 0,17
Средний уровень ВН, *log10* копий/мл	4,64 ± 0,91

После определения выше представленных характеристик пациенты начинали лечение по одной из следующих схем:

- ингибитор интегразы – долутегравир и нуклеозидная основа, состоящая из тенофовира и эмтрицитабина (через 24 недели лечения на фоне достижения неопределяемого уровня ВН и при количестве *CD4*+ Т-лимфоцитов более 350 кл/мкл пациенты переводились на схему из двух препаратов – долутегравир, эмтрицитабин) (*n*=20);
- ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы 2 поколения – рилпивирин и нуклеозидная основа, состоящая из эмтрицитабина и тенофовира (*n*=20);
- ингибитор интегразы (ралтегравир), ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы 2 поколения (этравирин), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ламивудин) (*n*=11);
- ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы эфавиренз (ННИОТ 1 поколения)/ингибиторы протеазы (дарунавир, бустированный ритонавиром либо лопинавир, бустированный ритонавиром)/ингибитор интегразы долутегравир и «нуклеозидная основа» тенофивир, ламивудин (*n*=23).

Контрольные исследования резервуара ВИЧ, ВН и иммунного статуса проводили до и через 6, 12 месяцев АРТ. Для выявления и количественного определения РНК ВИЧ в сыворотке (плазме) крови использовался набор реагентов «РеалБест РНК ВИЧ количественный» (АО «ВекторБест», Россия). Для определения количества субпопуляций Т-лим-

фоцитов использовался МалтиТест ИМК Набор четырехцветных реагентов с пробирками Трукаунт *(MULTIT IMK KIT+TRU) (CD3/8/45/4MULT.TRU)* («Becton Dickinson», США). Исследование проводили на проточном цитофлюориметре «FACS Canto II Becton Dickinson», США. Для определения размера резервуара ВИЧ (ДНК ВИЧ) образцы цельной крови больных забирали в вакуумные пробирки типа «Vacuette» (с EDTA), центрифугировали (2000 об/мин, 20 минут), затем отбирали 0,25 мл лейкоцитарного кольца, располагающегося между плазмой и эритроцитами, которое затем дважды отмывали реагентом для предобработки цельной периферической крови «Гемолитик» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Полученный осадок клеток использовали для экстракции ДНК при помощи набора реагентов Рибо-преп (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Результаты исследования

У пациентов через 12 месяцев АРТ средний уровень ВН снизился и составил 0,81 ± 1,01 *log10* копий/мл. Лишь 5 (6,7%) пациентов имели определяемую ВН (колебания РНК ВИЧ от 1,78 до 2,45 *log10* копий/мл); 69/74 (93,2%) пациентов имели неопределяемую ВН: куда входили 14/74 (18,9%) пациентов с наличием ОВ (ОВ+) и 55/74 (74,3%), у которых вирус не детектировался (ОВ-). ВН на старте АРТ коррелировала с ВН через 12 месяцев терапии (Rxy=0,441, p =0,017).

С учетом выявленной закономерности был проведен дискриминантный анализ, в который включили лишь пациентов с неопределяемой ВН (*n*=69), в качестве зависимой переменной был взят уровень ОВ через 12 месяцев АРТ. В качестве независимой переменной был взят уровень их ВН до начала лечения. Пациенты с неопределяемой ВН через 12 АРТ были распределены в зависимости от наличия или отсутствия у них ОВ, это группа ОВ+ и группа ОВ-.

По результатам анализа значимых различий между средними значениями дискриминантной функции в группе ОВ+ и в группе ОВ- через 12 месяцев АРТ выявлено не было (табл. 2). Точность прогноза составила 55,4%, это не позволяет использовать показатель как единственный предиктор ОВ.

Таблица 2. **Значение и значимость Лямбды Уилкса при включении в анализ ВН до начала АРТ**

Table 2. **The meaning and significance of Wilks' Lambda when VL before ART initiation is included in the analysis**

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степени свободы	Значимость
1	0,892	2,106	1	0,147

Для повышения точности модели в анализ риска ОВ нами были включены еще два показателя, то есть всего три: ВН, резервуара ВИЧ и содержание *CD8* Т-лимфоцитов в крови до начала АРТ. Преимущества определения размера резервуара ВИЧ по сравнению с ВН состоят в том, что данный показатель эффективен у пациентов, ранее не получавших АРТ. Сам факт значительного уровня ВН еще не говорит о том, что у пациента будут проблемы с лечением. ВН может быть эффективно подавлена после восстановления соотношения между вирусом и Т-лимфоцитами в связи с формированием дополнительного собственного цитотоксического иммунного ответа на ВИЧ, который обусловлен *CD8* лимфоцитами [10].

Повторно проведен дискриминантный анализ. В качестве зависимой переменной была взята ОВ через 12 месяцев терапии. В качестве независимых переменных были взяты ВН, резервуар ВИЧ (ДНК ВИЧ), содержание *CD8* Т-лимфоцитов до начала АРТ. Выявлены значимые различия между средними значениями дискриминантной функции в группе ОВ+ и в группе ОВ- (табл. 3).

Таблица 3. **Значение и значимость Лямбды Уилкса при включении в анализ ВН, резервуара ВИЧ, CD8 Т-лимфоцитов до начала АРТ**

Table 3. **The meaning and significance of Wilks' Lambda when VL, HIV reservoir, and CD8 count prior to ART start are included in the analysis**

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степени свободы	Значимость
1	0,720	8,360	3	0,039

Наличие ОВ было положительно связано с уровнем ВН и резервуаром ВИЧ, отрицательно связано с количеством *CD8* Т-лимфоцитов (табл. 4). С увеличением резервуара ВИЧ и уровня ВН до начала АРТ повышалась частота сохранения ОВ через 12 месяцев АРТ, при этом увеличение количества *CD8* Т-лимфоцитов до начала АРТ способствовало снижению частоты ОВ к 12 месяцам лечения. Эти взаимосвязи обеспечиваются влиянием ВИЧ, охарактеризованным показателями ВН и резервуаром ВИЧ на течение

Таблица 4. **Корреляции между факторным признаком (ОВ+) и включенными в анализ показателями**

Table 4. **Correlations between the factor parameters (RV+) and parameters included in the analysis**

Показатели до АРТ	Коэффициенты*
ВН log10	0,836
ДНК ВИЧ log10	0,543
СД8	-0,267

*Примечание: * – корреляция между предикторами и дискриминантной функцией: отражена сила связи дискриминантных переменных со стандартизованными значениями дискриминантной функции*
*Note: * – correlation between predictors and discriminant function: the strength of the connection between discriminant variables and standardized values of the discriminant function is reflected*

продуктивной инфекции, тогда как большее количество цитотоксических *CD8* Т-лимфоцитов позволяет осуществлять за счет формирования собственного иммунитета более эффективный контроль за ВИЧ [6].

По результатам анализа были определены нестандартизированные (канонические) коэффициенты дискриминантной функции (табл. 5), которые представляют собой множители при заданных значениях включенных в анализ независимых переменных, входящих в дискриминантную функцию.

Таблица 5. **Коэффициенты канонической дискриминантной функции**

Table 5. **Coefficients of the classical discriminant function**

Показатели до АРТ	Коэффициенты
ВН *log10*	1,342
ДНК ВИЧ *log10*	0,080
СД8	-0,001
(Константа)	-5,288

На основе этих коэффициентов была построена дискриминантная модель в виде формулы (1):

$$D = -5{,}288-0{,}001x+1{,}342y+0{,}08z \quad (1)$$

где x – количество CD8 Т-лимфоцитов в крови (кл/мкл),
y – уровень ВН, log10 копий/мл,
z – резервуар ВИЧ, копий ДНК/10^6 МПК.
Точность модели 79,3%.

При замене x,y, z на конкретные переменные формула имеет вид:

D = -5,288-0,001CD8+1,342ВН+0,08ДНК ВИЧ

D = 0,065

Результаты дискриминантного анализа показывают, что ВН до начала АРТ входит в прогнозную модель течения ВИЧ-инфекции и может определять вероятность наличия ОВ, но только в комбинации с резервуаром ВИЧ и количеством *CD8* Т-лимфоцитов.

Формула прогнозной модели течения ВИЧ-инфекции применяется следующим образом. Пациентам, ранее не получавшим АРТ, до начала лечения проводится определение ВН, резервуара ВИЧ, количества *CD8* Т-лимфоцитов. Полученные результаты подставляются в формулу прогнозной модели: D = -5,288-0,001CD8+1,342ВН+0,08ДНК ВИЧ. В случае, если значение дискриминантной функции будет D>0,065, то пациент имеет высокую вероятность ОВ через 12 месяцев АРТ. Если значение дискриминантной функции D ⩽0,065 – у пациента вероятность ОВ невысока.

В соответствии с ранее проведенными исследованиями пациентам с высокой вероятностью ОВ не рекомендовано назначение следующих схем АРТ:

- на основе ингибиторов протеазы;
- с невысоким индексом подавления ВН (менее *5 lg10* копий/мл), например, схемы на основе рилпивирина, элсульфавирина;
- с низким генетическим барьером к развитию лекарственной устойчивости ВИЧ, например, схемы на основе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы I поколения (если все-таки планируется назначение этой схемы, необходимо осуществлять мониторинг резистентности возбудителя) [1, 6, 7, 9, 11].

Пациентам с высокой вероятностью ОВ рекомендованы схемы АРТ на основе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы II поколения и ингибиторов интегразы.

В случае невысокой вероятности ОВ пациенту могут быть применены схемы на основе любых препаратов из классов ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы, ингибиторов интегразы с учетом уровня ВН до начала лечения (терапия комбинированным препаратом на основе рилпивирина возможна только в случае уровня ВН менее 100 000 копий/мл (*5 log10* копий/мл)) [9].

Поскольку резервуар ВИЧ быстро снижается в первые 6 месяцев АРТ, пациентам с высокой вероятностью ОВ может потребоваться контрольное исследование резервуара ВИЧ после этого срока для повторной оценки вероятности ОВ. Если при повторной оценке риск ОВ изменится на «невысокий», то возможен пересмотр схемы лечения, если сохранится как «высокий», то схему лечения надо продолжать.

Заключение

Прогноз течения ВИЧ-инфекции связан с глубиной подавления ВН. До начала АРТ у пациентов с одинаковым сроком инфицирования ВИЧ и одинаковой стадией ВИЧ-инфекции уровень ВН колеблется в широком диапазоне. Формула прогнозной модели остаточной ВН через 12 месяцев АРТ на основе трех показателей ВН, резервуар ВИЧ (ДНК ВИЧ), количества *CD8* Т-лимфоциты до начала АРТ позволяет оценить ее, в том числе и в динамике, что обеспечивает максимально оптимизированный подбор схемы противовирусной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Е.И. Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в организме больного: дис. … канд. мед. наук. Новосибирский государственный медицинский университет. 2022. URL: https://search.rsl.ru/ru/record/01011493820?ysclid=ls99zwnxdn864169405 [Дата обращения 10 октября 2023г.]

2. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 79/1, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1 [Дата обращения 01 октября 2023г.]

3. Селимова Л.М., Серебровская Л.В., Иванова Л.А., Кравченко А.В., Буравцова Е.В. Показатели CD4-клеток и вирусной нагрузки у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 31-34.

4. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., Shafer R.W. HIV-1 drug resistance and resistance testing // Infect Genet Evol. – 2016. – № 46. – P. 292-307. https: //doi.org/ 10.1016/j.meegid.2016.08.031

5. Conway J.M., Perelson A.S. Residual Viremia in Treated HIV+ Individuals // PLoS Comput Biol. – 2016. – Vol.12, №1. – P.e1004677.

6. Darcis G., Maes N., Pasternak A.O., Sauvage A.S., Frippiat F., Meuris C., Uurlings F., Lecomte M., Léonard P., Elmoussaoui M., Fombellida K., Vaira D., Moutschen M. Detectability of HIV Residual Viremia despite Therapy Is Highly Associated with Treatment with a Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy // Antimicrob Agents Chemother. – 2020. – Vol.64, № 3. – P. e01902-19. https: //doi.org/ 10.1128/AAC.01902-19

7. Goebel F., Yakovlev A., Pozniak A.L., Vinogradova E., Boogaerts G., Hoetelmans R., de Béthune M.P., Peeters M., Woodfall B. Short-term antiviral activity of TMC278--a novel NNRTI--in treatment-naive HIV-1-infected subjects // AIDS. – 2006. – Vol.20, №13. – P.1721-1726. https: //doi.org/10.1097/01.aids.0000242818.65215.bd

8. Hofstra L.M., Mudrikova T., Stam A.J., Otto S., Tesselaar K., Nijhuis M., Wensing A.M. Residual viremia is preceding viral blips and persistent low-level viremia in treated HIV-1 patients // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, №10. – P. e110749. https: //doi.org/10.1371/journal.pone.0110749

9. Imaz A., García F., di Yacovo S., Llibre J.M. Perfil de resistencia de rilpivirina [Resistance profile of rilpivirine] // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2013. – Vol.31 Suppl. 2. – P. 36-43. https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70141-1

10. Ndhlovu Z.M., Stampouloglou E., Cesa K., Mavrothalassitis O., Alvino D.M., Li J.Z., Wilton S., Karel D., Piechocka-Trocha A., Chen H., Pereyra F., Walker B.D. The Breadth of Expandable Memory CD8+ T Cells Inversely Correlates with Residual Viral Loads in HIV Elite Controllers // J Virol. – 2015. – Vol.89, № 21. – P. 10735-10747. https: //doi.org/10.1128/JVI.01527-15

11. Oomen P.G.A., Dijkstra S., Hofstra L.M., Nijhuis M.M., Verbon A., Mudrikova T., Wensing A.M.J., Hoepelman A.I.M., Van Welzen B.J. Integrated analysis of viral blips, residual viremia, and associated factors in people with HIV: Results from a retrospective cohort study // J Med Virol. – 2023. – Vol.95, №10. – P. e29178. https: //doi.org/10.1002/jmv.29178

12. Parisi S.G., Sarmati L., Andreis S., Scaggiante R., Cruciani M., Ferretto R., Manfrin V., Basso M., Andreoni M., Mengoli C., Palù G. Strong and persistent correlation between baseline and follow-up HIV-DNA levels and residual viremia in a population of naïve patients with more than 4 years of effective antiretroviral therapy // Clin Microbiol Infect. – 2015. – Vol.21, №3. – P. 288.e5-7. https: //doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.009

13. Sahu G.K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2015. – Vol.31, № 1. – P. 25-35. https: //doi.org/10.1089/AID.2014.0194.

14. Scutari R., Galli L., Alteri C., Poli A., Piermatteo L., Bigoloni A., Perno C.F., Lazzarin A., Ceccherini-Silberstein F., Castagna A., Santoro M.M., Gianotti N. Evaluation of HIV-DNA and residual viremia levels through week 96 in HIV-infected individuals who continue a two-drug or switch to a three-drug integrase strand transfer inhibitor-based regimen // Int J Antimicrob Agents. – 2023. – Vol.61, № 5. – P. 106771. https: //doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106771

15. SeyedAlinaghi S., Afsahi A.M,. Moradi A., Parmoon Z., Habibi P., Mirzapour P., Dashti M., Ghasemzadeh A., Karimi E., Sanaati F., Hamedi Z., Molla A., Mehraeen E., Dadras O. Current ART, determinants for virologic failure and implications for HIV drug resistance: an umbrella review // AIDS Res Ther. – 2023. – Vol.20, №1. – P.74. https: //doi.org/10.1186/s12981-023-00572-6

REFERENCES

1. Veselova E.I. *Effektivnost antiretrovirusnoy terapii na osnovanii opredeleniya rezervuara VICH v organizme bolnogo. Diss. kand. med. nauk.* [The effectiveness of antiretroviral therapy based on determining the HIV reservoir in the host. Cand. Diss.]. Novosibirsk State Medical University, 2022. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01011493820?ysclid=ls99zwnxdn864169405 Accessed October 10, 2023

2. *Klinicheskie rekomendatsii VICH-infektsiya u vzroslykh.* [Guidelines on HIV infection in adults]. 79/1, 2020. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1 Accessed October 01, 2023

3. Selimova L.M., Serebrovskaya L.V., Ivanova L.A., Kravchenko A.V., Buravtsova E.V. Parameters of the CD4-Cell count and viral load in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected patients. *Voprosy Virusologii,* 2015, vol. 60, no. 2, pp. 31-34. (In Russ.)

4. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., Shafer R.W. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect. Genet.* Evol., 2016, no. 46, pp. 292-307. https://doi.org/ 10.1016/j.meegid.2016.08.031

5. Conway J.M., Perelson A.S. Residual Viremia in Treated HIV+ Individuals. *PLoS Comput. Biol.*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. e1004677.

6. Darcis G., Maes N., Pasternak A.O., Sauvage A.S., Frippiat F., Meuris C., Uurlings F., Lecomte M., Léonard P., Elmoussaoui M., Fombellida K., Vaira D., Moutschen M. Detectability of HIV residual viremia despite therapy is highly associated with treatment with a protease inhibitor-based combination antiretroviral therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 64, no. 3, pp. e01902-19. https://doi.org/ 10.1128/AAC.01902-19

7. Goebel F., Yakovlev A., Pozniak A.L., Vinogradova E., Boogaerts G., Hoetelmans R., de Béthune M.P., Peeters M., Woodfall B. Short-term antiviral activity of TMC278--a novel NNRTI--in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *AIDS,* 2006, vol. 20, no. 13, pp. 1721-1726. https://doi.org/10.1097/01.aids.0000242818.65215.bd

8. Hofstra L.M., Mudrikova T., Stam A.J., Otto S., Tesselaar K., Nijhuis M., Wensing A.M. Residual viremia is preceding viral blips and persistent low-level viremia in treated HIV-1 patients. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 10, pp. e110749. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110749

9. Imaz A., García F., di Yacovo S., Llibre J.M. Perfil de resistencia de rilpivirina [Resistance profile of rilpivirine]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.,* 2013, vol. 31, suppl. 2, pp. 36-43. https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70141-1

10. Ndhlovu Z.M., Stampouloglou E., Cesa K., Mavrothalassitis O., Alvino D.M., Li J.Z., Wilton S., Karel D., Piechocka-Trocha A., Chen H., Pereyra F., Walker B.D. The breadth of expandable memory CD8+ T cells inversely correlates with residual viral loads in HIV elite controllers. *J. Virol.*, 2015, vol. 89, no. 21, pp. 10735-10747. https://doi.org/10.1128/JVI.01527-15

11. Oomen P.G.A., Dijkstra S., Hofstra L.M., Nijhuis M.M., Verbon A., Mudrikova T., Wensing A.M.J., Hoepelman A.I.M., Van Welzen B.J. Integrated analysis of viral blips, residual viremia, and associated factors in people with HIV: results from a retrospective cohort study. *J. Med. Virol.*, 2023, vol. 95, no. 10, pp. e29178. https://doi.org/10.1002/jmv.29178

12. Parisi S.G., Sarmati L., Andreis S., Scaggiante R., Cruciani M., Ferretto R., Manfrin V., Basso M., Andreoni M., Mengoli C., Palù G. Strong and persistent correlation between baseline and follow-up HIV-DNA levels and residual viremia in a population of naïve patients with more than 4 years of effective antiretroviral therapy. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 288.e5-7. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.009

13. Sahu G.K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2015, vol. 31, no. 1, pp. 25-35. https://doi.org/10.1089/AID.2014.0194.

14. Scutari R., Galli L., Alteri C., Poli A., Piermatteo L., Bigoloni A., Perno C.F., Lazzarin A., Ceccherini-Silberstein F., Castagna A., Santoro M.M., Gianotti N. Evaluation of HIV-DNA and residual viremia levels through week 96 in HIV-infected individuals who continue a two-drug or switch to a three-drug integrase strand transfer inhibitor-based regimen. *Int. J. Antimicrob. Agents,* 2023, vol. 61, no. 5, pp. 106771. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106771

15. SeyedAlinaghi S., Afsahi A.M., Moradi A., Parmoon Z., Habibi P., Mirzapour P., Dashti M., Ghasemzadeh A., Karimi E., Sanaati F., Hamedi Z., Molla A., Mehraeen E., Dadras O. Current ART, determinants for virologic failure and implications for HIV drug resistance: an umbrella review. *AIDS Res. Ther.*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 74. https://doi.org/10.1186/s12981-023-00572-6

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: + 7(495) 681-11-66

Веселова Елена Игоревна
К.м.н., старший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии
E-mail: drveselovae@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4339-126X

Каминский Григорий Дмитриевич
Д.м.н., руководитель научного отдела инфекционной патологии
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3016-6920

Кочарян Карина Арамовна
К.м.н., врач-инфекционист инфекционного отделения
E-mail: kocharyanka@nmrc.ru

Перегудова Алла Борисовна
К.м.н., зав. инфекционным отделением, старший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии
E-mail: PeregudovaAB@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-5974-1319

Ловачева Ольга Викторовна
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Д.м.н., заместитель директора по научной работе
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: + 7(495) 681-11-66

Elena I. Veselova
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Infectious Pathology Research Department
Email: drveselovae@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4339-126X

Grigoriy D. Kaminskiy
Doctor of Medical Sciences, Head of Infectious Pathology Research Department
Email: gregkaminski.gk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3016-6920

Karina A. Kocharyan
Candidate of Medical Sciences, Infectious Disease Physician of Infectious Disease Department
Email: kocharyanka@nmrc.ru

Alla B. Peregudova
Candidate of Medical Sciences, Head of Infectious Disease Department, Senior Researcher of Infectious Pathology Research Department
Email: PeregudovaAB@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-5974-1319

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics of Tuberculosis
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3091-4677

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6596-9777

Поступила 05.08.2023

Submitted as of 05.08.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616-002.5:616-005.6
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-12-19

Распространенность внутрибольничных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом, впервые выявленным или рецидивом: данные Московского городского регистра (многоцентровое исследование)

Д.В. ПЛОТКИН[1,2], А.И. ТИТОМЕР[1], К.В. ЛОБАСТОВ[2], М.Н. РЕШЕТНИКОВ[1,3], М.В. СИНИЦЫН[2], Р.В. МАЛЬЦЕВ[4], Н.О. ДЕМЧЕНКОВ[2], А.М. АБДУРАХМАНОВ[5], С.А. СТЕРЛИКОВ[6], Е.М. БОГОРОДСКАЯ[1,3]

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

[4] ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

[5] ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», Московская область, Россия

[6] ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить ВТЭО у пациентов с туберкулезом легких впервые выявленным или рецидивом, определить основные факторы, влияющие на их развитие (по данным госпитализированных в туберкулезные стационары г. Москвы)

Материалы и методы. По данным системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы произведен ретроспективный анализ результатов лечения 4609 больных туберкулезом, госпитализированных в туберкулезные стационары в период с 2020-2022 гг. Оценена частота выявления ВТЭО.

Результаты. Всего было выявлено 214/4609 случаев ВТЭО (4,6%; 95% ДИ 4,1-5,3%), среди которых частота развития ТГВ составила 3,5% (95% ДИ 3,0-4,1%), ТПВ – 1,5 % (95% ДИ 1,2-1,9%), а ТЭЛА – 0,6% (95% ДИ 0,4-0,8%). Установлены наиболее значимые факторы риска возникновения тромботических осложнений у больных туберкулезом, это наличие ВИЧ – инфекции (RR 3,8; 95% ДИ 2,7-4,5), фиброзно-кавернозной формы туберкулеза легких (RR 9,1; 95% ДИ 4,7-17,6). Общая распространенность ВТЭО во фтизиатрических стационарах в 3 и более раза превысила таковую в общесоматических клиниках (по литературным данным).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов, госпитализированных по поводу туберкулеза легких, имеется высокий фактор риска развития ВТЭО, что требует прогнозирования и профилактики.

Ключевые слова: венозный тромбоз, туберкулез, тромбоэмболия, ВИЧ, гиперкоагуляция

Для цитирования: Плоткин Д.В., Титомер А.И., Лобастов К.В., Решетников М.Н., Синицын М.В., Мальцев Р.В., Демченков Н.О., Абдурахманов А.М., Стерликов С.А., Богородская Е.М. Распространенность внутрибольничных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом, впервые выявленным или рецидивом: данные Московского городского регистра (многоцентровое исследование) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 12–19. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-12-19

Prevalence of Nosocomial Venous Thromboembolic Complications in New Tuberculosis Patients and Relapses: Data from the Moscow City Registry (A Multicenter Study)

D.V. PLOTKIN[1,2], A.I. TITOMER[1], K.V. LOBASTOV[2], M.N. RESHETNIKOV[1,3], M.V. SINITSYN[2], R.V. MALTSEV[4], N.O. DEMCHENKOV[2], A.M. ABDURAKHMANOV[5], S.A. STERLIKOV[6], E.M. BOGORODSKAYA[1,3]

[1] Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

[3] Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

[4] G.A. Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital no.3, Moscow Health Department, Moscow, Russia

[5] A.E. Rabukhin Tuberculosis Hospital, Moscow Health Department, Moscow Region, Russia

[6] Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate VTEC in new tuberculosis patients and relapses, to determine main factors influencing its development (according to data of the patients admitted to Moscow tuberculosis hospitals)

Subjects and Methods. Based on the data of epidemiological tuberculosis monitoring system of Moscow, treatment outcomes of 4609 tuberculosis patients admitted to tuberculosis hospitals from 2020 to 2022 were retrospectively analyzed. The incidence of VTEC was estimated.

Results. Totally 214/4609 cases of VTEC were identified (4.6%; 95% CI 4.1-5.3%), among which the incidence of DVT made 3.5% (95% CI 3.0-4.1%), SVP - 1.5% (95% CI 1.2-1.9%), and PATE - 0.6% (95% CI 0.4-0.8%). The most significant risk factors of thrombotic complications in tuberculosis patients were identified, those factors included HIV infection (RR 3.8; 95% CI 2.7-4.5) and fibrous cavernous form of pulmonary tuberculosis (RR 9.1; 95% CI 4.7-17.6). The overall prevalence of VTEC in tuberculosis hospitals was 3 or more times higher than in general clinics (according to the published data).

Conclusion. The data obtained indicate that patients hospitalized for pulmonary tuberculosis face a high risk of VTEC development that requires prediction and prevention.

Key words: venous thrombosis, tuberculosis, thromboembolism, HIV, hypercoagulation

For citation: Plotkin D.V., Titomer A.I., Lobastov K.V., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V., Maltsev R.V., Demchenkov N.O., Abdurakhmanov A.M., Sterlikov S.A., Bogorodskaya E.M. Prevalence of nosocomial venous thromboembolic complications in new tuberculosis patients and relapses: data from the Moscow city registry (a multicenter study). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 1, pp. 12–19. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-12-19

Для корреспонденции:
Плоткин Дмитрий Владимирович
E-mail: kn13@list.ru

Correspondence:
Dmitry V. Plotkin
Email: kn13@list.ru

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие, как тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являются частыми причинами летальности среди стационарных и амбулаторных пациентов [12]. Распространенность ВТЭО в различных регионах мира оценивается по-разному, что напрямую зависит от диагностических возможностей регионального здравоохранения, этнической принадлежности пациентов, наличия некоторых генетических мутаций в популяциях, используемой системы профилактики [10,13]. Так, на 100 тыс. населения в год этот показатель составляет: в США – 100, в Китае – 30, в странах Европейского Союза – от 100 до 200 в зависимости от региона [5,15,21], РФ – 100-200 случаев [2].

В настоящее время известно множество факторов риска ВТЭО, при определенных условиях запускающих механизмы тромбообразования. Основные были описаны в классическом труде австрийского патолога R. Virchow (1856) в виде патогенетической триады: венозный стаз, гиперкоагуляция и повреждение сосудистой стенки, эта работа до сих пор не потеряла своей актуальности [3]. Среди возможных факторов риска различные инфекционные процессы, приводящие к гиперкоагуляции, недостаточно изучены, а меры профилактики ВТЭО при них не разработаны [12]. И если в отношении острых инфекционных заболеваний в литературе имеются аналитические исследования о связи с ВТЭО, то для хронических инфекционных процессов таких публикаций мало, и основаны они на малых выборках или представляют собой клинические случаи [19].

Имеются исследования, изучавшие связь между туберкулезом и ВТЭО, основанные на данных стран Азии и Африки с высоким бременем туберкулеза и низкой распространенностью ВТЭО [11]. Для проведения такого исследования в Российской Федерации лучше всего подходит г. Москва как многонациональный субъект Российской Федерации, имеющий хорошо налаженную систему стационарной помощи больным туберкулезом. Однако существующая система мониторинга больных туберкулезом в г. Москве не позволяет отследить ВТЭО у больных, получающих лечение амбулаторно или госпитализированных по поводу ВТЭО в стационары общей лечебной сети.

Цель исследования

Оценить венозно – тромбоэмболические осложнения у пациентов с туберкулезом легких впервые выявленным или рецидивом, определить основные факторы, влияющие на их развитие (по данным госпитализированных в туберкулезные стационары г. Москвы).

Материалы и методы

Данные были получены из системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы (СЭМТ). СЭМТ представляет собой электронные регистры (на базе системы управления базами медицинских данных СУБМД «Barclay SW» – свидетельство о государственной регистрации № 2019661941 от 12.09.2019), в которые вносятся основные сведения о пациентах с выявленным туберкулезом любой локализации, подтвержденным культуральным, бактериоскопическим и/или молекулярно-генетическим

методами. Регистры пополняются ежемесячно на основе передаваемой информации из всех фтизиатрических учреждений, подведомственных Департаменту Здравоохранения города Москвы, независимо от территориального прикрепления пациента (больные из других регионов РФ, иностранные граждане, лица без определенного места жительства). В настоящее время в Москве в рамках СЭМТ действуют несколько объединенных многоцентровых регистров, в которые поступают сведения о выявлении и диспансерном наблюдении за больными туберкулезом, о наличии у пациентов лекарственной устойчивости возбудителя, о ВИЧ–инфекции, динамике течения заболевания и лечении, госпитализации в стационары и др. [1].

Для оценки распространенности ВТЭО было проведено ретроспективное изучение медицинских записей (медицинская карта стационарного больного – форма 003) путем их ручного просмотра и выявлены все случаи ВТЭО во всех фтизиатрических стационарах ДЗМ: ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (клиники 1 и 2), ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница им. профессора Г.А. Захарьина ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» за период 2020–2022 годы.

Критерии включения в анализ: возраст 18 лет и старше, госпитализация в туберкулезный стационар Департамента здравоохранения г. Москвы для лечения впервые выявленного туберкулеза или его рецидива, указание на выявленные в период госпитализации ТГВ, ТПВ или ТЭЛА, подтвержденных техническими методами обследования (ультразвуковое ангиосканирование, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с внутривенным контрастированием.

Критерии невключения: пациенты с тромбозами ятрогенной природы (после установки центральных и периферических венозных катетеров); пациенты, получающие лечения по поводу COVID – 19 (в том числе в течение двух недель после выздоровления); больные туберкулезом, ранее леченные или госпитализированные для продолжения терапии или оперативного лечения.

Для извлечения из медицинских записей была доступна следующая информация о пациентах: пол, возраст, протокол установления диагноза «туберкулез» или его рецидив, ВИЧ-статус, протокол ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей, протокол компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Для примерной оценки длительности заболевания был использован факт, что формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ) происходит не ранее 16-20 месяцев от начала заболевания [4]. Это связано с тем, что момент начала хронического инфекционного заболевания в большинстве случаев не поддается определению. К сожалению, анализируемые данные не содержали таких факторов риска ВТЭО, как длительность госпитализации, режимы химиотерапии, использование антикоагулянтов и комбинированных оральных контрацептивов во время госпитализации [3].

В рамках статистического анализа рассчитывали экстенсивные показатели и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Уилсона, относительный риск (RR) и его 95% ДИ (доверительный интервал). Для числовых признаков, распределение которых отличалось от нормального на основании теста Шапиро-Уилка, рассчитывали медиану (Me). Для проверки гипотез о влиянии на риск развития ВТЭО возраста, пола, ВИЧ-инфекции, а также длительности заболевания туберкулезом (по наличию фиброзно-кавернозного туберкулеза легких) проводили стратификацию пациентов по соответствующим признакам с анализом статистической значимости различий в стратах. Статистическую обработку информации проводили с использованием среды R, версии 3.6.2 (2019-12-12) – «Dark and Stormy Night» с подключением библиотеки «DescTools». Статистически значимым было принято значение $p<0,05$.

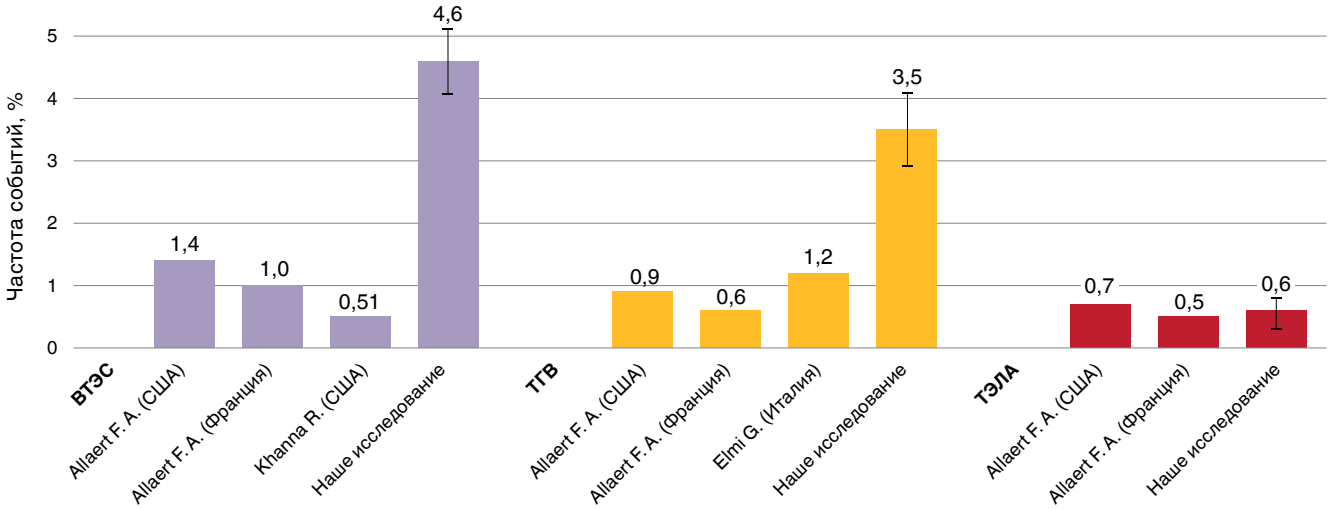

Рис. 1. *Численность и возрастная структура госпитализированных пациентов, включенных в исследование*

Fig. 1. *Quantity and age structure of hospitalized patients enrolled in the study*

Результаты исследования

В 2020-2022 гг., по данным регионального московского регистра (на базе на СУБМД «Barclay SW»), во фтизиатрические стационары г. Москвы было госпитализировано 4609 пациентов с впервые выявленным туберкулезом или его рецидивами, большинство составляли мужчины (2987; 64,8%). Возрастной состав пациентов представлен на рис. 1.

При ручном просмотре записей стационарных карт 4609 пациентов было выявлено 214 случаев ВТЭО, соответствующих критериям поиска. Среди пациентов с ВТЭО преобладали мужчины (145; 67,8%), женщины составили 32,2% (n = 69). У 4 из 214 пациентов были анамнестические указания на онкологическое заболевание. Указаний на проведение хирургических операций в ближайшие 14 дней до выявления ВТЭО не было. Частота венозных тромбоэмболических осложнений среди 4609 больных туберкулезом составила 214 случаев 4,6% (95% ДИ 4,1-5,3), при этом ТГВ возникли у 3,5% (95% ДИ 3,0-4,1), ТПВ – у 1,5% (95% ДИ 1,2-1,9), а ТЭЛА – у 0,6% (95% ДИ 0,4-0,8). Сочетание ТГВ и ТПВ зарегистрировано у 16 пациентов (7,5%; 95% ДИ 4,7-11,8), все случаи ТЭЛА (n = 26) сочетались с ТГВ (12,2%; 95% ДИ 8,4-17,2), а у 2 пациентов было отмечено сочетание ТЭЛА и ТПВ (0,9%; 95% ДИ 0,3-3,3).

При анализе частоты ВТЭО в зависимости от пола значимых различий не получено (табл. 1).

Таблица 1. **Частота ВТЭО в зависимости от пола и возраста**

Table 1. **Incidence of VTEC by gender and age**

Параметр	Пациенты с ВТЭО, абс.	Размер группы, абс.	% (95% ДИ)	*p*
Всего ВТЭО	214	4609	4,6 (4,1-5,3)	–
у мужчин	145	2987	4,9 (4,1-5,7)	0,2
у женщин	69	1622	4,3 (3,4-5,3)	
(<45 лет) мужчины	89	1757	5,1 (4,1-6,2)	0,7
(<45 лет) женщины	47	1004	4,7 (3,5-6,2)	
(≥45 лет), мужчины	56	1230	4,6 (3,5-5,9)	0,4
(≥45 лет), женщины	22	618	3,6 (2,4-5,3)	

Далее было выявлено статистически значимое влияние ВИЧ-инфекции (ВИЧ+) на частоту развития ВТЭО: у больных ТБ/ВИЧ+ частота ВТЭО была в 3,8 раза выше, чем у больных ТБ/ВИЧ. Отмечено некоторое смещение медианы возраста – в группе ТБ/ ВИЧ+ (Me=40), в группе ТБ/ВИЧ- (Me=43). Поэтому мы провели стратификацию пациентов по возрастным группам с 10-летним интервалом и определили частоту ВТЭО в стратах (табл. 2).

Полученные результаты показывают, что ВИЧ-инфекция повышает риск развития тромботических осложнений у больных с впервые выявленным туберкулезом или при его рецидивом вне зависимости от возраста. Риск развития (RR) ВТЭО

Таблица 2. **Частота ВТЭО у пациентов с туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса и возраста**

Table 2. **Incidence of VTEC in tuberculosis patients depending on HIV status and age**

ВИЧ статус, возраст	Число пациентов с ВТЭО, абс.	Размер группы, абс.	% (95% ДИ)	*p*
ВИЧ+, всего	98	904	10,8 (9,0-13,0)	<0,001
ВИЧ-, всего	116	3705	3,1 (2,6-3,7)	
ВИЧ+, 18-24	0	10	0,0 (0,0-27,8)	<0,001
ВИЧ-, 18-24	1	455	0,2 (0,0-1,2)	
ВИЧ+, 25-34	18	191	9,4 (6,2-14,4)	<0,001
ВИЧ-, 25-34	19	819	2,3 (1,5-3,6)	
ВИЧ+, 35-44	58	458	12,7 (9,9-16,0)	<0,001
ВИЧ-, 35-44	40	828	4,8 (3,6-6,5)	
ВИЧ+, 45-54	18	196	9,2 (5,9-14,0)	0,01
ВИЧ-, 45-54	28	657	4,3 (3,0-6,1)	
ВИЧ+, 55-64	4	45	8,9 (3,5-20,7)	0,08
ВИЧ-, 55-64	14	493	2,8 (1,7-4,7)	
ВИЧ+, 65 и старше	0	4	0,0 (0,0-49,0)	0,07
ВИЧ-, 65 и старше	14	453	3,1 (1,8-5,1)	
ВИЧ+, 45 и старше	22	245	9,0 (6,0-13,2)	<0,001
ВИЧ-, 45 и старше	56	1603	3,5 (2,7-4,5)	

среди больных ФКТЛ по сравнению с больными всеми иными формами туберкулеза (объединенная группа) составил 9,08% (95% ДИ 4,7-17,5). Таким образом, наличие ФКТЛ существенно увеличивает риск развития ВТЭО. Возраст больных с ВТЭО был несколько выше при ФКТЛ (Me=49), чем в объединенной группе (Me=43). У больных ФКТЛ в возрасте до 45 лет острые венозные тромбозы возникали несколько чаще, чем в возрасте 45 лет и старше – 33,3% против 23,5% (p=0,9).

Для сравнения частоты ВТЭО среди госпитализированных пациентов с туберкулезом мы использовали экспертные оценки из стран Евросоюза и США, опубликованные в научных изданиях за последние 10 лет (табл. 3).

Как следует из табл. 3, частота развития тромботических осложнений у больных туберкулезом в туберкулезных клиниках Москвы в 3,3 раза выше, чем в общесоматических стационарах стран Европы

Таблица 3. **Экспертные оценки частоты ВТЭО у пациентов с туберкулезом, госпитализированных в общесоматические стационары**

Table 3. **Expert estimates of VTEC incidence in tuberculosis patients admitted to general hospitals**

№	Автор	Год	Страна	Частота ВТЭО	Примечание
1	Allaert F.A. [5]	2016	США	ВТЭО – 1,4% ТГВ – 0,9%, ТЭЛА – 0,7%	Общесоматические стационары
2	Allaert F.A. [5]	2016	Франция	ВТЭО – 1,0% ТГВ – 0,6%, ТЭЛА – 0,5%	Общесоматические стационары
3	Elmi G. [9]	2020	Италия	ТГВ – 1,2%,	Общесоматические стационары
4	Khanna R. [14]	2014	США	ВТЭО – 0,51%	Общесоматические стационары

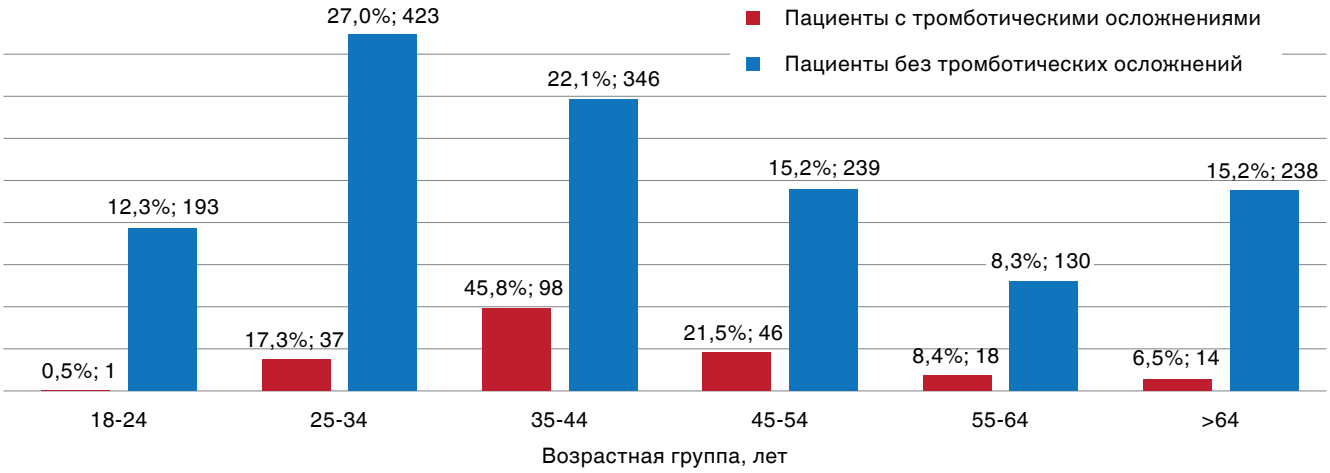

Рис. 2. *Частота развития ВТЭО, ТГВ и ТЭЛА у пациентов с туберкулезом в сравнении с экспертными оценками*
Fig. 2. *Incidence of VTEC, SVP and PATE in tuberculosis patients versus expert estimates*

и США. При этом частота ТГВ выше в 2,9 раза, а частота ТЭЛА примерно одинакова (рис. 2).

Известно, что туберкулез как хроническая инфекция оказывает влияние на процессы, приводящие к гиперкоагуляции. По данным Robson S.C., et al. (1996) и Turken O., et al. (2022), в плазме крови больных, не получающих противотуберкулезную терапию, отмечена повышенная концентрация фибриногена, VIII фактора свертывания, ингибитора активатора плазминогена 1, а также уменьшение активности антитромбина III и протеина С. В дополнение к этому, на фоне увеличенной концентрации антифосфолипидных антител и цитокинов (интерлейкин – 6 и фактор некроза опухоли – альфа) стимулируется печеночный синтез белков коагуляционного каскада [16, 20].

Не менее важную роль для процессов тромбообразования играет наличие ВИЧ–инфекции. Так, по данным Bibas M., et al. (2011), распространенность ВТЭО среди ВИЧ-позитивных пациентов варьирует от 0,19 до 7,63% в год [7]. У них отмечается увеличение частоты ВТЭО за счет дисрегуляции иммунной системы и развития хронического воспаления, что приводит к активации моноцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин – 6. Хроническое воспаление приводит к дисфункции эндотелиальных клеток, выполняя одно из основных условий вирховской триады. Активированные моноциты экспрессируют прокоагулянтный белок – тканевой фактор, способный активировать коагуляционное звено гемостаза. Активированная система свертывания и активированные тромбоциты способствуют развитию острого венозного тромбоза [6,17]. Некоторые капсидные белки ВИЧ (Tat, Nef и Env) могут способствовать хроническому воспалению и апоптозу даже у людей, получающих антиретровирусную терапию и с неопределяемым уровнем вирусной РНК в плазме [8].

И, наконец, больные туберкулезом органов дыхания с тяжелой дыхательной недостаточностью, находящиеся в состоянии хронической гипоксии (например, больные ФКТЛ), также подвержены наибольшему риску развития ВТЭО, что, вероятно, связано со снижением концентрации и синтеза протеина S печенью на фоне кислородного голодания. Механизм этого воздействия полностью не изучен, но предполагается, что он ассоциирован с экспрессией определенных генов, реагирующих на гипоксию и регулирующих снижение уровня протеина S и связанного с этим повышение уровня тромбина в сыворотке крови [18].

Наше исследование имело несколько существенных ограничений: сравнение групп проводили без учета потенциально искажающих факторов, которые не были нам доступны, таких, как отсутствие сведений о пациентах, получавших лечение амбулаторно или в условиях дневных стационаров, или госпитализированных с ВТЭО по экстренным показаниям в стационары иного (не фтизиатрического) профиля. При этом проведенный анализ позволил выявить основные факторы, влияющие на частоту развития ВТЭО у больных, госпитализированных в стационары по поводу впервые выявленного туберкулеза или его рецидива.

Заключение

На основании полученных данных можно предположить, что туберкулез является одним из значимых факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, действующим за счет нарушения механизмов коагуляции и дисфункции эндотелия. ВИЧ – инфекция повышает частоту ВТЭО у больных туберкулезом и делает их, наряду с онкологическими больными и пациентами травматологических отделений, наиболее уязвимой группой с высоким риском развития ВТЭО. Явления хронической гипоксии расширяют угрозу и риски развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым поражением легких (ФКТЛ) и определяют высокую частоту ВТЭО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Организация эпидемиологического мониторинга туберкулеза в городе Москве // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № S2. – С. 1275-1280. https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1275-1280

2. Заболеваемость всего населения России в 2016 г. Статистические материалы. Часть II. 2017. URL:https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiysbornik-2016-god [Дата обращения 28.01.2023]

3. Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // Флебология. – 2019. – Т.13, № 3. – С. 227-235. https://doi.org/10.17116/flebo201913031227

4. Фтизиатрия: национальное руководство / под редакцией М.И. Перельмана. – Москва: ГЭОТАР Медиа. – 2007. – 512 с.

5. Allaert F. A., Benzenine E., Quantin C. Hospital incidence and annual rates of hospitalization for venous thromboembolic disease in France and the USA // Phlebology. – 2017. – Vol. 32, № 7. – P. 443-447. https://doi.org/10.1177/0268355516653005

6. Alvaro-Meca A., Ryan P., Martínez-Larrull E., Micheloud D., Berenguer J., Resino S. Epidemiological trends of deep venous thrombosis in HIV-infected subjects (1997-2013): A nationwide population-based study in Spain // European journal of internal medicine. – 2018. – № 48. – P. 69-74. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.012

7. Bibas M., Biava G., Antinori A. HIV-Associated Venous Thromboembolism // Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. e2011030. https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.030

8. Cafaro A., Barillari G., Moretti S., Palladino C., Tripiciano A., Falchi M., Picconi O., Pavone Cossut M. R., Campagna M., Arancio A., Sgadari C., Andreini C., Banci L., Monini P., Ensoli B. HIV-1 Tat Protein Enters Dysfunctional Endothelial Cells via Integrins and Renders Them Permissive to Virus Replication // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 317. https://doi.org/10.3390/ijms22010317

9. Elmi G., Aluigi L., Allegri D., Rinaldi E. R., Camaggi V., Di Giulio R., Martignani A., Bacchi Reggiani M. L., Domanico A., Antignani P. L. Calf deep vein thrombosis: frequency, therapeutic management, early outcomes and all-causes mortality in a cohort of hospitalized patients // International angiology : a journal of the International Union of Angiology. – 2020. – Vol. 39, № 6. – P. 467–476. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04528-9

10. Folsom A. R., Cushman M., Tsai M. Y., Heckbert S. R., Aleksic N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism // American journal of hematology. – 2002. – Vol. 71, № 4. – P. 285–290. https://doi.org/10.1002/ajh.10229

11. Goncalves I. M., Alves D. C., Carvalho A., do Ceu Brito M., Calvario F., Duarte R. Tuberculosis and Venous Thromboembolism: a case series // Cases journal. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 9333. https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-9333

12. Kahn S. R., Lim W., Dunn A. S., Cushman M., Dentali F., Akl E. A., Cook D. J., Balekian A. A., Klein R. C., Le H., Schulman S., Murad M. H. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – Vol. 141(2 Suppl). – P. e195S–e226S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2296

13. Khan F., Tritschler T., Kahn S. R., Rodger M. A. Venous thromboembolism // Lancet. – 2021. – Vol. 398, № 10294. – P. 64-77. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1

14. Khanna R., Maynard G., Sadeghi B., Hensley L., Medvedev S., Danielsen B., White R. H. Incidence of hospital-acquired venous thromboembolic codes in medical patients hospitalized in academic medical centers // Journal of hospital medicine. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 221–225. https://doi.org/10.1002/jhm.2159

15. Law Y., Chan Y. C., Cheng S. W. K. Epidemiological updates of venous thromboembolism in a Chinese population // Asian journal of surgery. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 176-182. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.11.005

16. Minardi M. L., Fato I., Di Gennaro F., Mosti S., Mastrobattista A., Cerva C., Libertone R., Saracino A., Goletti D., Girardi E., Andreoni M., Palmieri F., Gualano G. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 1477. https://doi.org/10.3390/microorganisms9071477

REFERENCES

1. Belilovsky E.M., Borisov S.E. Organization of epidemiological monitoring of tuberculosis in the city of Moscow. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny,* 2021, vol. 29, no. S2, pp. 1275-1280. (In Russ.) https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1275-1280

2. *Zabolevayemost vsego naseleniya Rossii v 2016 g. Statisticheskiye materialy. Chast II.* [Incidence of the entire population of Russia in 2016. Statistical materials. Part II]. 2017. Available: https://www.rosminzdrav.ru/ ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiysbornik-2016-god Accessed January 28, 2023

3. Lobastov K.V., Dementieva G.I., Laberko L.A. Current insights on the etiology and pathogenesis of venous thrombosis: virchow's triad revision. *Flebologiya*, 2019, vol. 13, no. 3, pp. 227-235. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/flebo201913031227

4. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Phthisiology. National Guidelines]. M.I. Perelman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.

5. Allaert F.A., Benzenine E., Quantin C. Hospital incidence and annual rates of hospitalization for venous thromboembolic disease in France and the USA. *Phlebology*, 2017, vol. 32, no. 7, pp. 443-447. https://doi.org/10.1177/0268355516653005

6. Alvaro-Meca A., Ryan P., Martínez-Larrull E., Micheloud D., Berenguer J., Resino S. Epidemiological trends of deep venous thrombosis in HIV-infected subjects (1997-2013): A nationwide population-based study in Spain. *European Journal of Internal Medicine*, 2018, no. 48, pp. 69-74. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.012

7. Bibas M., Biava G., Antinori A. HIV-associated venous thromboembolism. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. e2011030. https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.030

8. Cafaro A., Barillari G., Moretti S., Palladino C., Tripiciano A., Falchi M., Picconi O., Pavone Cossut M.R., Campagna M., Arancio A., Sgadari C., Andreini C., Banci L., Monini P., Ensoli B. HIV-1 Tat protein enters dysfunctional endothelial cells via integrins and renders them permissive to virus replication. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 317. https://doi.org/10.3390/ijms22010317

9. Elmi G., Aluigi L., Allegri D., Rinaldi E.R., Camaggi V., Di Giulio R., Martignani A., Bacchi Reggiani M.L., Domanico A., Antignani P.L. Calf deep vein thrombosis: frequency, therapeutic management, early outcomes and all-causes mortality in a cohort of hospitalized patients. *International Angiology: Journal of the International Union of Angiology,* 2020, vol. 39, no. 6, pp. 467-476. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04528-9

10. Folsom A.R., Cushman M., Tsai M.Y., Heckbert S.R., Aleksic N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. *American Journal of Hematology,* 2002, vol. 71, no. 4, pp. 285-290. https://doi.org/10.1002/ajh.10229

11. Goncalves I.M., Alves D.C., Carvalho A., do Ceu Brito M., Calvario F., Duarte R. Tuberculosis and venous thromboembolism: a case series. *Cases Journal,* 2009, vol. 16, no. 2, pp. 9333. https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-9333

12. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M., Dentali F., Akl E.A., Cook D.J., Balekian A.A., Klein R.C., Le H., Schulman S., Murad M.H. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, vol. 141 (2 suppl.), pp. e195S–e226S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2296

13. Khan F., Tritschler T., Kahn S.R., Rodger M.A. Venous thromboembolism. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10294, pp. 64-77. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1

14. Khanna R., Maynard G., Sadeghi B., Hensley L., Medvedev S., Danielsen B., White R.H. Incidence of hospital-acquired venous thromboembolic codes in medical patients hospitalized in academic medical centers. *Journal of Hospital Medicine*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. 221-225. https://doi.org/10.1002/jhm.2159

15. Law Y., Chan Y.C., Cheng S.W.K. Epidemiological updates of venous thromboembolism in a Chinese population. *Asian Journal of Surgery*, 2018, vol. 41, no. 2, pp. 176-182. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.11.005

16. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F., Mosti S., Mastrobattista A., Cerva C., Libertone R., Saracino A., Goletti D., Girardi E., Andreoni M., Palmieri F., Gualano G. Common and rare hematological manifestations and adverse drug events during treatment of active TB: a state of art. *Microorganisms,* 2021, vol. 9, no. 7, pp. 1477. https://doi.org/10.3390/microorganisms9071477

17. Perkins M. V., Joseph S. B., Dittmer D. P., Mackman N. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 175–191. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318232

18. Prchal J. T. Hypoxia and thrombosis // Blood. – 2018. – Vol. 132, № 4. – P. 348-349. https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-854976

19. Schmidt M., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Smeeth L., Sørensen H. T. Acute infections and venous thromboembolism // Journal of internal medicine. – 2012. – Vol. 271, № 6. – P. 608–618. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02473.x

20. Turken O., Kunter E., Sezer M., Solmazgul E., Cerrahoglu K., Bozkanat E., Ozturk A., Ilvan A. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis // The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2002. – Vol. 6, № 10. – P. 927–932.

21. Wendelboe A. M., Raskob G. E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects // Circulation research. – 2016. – Vol. 118, № 9. – P. 1340–1347. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841

17. Perkins M.V., Joseph S.B., Dittmer D.P., Mackman N. Cardiovascular disease and thrombosis in HIV infection. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2023, vol. 43, no. 2, pp. 175-191. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318232

18. Prchal J.T. Hypoxia and thrombosis. *Blood*, 2018, vol. 132, no. 4, pp. 348-349. https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-854976

19. Schmidt M., Horvath-Puho E., Thomsen R.W., Smeeth L., Sørensen H.T. Acute infections and venous thromboembolism. *Journal of Internal Medicine*, 2012, vol. 271, no. 6, pp. 608–618. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02473.x

20. Turken O., Kunter E., Sezer M., Solmazgul E., Cerrahoglu K., Bozkanat E., Ozturk A., Ilvan A. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: the Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, vol. 6, no. 10, pp. 927-932.

21. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research*, 2016, vol. 118, no. 9, pp. 1340-1347. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской
научно-практический центр борьбы с туберкулёзом
Департамента здравоохранения г. Москвы»
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.+ 7 (499) 268-00-05

Плоткин Дмитрий Владимирович
К.м.н., врач – хирург туберкулезного хирургического отделения клиники № 2 ГБУЗ, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, доцент
E-mail: kn13@list.ru
ORCID ID 0000-0002-6659-7888

Титомер Артур Игоревич
Врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения клиники № 1 ГБУЗ
E-mail: ar.titomer@yandex.ru
ORCID ID 0009-0002-3013-2920

Решетников Михаил Николаевич
К.м.н., врач – хирург туберкулезного хирургического отделения клиники № 2, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела , доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
E-mail: taxol@bk.ru
ORCID ID 0000-0002-4418-4601

Богородская Елена Михайловна
Д.м.н., директор, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор
E-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru
ORCID ID 0000-0003-4552-5022

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Dmitry V. Plotkin
Candidate of Medical Sciences, Surgeon of Tuberculosis Surgery Department of Clinic no. 2, Leading Researcher of Research Clinical Department, Associate Professor of General Surgery Department, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Associate Professor
Email: kn13@list.ru
ORCID ID 0000-0002-6659-7888

Artur I. Titomer
Phthisiologist of Pulmonary Tuberculosis Department of Clinic no. 1
Email: ar.titomer@yandex.ru
ORCID ID 0009-0002-3013-2920

Mikhail N. Reshetnikov
Candidate of Medical Sciences, Surgeon of Tuberculosis Surgery Department of Clinic no. 2, Leading Researcher of Research Clinical Department, Associate Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: taxol@bk.ru
ORCID ID 0000-0002-4418-4601

Elena M. Bogorodskaya
Doctor of Medical Sciences, Director, Head of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Professor
Email: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru
ORCID ID 0000-0003-4552-5022

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
+7 (495) 434-47-87

Лобастов Кирилл Викторович
К.м.н. доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета
E-mail: lobastov_kv@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-5358-7218

Синицын Михаил Валерьевич
Д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета , заместитель главного врача ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доцент
E-mail: msinitsyn@mail.ru
ORCID ID 0000-0001-8951-5219

Демченков Никита Олегович
Студент лечебного факультета
E-mail: demchenkov03@bk.ru
ORCID ID 0000-0002-8027-0179

ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»
125466, Москва, Куркинское шоссе, д. 29
Тел.: +7 (495) 571-22-15

Мальцев Роман Владимирович
Врач-хирург
E-mail: 4992686600@bk.ru
ORCID ID 0000-0003-1562-5098

ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы»
141504, Московская обл., г. Солнечногорск, ул. Рабухина д. 7
Тел.: +7 (495) 994-12-57

Абдурахманов Абдурахман Магомедович
Врач-хирург
E-mail: artukdoctor@mail.ru
ORCID ID 0000-0001-8959-3700

«Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России
127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11
Тел.: +7 (495) 618 -31 -83

Стерликов Сергей Александрович
Д.м.н., главный научный сотрудник
E-mail: sterlikov@list.ru
ORCID ID 0000-0001-8173-8055

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health,
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997
+7 (495) 434-47-87

Kirill V. Lobastov
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of General Surgery Department, General Medicine Faculty
Email: lobastov_kv@mail.ru
ORCID ID 0000-0002-5358-7218

Mikhail V. Sinitsyn
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology Department, General Medicine Faculty, Deputy Chief Physician, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Associate Professor
Email: msinitsyn@mail.ru
ORCID ID 0000-0001-8951-5219

Nikita O. Demchenkov
Student of General Medicine Faculty
Email: demchenkov03@bk.ru
ORCID ID 0000-0002-8027-0179

G.A. Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital no.3, Moscow Health Department,
29 Kurkinskoye Highway, Moscow, 125466
Phone: +7 (495) 571-22-15

Roman V. Maltsev
Surgeon
Email: 4992686600@bk.ru
ORCID ID 0000-0003-1562-5098

A.E. Rabukhin Tuberculosis Hospital, Moscow Health Department
7 Rabukhina St., Solnechnogorsk, Moscow Region, 141504
Phone: +7 (495) 994-12-57

Abdurakhman M. Abdurakhmanov
Surgeon
Email: artukdoctor@mail.ru
ORCID ID 0000-0001-8959-3700

Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health
11 Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone: +7 (495) 618-31-83

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
Email: sterlikov@list.ru
ORCID ID 0000-0001-8173-8055

Поступила 03.11.2023

Submitted as of 03.11.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 613.6.027: 616.24-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-20-25

Анализ заболеваемости туберкулезом сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области за 2003-2022 гг.

Р.М. ТИМОФЕЕВ[1,2], А.Н. МАРЧЕНКО[1], Н.Д. ПИРОГОВА[3], А.А. КАЛАШНИКОВ[2]

[1] **ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень, РФ**

[2] **ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Тюмень, РФ**

[3] **ГБУЗ ТО "Областной клинический фтизиопульмонологический центр», г. Тюмень, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ заболеваемости туберкулезом и оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы (СМЭ) Тюменской области.

Материалы и методы. Ретроспективно изучена заболеваемость туберкулезом и проведена диагностика латентной туберкулезной инфекции у сотрудников бюро СМЭ Тюменской области.

Результаты. За 2003 – 2022 гг. среднемноголетний показатель заболеваемости составил 105,4±23,6 на 10 000 работающих. Число сотрудников, перенесших туберкулез, со стажем работы в бюро до 5 лет было больше, чем сотрудников со стажем 6-10 лет и 11-15 лет. Уровень ЛТИ по тесту с АТР составил 32,7±4,5%. Заболеваемость туберкулезом и уровень ЛТИ у сотрудников, участвующих в исследовании трупов, были выше, чем у сотрудников прочих отделений СМЭ.

Ключевые слова: туберкулез, профессиональная заболеваемость, бюро судебно-медицинской экспертизы, латентная туберкулезная инфекция.

Для цитирования: Тимофеев Р.М., Марченко А.Н., Пирогова Н.Д., Калашников А.А. Анализ заболеваемости туберкулезом сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы тюменской области за 2003-2022 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 20–25. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-20-25

Analysis of Tuberculosis Incidence among Employees of Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region in 2003-2022

R.M. TIMOFEEV[1,2], A.N. MARCHENKO[1], N.D. PIROGOVA[3], A.A. KALASHNIKOV[2]

[1] **Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia**

[2] **Regional Forensic Medicine Bureau, Tyumen, Russia**

[3] **Regional Clinical Phthisiopulmonary Center, Tyumen, Russia**

ABSTRACT

The objective: to analyze tuberculosis incidence and assess prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) among employees of Forensic Medicine Bureau (FMB) in Tyumen Region.

Subjects and Methods. Tuberculosis incidence was retrospectively studied, and employees of Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region were examined in order to detect latent tuberculosis infection.

Results. In 2003-2022, the long-time average annual incidence made 105.4±23.6 per 10,000 workers. The number of employees who had suffered tuberculosis with up to 5 years of experience in the bureau was greater versus employees with 6-10 years of experience and 11-15 years of experience. The level of LTBI based on the TRA test results was 32.7±4.5%. Tuberculosis incidence and the rate of LTBI among employees performing autopsies were higher versus employees of other departments of Forensic Medicine Bureau.

Key words: tuberculosis, occupational morbidity, forensic medicine bureau, latent tuberculosis infection

For citation: Timofeev R.M., Marchenko A.N., Pirogova N.D., Kalashnikov A.A. Analysis of tuberculosis incidence among employees of Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region in 2003-2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 20–25. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-20-25

Для корреспонденции:
Тимофеев Роман Михайлович
E-mail: timofeevrm@mail.ru

Correspondence:
Roman M. Timofeev
Email: timofeevrm@mail.ru

Введение

Инфицирование МБТ является одним из ведущих факторов, влияющих на здоровье медицинских работников, и определяет уровень профессиональной заболеваемости туберкулезом. До пандемии COVID-19 в РФ туберкулез был основным профессиональным заболеванием среди медицинских работников (в среднем около 70% в год от общего показателя) [6, 7, 8, 10]. У сотрудников бюро су-

дебно-медицинской экспертизы (СМЭ) отмечается особенно высокая заболеваемость туберкулезом, в РФ – в 15-20 раз выше по сравнению с общей популяцией [2, 5]. Чем выше уровень заболеваемости туберкулезом населения, тем выше вероятность контакта сотрудников бюро СМЭ с трупами, содержащими микобактерии туберкулеза (МБТ) [2].

Описаны случаи инфицирования МБТ во время исследования трупа, в том числе с последующим развитием заболевания туберкулезом. Даже при кратковременном контакте во время вскрытия трупа риск инфицирования МБТ очень высок [14, 21]. Templeton G. L. и соавт. (1995 г.) сообщали о случае, когда при уходе за пациентом с туберкулезом в течение 3 недель ни у одного из 40 сотрудников медицинского учреждения не произошло конверсии кожной пробы (проба Манту) из отрицательной в положительную. При этом у всех 5 сотрудников, присутствовавших на вскрытии данного пациента, наблюдалась конверсия пробы Манту, а у 2 из них через 8 недель был положительный посев мокроты на МБТ, генетически МБТ этих сотрудников и пациента были идентичны [19]. В Австралии описан случай, когда после присутствия при исследовании трупа больного туберкулезом из 35 студентов с отрицательным результатом кожной пробы Манту у 8 проба стала положительной, а у 1 развился туберкулез [21].

Несмотря на то, что в РФ и во всем мире число новых случаев туберкулеза снижается, но миграция населения, рост распространенности лекарственно-устойчивых штаммов МБТ и связь их с ВИЧ-инфекцией делают туберкулез заболеванием, с которым часто сталкиваются медицинские работники (МР). Это особенно важно для сотрудников бюро СМЭ, которые в результате своей деятельности подвергаются повышенному риску инфицирования МБТ [18, 22].

Цель исследования

Анализ заболеваемости туберкулезом и оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции у сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области.

Материалы и методы

Изучено: 40 актов о случаях профессионального заболевания за 2003-2022 гг. Управления Роспотребнадзора по Тюменской области; 2 журнала регистрации профессиональных заболеваний (отравлений) ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» (Тюменское Бюро); доклады «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Тюменской области» Роспотребнадзора по Тюменской области; форма статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» по Тюменской области за 2022 г.; листы «Диагностические пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)» (52) и протоколы КТ-исследования из ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр». Для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) выборочно протестированы 52 сотрудника Тюменского Бюро с помощью кожной пробы с АТР (препарат Диаскинтест® (Diaskintest), АО «ГЕНЕРИУМ») [11, 16, 17].

В аналитическом исследовании изучена связь заболевания туберкулезом и характера контакта сотрудника с биологическим материалом. Для этого было из всех сотрудников отделения СМЭ и районных отделений Тюменского Бюро сформировано две группы: группа 1 – все сотрудники, непосредственно участвующие в исследовании трупов; 2 группа – все сотрудники прочих отделений, контактирующие с биологическим материалом только при лабораторных исследованиях или не имеющие и такого контакта.

Ретроспективно изучена заболеваемость туберкулезом сотрудников Тюменского Бюро с определением интенсивных показателей на 10000 медицинских работников. При анализе полученных данных использованы методы описательной статистики. Производился расчет интенсивных (частота встречаемости) и экстенсивных показателей (доля). Процентные показатели представлены в виде $p \pm \sigma p$%, где p – процентная доля, σp – стандартное отклонение процентной доли. Для оценки значимости различия между сравниваемыми показателями рассчитывался непараметрический критерий χ^2. Производился расчет относительного риска (RR). Нулевая гипотеза о равенстве отвергалась в случае, когда значение оценки не равно 1, а 95% доверительный интервал (ДИ) не содержал (1). Значимость результатов оценивалась по коэффициенту достоверности *p*. Результаты считались значимыми при уровне $p<0,05$. Полученные при исследовании данные проанализированы и статистически обработаны программным обеспечением Microsoft Excel (Microsoft, США) и Microsoft Statistica 10.0 (Microsoft, США).

Результаты исследования

За 2003-2022 гг. было зарегистрировано 40 случаев туберкулеза у сотрудников Тюменского Бюро. Среднемноголетний показатель заболеваемости составил 105,4±23,6 на 10000 работающих. Наблюдалось снижение заболеваемости почти на 51% (с 284,1 в 2003 г. до 139,5 на 10000 работающих в 2022 г.). На рис. 1 показана динамика заболеваемости туберкулезом сотрудников Тюменского Бюро в 2003-2022 гг. в сравнении с заболеваемостью населения Тюменской области. На диаграмме видно, что заболеваемость сотрудников в 2003-2022 гг. превышала заболеваемость населения и имела резкие, скачкообразные повышения и понижения уровня.

За весь рассматриваемый период данный показатель у сотрудников Тюменского Бюро почти в 12 раз превышал аналогичный показатель сре-

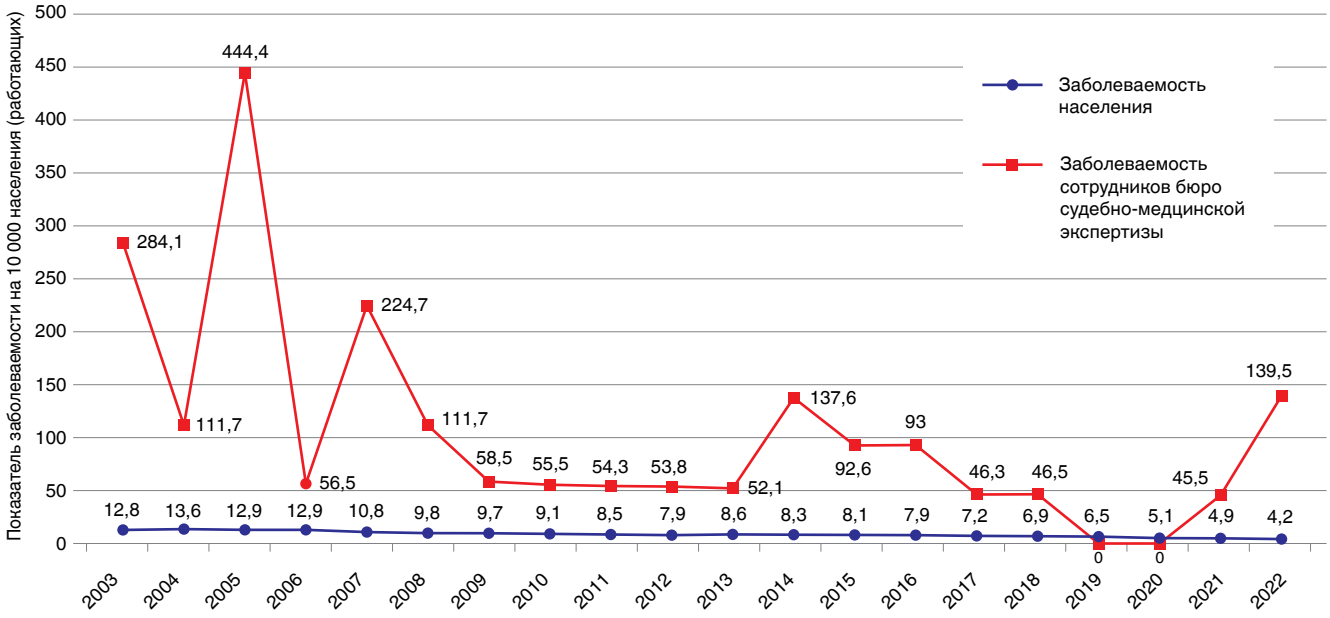

Рис. 1. *Динамика заболеваемости туберкулезом населения и сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области за период 2003-2022 гг. (абс)*

Fig. 1. *Changes in tuberculosis incidence among population and employees of the Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region in 2003-2022 (abs.)*

ди совокупного населения Тюменской области (105,4±23,6 и 8,8±0,6 в перерасчете на 10000 работающих). Установлено, что среди 40 заболевших туберкулезом сотрудников доля врачей составила 40±6,2% (16 человек), лаборантов – 40±6,2% (16) и санитаров – 20±3,1% (8). По возрасту преобладали лица 20-29 лет (40±6,2%, 16/40), лица 30-39 лет составили (32,5±5,1%, 13/40), 40-49 лет – (22,5±3,5%, 9/40) и 50-59 лет – (5±0,7%, 2/40).

Согласно некоторым данным, в первые годы работы медицинские работники имеют повышенный риск инфицирования МБТ и развития туберкулеза [9], поэтому прослежен стаж работы в бюро СМЭ заболевших туберкулезом сотрудников.

Из 40 заболевших сотрудников 20 (50%) имели стаж 5 и менее лет; 10 (25%) – от 6 до 10 лет; 8 (20%) – 11-15 лет; еще у 2 (5%) сотрудников стаж работы в СМЭ был более 20 лет. Число сотрудников, заболевших туберкулезом, со стажем работы до 5 лет было статистически значимо выше, чем сотрудников со стажем 6-10 лет ($\chi^2 = 10{,}63$; $p = 0{,}0011$) и сотрудников со стажем 11-15 лет ($\chi^2 = 17{,}85$; $p = 0{,}0000$). Между числом сотрудников со стажем 6-10 и 11-15 лет статистически значимой разницы не было ($p>0{,}05$). Среди заболевших доля сотрудников из группы 1 (участвующих в исследованиях трупов) составила 72,5±8,5% (28/40), сотрудников из группы 2– 27,5±8,5% (12/40). В табл. 1 показана частота заболевших туберкулезом в группах 1 и 2, рассчитан относительный риск (RR) заболевания туберкулезом в группах.

Как видно из табл. 1, относительный риск заболеть туберкулезом у сотрудников группы 1 (непосредственно участвующих в исследовании трупов) выше в 4 раза, чем у сотрудников группы 2 (не участвующих во вскрытиях трупов). В группе 1 заболели туберкулезом 37±7% (10/27) врачей, 40±7,9% (10/25) лаборантов, 29,6±5,6% (8/27) санитаров. В группе 2 заболели туберкулезом 13,3±1,9% (6/45) врачей и 15,8±2,5% (6/38) лаборантов. Для оценки распространенности ЛТИ (положительная проба с АТР) было обследовано 52 сотрудника, 13 (25%) из которых в прошлом перенесли туберкулез. Среди обследованных врачи составили 44,2±6,1% (23/52), лаборанты – 30,8±4,2% (16/52), санитары – 11,5±1,5% (6/52), уборщики производственных помещений – 13,5±1,8% (7/52). Уровень ЛТИ среди всех обследованных составил 32,7±4,5% (17/52), среди врачей – 34,8±7,1% (8/23), среди лаборантов и медицинских регистраторов – 25±6,1% (4/16), среди санитаров – 83,3±33,8% (5/6). Среди 17 лиц с положительным результатом иммунологического теста с АТР врачи составили 47,1±11,3% (8), санитары – 29,4±7% (5), лаборанты – 23,5±5,6% (4). Среди уборщиков производственных помещений положительных проб не наблюдалось. При расчете относительного риска установлено, что санитары

Таблица 1. **Частота заболевших туберкулезом сотрудников бюро СМЭ Тюменской области в зависимости от характера контакта с биологическим материалом**

Table 1. **Frequency of tuberculosis cases among employees of Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region depending on the nature of exposure to biological material**

Группа наблюдения	Заболели туберкулезом		RR (95% CI)
	абс	p±σp%	
Группа 1 (*n* = 79)	28	35,4±3,9	4,0 (2,2-7,4)
Группа 2 (*n* = 136)	12	8,8±0,7	

имели относительный риск ЛТИ в 3,3 раза выше (RR = 3,33; 95% CI 1,33–8,37), чем лаборанты, и в 2,4 раза выше, чем врачи (RR = 2,40; 95% CI 1,23–4,66).

По стажу сотрудники с ЛТИ распределились следующим образом: от 0 до 10 лет – 32,1±6% (9/28); от 11 до 20 лет – 26,7±6,8% (4/15); более 20 лет – 44,4±14,6% (4/9). При сравнении этих групп каких-либо статистически значимых отличий не выявлено. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки у 64,7±15,6% сотрудников (11/17) с положительной кожной пробой на АТР были выявлены кальцинаты в легких. Частота обнаружения кальцинатов без учета сотрудников с ранее перенесенным туберкулезом (4 человека) составила 53,8±14,8% (7/13). Активного туберкулезного процесса у сотрудников с положительным результатом пробы с АТР выявлено не было.

Далее было проведено сравнение частоты встречаемости положительной пробы с АТР у сотрудников отделения из группы 1 СМЭ (25/52) и из группы 2 (27/52) (Табл. 2).

***Таблица 2*. Результаты пробы с АТР у сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области с разным характером контакта с биологическим материалом (группа 1 и группа 2)**

***Table 2*. Results of TRA test in employees of the Forensic Medicine Bureau in Tyumen Region with different nature of exposure to biological material (Group 1 and Group 2)**

Группа наблюдения	ЛТИ		RR (95% ДИ)
	абс	p±σp%	
Группа 1 (*n* = 25)	13	52±10,3	3,5 (1,3-9,4)
Группа 2 (*n* = 27)	4	14,8±2,7	

Результаты анализа, представленные в табл. 2, показали, что относительный риск ЛТИ у сотрудников группы 1 (непосредственно участвующих в исследовании трупов) выше в 3,5 раза, чем у сотрудников группы 2 (не участвующих во вскрытиях трупов). Частота встречаемости положительной пробы среди врачей группы 1 была 54,5±16,3% (6/11); среди лаборантов – 25±8,7% (2/8); среди санитаров – 83,3±33,8% (5/6). В группе 2: среди врачей – 16,7±4,7% (2/12); среди лаборантов – 25±8,7% (2/8); среди прочих сотрудников группы 2 положительные пробы не встречались. Известно, что медицинские работники подвержены высокому риску как ЛТИ, так и заболеванию туберкулезом в результате профессионального контакта с пациентами с активным туберкулезом [15, 18]. Сводная оценка заболеваемости туберкулезом среди МР по всему миру составила 97 на 100 тысяч населения (диапазон от 42 до 4393 на 100 тысяч человек), а относительный риск развития (RR) туберкулеза по сравнению с общей популяцией выше почти в 3 раза (95% CI 1,67–5,19). Совокупная оценка распространенности ЛТИ среди медицинских работников составила 37% (95% ДИ 28–47) [20].

Заболеваемость туберкулезом сотрудников Тюменского Бюро СМЭ за 2003-2022 гг. составила 105,4 случая на 10000 работающих. Сравнить полученные результаты можно лишь с единичными исследованиями. В одном из них авторы демонстрировали заболеваемость туберкулезом сотрудников бюро СМЭ в РФ за 1990-2005 гг., где среднемноголетний показатель заболеваемости составил 81,6 на 10000 работающих, наибольшая заболеваемость наблюдалась в 1996 (171,9) и 2005 (164,8) годах [5].

У наиболее близкой профессиональной группы по контакту с туберкулезом (сотрудники противотуберкулезных учреждений) среднемноголетний показатель заболеваемости туберкулезом составляет более 50 на 10000 работающих и более чем в 4 раза выше заболеваемости совокупного населения [1, 7]. Доля ЛТИ среди этих МР колеблется и составляет от 24,2% до почти 50% [3, 4, 15]. То есть полученные нами результаты по ЛТИ в Тюменском Бюро МСЭ в целом согласуются со средним показателем у сотрудников противотуберкулезных учреждений в РФ и с совокупной оценкой распространенности ЛТИ у медицинских работников по всему миру.

Результаты ретроспективного анализа и обследования с АТР показали, что фактором риска развития ЛТИ и заболевания туберкулезом является характер контакта сотрудников с биологическим материалом. Риск ЛТИ и развития туберкулеза у сотрудников, участвующих в исследовании трупов, остается высоким, что связано со значительной контаминацией объектов производственной среды секционных залов микобактериями туберкулеза [12, 13].

Выводы

1. Заболеваемость туберкулезом сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области в 12 раз превышает заболеваемость туберкулезом совокупного населения области.

2. Заболевание туберкулезом и латентная туберкулезная инфекция наблюдались чаще у сотрудников, участвующих в исследованиях трупов. Относительный риск развития ЛТИ и заболевания туберкулезом в этой группе выше в 3,5 и 4 раза соответственно, чем у сотрудников прочих отделений бюро СМЭ Тюменской области. Среди заболевших туберкулезом преобладали сотрудники со стажем работы в СМЭ до 5 лет.

3. Латентная туберкулезная инфекция обнаружена у 1/3 обследованных сотрудников, более 50% из которых имели кальцинаты в легочной ткани по данным КТ ОГК. Активного туберкулезного процесса у них не было.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев Д.Н., Егорова О.С., Мордовской Г.Г., Медвинский И.Д. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников в противотуберкулезных учреждениях Свердловской области // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. – № 1. – С. 58-75.

2. Дмитриенко Ю.В. Особенности эпидемиологического надзора и профилактика заражений туберкулезом персонала учреждений судебно-медицинской экспертизы: дис. … канд. мед. наук.: 14.00.30. – Эпидемиология / Центр. НИИ эпидем. Минздрава РФ. Москва. 2006. 207 с.

3. Зорина М.М., Филимонов П.Н., Фелькер И.Г., Мальцев А.В. Оценка распространенности латентной туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезного учреждения // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 66-69. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-5-66-68

4. Истомина Е.В., Зинченко Ю.С., Беляева Е.Н., Басанцова Н.Ю. Старшинова, А.А. Ранняя диагностика туберкулезной инфекции у сотрудников противотуберкулезных учреждений и медицинских стационаров общего профиля // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 4-9.

5. Клевно В.А., Колкутин В.В., Кадочников Д.С., Зигаленко Д.Г. Ретроспективный эпидемиологический анализ профессиональной инфекционной заболеваемости сотрудников государственных судебно-медицинских экспертных учреждений за период с 1990 по 2005 г. // Суд.-мед. эксперт. – 2007 г. – № 4. – С. 27-29.

6. Натарова А.А., Сааркоппель Л.М. Оценка уровня и факторов риска профессиональной заболеваемости медицинских работников // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-9. – С. 1873-1877.

7. Пасечник О.А., Плотникова О.В., Стасенко В.Л., Дымова М.А. Биологический фактор риска профессиональной заболеваемости туберкулезом медицинских работников // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 8. – С. 52-57. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-52-57

8. Петрухин Н.Н., Логинова Н.Н., Андреенко О.Н., Гребеньков С.В., Бойко И.В., Орницан Э.Ю. Проблема туберкулеза легких у работников лечебно-профилактического звена здравоохранения в Северо-Западном федеральном округе // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №. 5. – С. 590-595. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-590-595

9. Сацук А.В., Акимкин В.Г., Храпунова И.А., Полибин Р.В., Ефимов М.В., Лыткина И.Н. Заболеваемость туберкулезом работников здравоохранения Москвы (1995-2008 г.г.) // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010.– № 4. – С.15–20.

10. Сергеева И. В., Тихонова Е.П., Андронова Н.В., Кузьмина Т.Ю., Зотина Г.П. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 24.

11. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(4): 229-235.

12. Тимофеев Р.М., Марченко А.Н., Калашников А.А. Оценка интенсивности микробной контаминации объектов производственной среды бюро судебно-медицинской экспертизы // Медицинская наука и образование Урала. –2022. –Т. 23, № 2 (110) – С. 63-69. https://doi.org/10.36361/18148999_2022_23_2_63

13. Тимофеев Р.М., Марченко А.Н., Калашников А.А. Оценка эффективности системы обеспечения эпидемиологической безопасности в бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области // Медицинская наука и образование Урала. –2022. –Т. 23, № 4 (112) – С. 106-111. https://doi.org/10.36361/18148999_2022_23_4_106

14. Collins C.H., Grange J.M. Tuberculosis acquired in laboratories and necropsy rooms // Communicable Disease and Public Health. – 1999. – Vol. 2. – №. 3. – P. 161-167.

15. Sawhney N., Mehta S., Singh V.A., Shinu P. Application of tuberculin skin test in diagnosis of latent tuberculosis: a two year experience in a tertiary care hospital // J Pharm Biomed Sci. – 2015. – Vol. 5. – P. 643-649.

16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. European Respiratory Journal, Supplement. 2013; 42(S57): 1995.

17. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. European Respiratory Journal. 2012; 40(S56): 416.

REFERENCES

1. Golubev D.N., Egorova O.S., Mordovskoy G.G., Medvinskiy I.D. Tuberculosis incidence among medical workers in anti-tuberculosis institutions in Sverdlovsk Region. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2015, no. 1, pp. 58-75. (In Russ.)

2. Dmitrienko Yu.V. *Osobennosti epidemiologicheskogo nadzora i profilaktika zarazheniy tuberkulezom personala uchrezhdeniy sudebno-meditsinskoy ekspertizy. Dis. kand. med. nauk.* [Specific featuresof epidemiological surveillance and prevention of tuberculosis infection among personnel of forensic medical examination institutions. Doct. Diss.]. Moscow, 2006, 207 p.

3. Zorina M.M., Filimonov P.N., Felker I.G., Maltsev A.V. Estimation of the spread of latent tuberculosis infection among tuberculosis facility employees. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 66-69. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-5-66-68

4. Istomina E.V., Zinchenko Yu.S., Belyaeva E.N., Basantsova N.Yu., Starshinova A.A. Early diagnosis of tuberculosis infection in employees of TB units and general hospitals. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 4, pp. 4-9. (In Russ.)

5. Klevno V.A., Kolkutin V.V., Kadochnikov D.S., Zigalenko D.G. Retrospective epidemiological analysis of occupational infectious morbidity among employees of state forensic medical institutions from 1990 to 2005. *Sud. Med. Ekspert*, 2007, no. 4, pp. 27-29. (In Russ.)

6. Natarova A.A., Saarkoppel L.M. Assessment of the level and risk factors of occupational morbidity among medical workers. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2015, no. 1-9, pp. 1873-1877. (In Russ.)

7. Pasechnik O.A., Plotnikova O.V., Stasenko V.L., Dymova M.A. Biological risk factor for occupational incidence of tuberculosis in medical workers. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*, 2018, no. 8, pp. 52-57. (In Russ.) https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-52-57

8. Petrukhin N.N., Loginova N.N., Andreenko O.N., Grebenkov S.V., Boyko I.V., Ornitsan E.Yu. Pulmonary tuberculosis in healthcare workers of the North-West Federal District. *Pulmonologiya*, 2019, vol. 29, no. 5, pp. 590-595. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-590-595

9. Satsuk A.V., Akimkin V.G., Khrapunova I.A., Polibin R.V., Efimov M.V., Lytkina I.N. Tuberculosis incidence among healthcare workers in Moscow (1995-2008). *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2010, no. 4, pp. 15-20. (In Russ.)

10. Sergeeva I.V., Tikhonova E.P., Andronova N.V., Kuzmina T.Yu., Zotina G.P. The incidence of infectious diseases among medical workers, whether this is related to their professional activities. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2015, no. 6, pp. 24. (In Russ.)

11. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya, Journal im. G.N. Speransky* 2019, vol. 98(4), pp. 229-235. (In Russ.)

12. Timofeev R.M., Marchenko A.N., Kalashnikov A.A. Assessment of the microbial contamination intensity of the bureau of forensic medical expertise production environment objects. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*, 2022, vol. 23, no. 2 (110), pp. 63-69. (In Russ.) https://doi.org/10.36361/18148999_2022_23_2_63

13. Timofeev R.M., Marchenko A.N., Kalashnikov A.A. Evaluation of the efficiency of the system of ensuring epidemiological safety in the bureau of forensic medical examination of the Tyumen region. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*, 2022, vol. 23, no. 4 (112), pp. 106-111. (In Russ.) https://doi.org/10.36361/18148999_2022_23_4_106

14. Collins C.H., Grange J.M. Tuberculosis acquired in laboratories and necropsy rooms. *Communicable Disease and Public Health*, 1999, vol. 2, no. 3, pp. 161-167.

15. Sawhney N., Mehta S., Singh V.A., Shinu P. Application of tuberculin skin test in diagnosis of latent tuberculosis: a two year experience in a tertiary care hospital. *J. Pharm. Biomed. Sci.*, 2015, vol. 5, pp. 643-649.

16. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *European Respiratory Journal,* Suppl., 2013, vol. 42(S57), pp. 1995.

17. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal,* 2012, vol. 40(S56), pp. 416.

18. Stephenson L., Byard R.W. Issues in the handling of cases of tuberculosis in the mortuary // Journal of Forensic and Legal Medicine. – 2019. – Vol. 64. – P. 42-44. https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.04.002.
19. Templeton G.L., Illing L.A., Young L., et al. The risk for transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy // Annals of internal medicine. – 1995. – Vol. 122. – №. 12. – P. 922-925. https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00005
20. Uden L., Barber E., Ford N., Cooke G.S. Risk of tuberculosis infection and disease for health care workers: an updated meta-analysis // Open forum infectious diseases. – US : Oxford University Press, 2017. – Vol. 4. – №. 3. – P. ofx137. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx137
21. Wilkins D., Woolcock A.J., Cossart Y.E. Tuberculosis: medical students at risk // Medical journal of Australia. – 1994. – Vol. 160. – №. 7. – P. 395-397.
22. World Health Organization. The END TB strategy. URL: http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf (access date: 20.02.2023).

18. Stephenson L., Byard R.W. Issues in the handling of cases of tuberculosis in the mortuary. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 2019, vol. 64, pp. 42-44. https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.04.002.
19. Templeton G.L., Illing L.A., Young L., et al. The risk for transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy. *Annals of Internal Medicine*, 1995, vol. 122, no. 12, pp. 922-925. https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00005
20. Uden L., Barber E., Ford N., Cooke G.S. Risk of tuberculosis infection and disease for health care workers: an updated meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, US, Oxford University Press, 2017, vol. 4, no. 3, pp. ofx137. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx137
21. Wilkins D., Woolcock A.J., Cossart Y.E. Tuberculosis: medical students at risk. *Medical Journal of Australia*, 1994, vol. 160, no. 7, pp. 395-397.
22. World Health Organization. The END TB strategy. Available: http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf Accessed February 02, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
Тел. +7 (3452) 20-21-97

Тимофеев Роман Михайлович
Ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии, врач – судебно-медицинский эксперт ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы»
E-mail: timofeevrm@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4188-5848

Марченко Александр Николаевич
Д.м.н., заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии
E-mail: marchenkoan@tyumsmu.ru
ORCID: 0000-0002-8286-0279

ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы»
625032, Россия, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 14

Калашников Александр Александрович
Начальник бюро
Тел. +7 (3452) 49-40-19
E-mail: a_kalash@bk.ru
ORCID: 0000-0002-0524-5272

ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр»
625017, Россия, г.Тюмень, ул. Курортная, д. 2а

Пирогова Наталья Давыдовна
Главный врач
Тел. +7 (3452) 43-35-89
E-mail: opd@med-to.ru
ORCID: 0000-0002-8415-9961

Поступила 03.08.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tyumen State Medical University,
54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia
Phone: +7 (3452) 20-21-97

Roman M. Timofeev
Assistant of the Department of Hygiene, Ecology and Epidemiology, Forensic Doctor of Forensic Medical Examination Bureau
Email: timofeevrm@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4188-5848

Aleksandr N. Marchenko
Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Hygiene, Ecology and Epidemiology
Email: marchenkoan@tyumsmu.ru
ORCID: 0000-0002-8286-0279

Regional Forensic Medicine Bureau,
14 Yury Semovskikh St., Tyumen, 625032, Russia

Aleksandr A. Kalashnikov
Head of Forensic Medicine Bureau
Phone: +7 (3452) 49-40-19
Email: a_kalash@bk.ru
ORCID: 0000-0002-0524-5272

Regional Clinical Phthisiopulmonary Center,
2A Kurortnaya St., Tyumen,
625017, Russia

Natalya D. Pirogova
Head Physician
Phone: +7 (3452) 43-35-89
Email: opd@med-to.ru
ORCID: 0000-0002-8415-9961

Submitted as of 03.08.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 578.834.1:576.5:616.24
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-26-33

Некоторые аспекты участия карбоксипептидазы А3 тучных клеток в патогенезе COVID-19

А.В. БУДНЕВСКИЙ[1], С.Н. АВДЕЕВ[2], Е.С. ОВСЯННИКОВ[1], Н.Г. АЛЕКСЕЕВА[1], В.В. ШИШКИНА[1], И.А. САВУШКИНА[1], И.М. ПЕРВЕЕВА[3], В.Р. ДРОБЫШЕВА[1]

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

[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» МЗ РФ, Москва, РФ

[3] БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить участие карбоксипептидазы А3 (СПА3) тучных клеток легких в патогенезе COVID-19.

Материалы и методы. Исследованы образцы аутопсийного материала легких пациентов, умерших от COVID-19 тяжелого течения, и пациентов, умерших от внешних причин. После смерти пациента на вторые сутки производилось вскрытие и забор аутопсийного материала. Проведена подготовка гистологических препаратов с анализом дегрануляционной активности СРА3-позитивных тучных клеток (ТК). Выполнен корреляционный анализ протеазного профиля и клинико-лабораторных показателей.

Результаты. У пациентов, умерших от COVID-19, общее количество СРА3-позитивных ТК, СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции и совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК (две СРА3-позитивные ТК, имеющие общую цитоплазму) было статистически значимо выше по сравнению с таковым у пациентов группы контроля. Установлены положительные корреляционные связи между общим количеством СРА3-позитивных ТК и СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции с содержанием гемоглобина крови (r = 0,491; p = 0,008; r = 0,521; p = 0,004), между общим количеством СРА3-позитивных ТК, дегранулирующих СРА3-позитивных ТК и совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК с общим белком крови (r = 0,431, p = 0,020; r = 0,449, p = 0,015; r = 0,456, p = 0,013), между СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции и общим количеством СРА3-позитивных ТК с уровнем АЧТВ (r = 0,428; p = 0,021; r = 0,374; p = 0,045). Установлены отрицательные корреляционные связи: между общим количеством СРА3-позитивных ТК и уровнем МНО (r = - 0,812; p = 0,050), отдельно лежащих СРА3-позитивных ТК с количеством моноцитов (r = - 0,384; p =0,044), совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК с эозинофилами в крови (r = - 0,420, p =0,023).

Ключевые слова: тучные клетки, COVID-19, поражение легких, карбоксипептидаза А3.

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Алексеева Н.Г., Шишкина В.В., Савушкина И.А., Первеева И.М., Дробышева В.Р. Некоторые аспекты участия карбоксипептидазы А3 тучных клеток в патогенезе COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 26–33. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-26-33

Certain Aspects of Mast Cell Carboxypeptidase A3 Involvement in the Pathogenesis of COVID-19

A.V. BUDNEVSKIY[1], S.N. AVDEEV[2], E.S. OVSYANNIKOV[1], N.G. ALEKSEEVA[1], V.V. SHISHKINA[1], I.A. SAVUSHKINA[1], I.M. PERVEEVA[3], V.R. DROBYSHEVA[1]

[1] Voronezh State Medical Academy Named after N.N. Burdenko, Russian Ministry of Health, Voronezh, Russia

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

[3] Voronezh Regional Clinical Hospital no.1, Voronezh, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the involvement of lung mast cell carboxypeptidase A3 (SPA3) in the pathogenesis of COVID-19.

Subjects and Methods. Samples of autopsy specimens from the lungs of patients who died of severe COVID-19 and patients who died of external causes were examined. On day 2 after the patient's death, the autopsy was performed and autopsy specimens were collected. Histological samples were prepared to analyze the degranulation activity of CPA3-positive mast cells (MCs). Correlations between protease profile and clinical and laboratory parameters were analyzed.

Results. In the patients died of COVID-19, the total numbers of CPA3-positive MCs, CPA3-positive MCs with signs of degranulation, and coadjacent CPA3-positive MCs (two CPA3-positive MCs sharing a common cytoplasm) were statistically significantly higher versus the patients from Control Group. Positive correlations were established between the total number of CPA3-positive MCs and CPA3-positive MCs with signs of degranulation with blood hemoglobin level (r = 0.491; p = 0.008; r = 0.521; p = 0.004), between the total number of CPA3-positive MCs degranulating CPA3-positive MCs and adjacent CPA3-positive MCs with total blood protein (r = 0.431, p = 0.020; r = 0.449, p = 0.015; r = 0.456, p = 0.013), and between CPA3-positive MCs

with signs of degranulation and total number of CPA3-positive MCs with aPTT level (r = 0.428; *p* = 0.021; r = 0.374; *p* = 0.045). Negative correlations were established between the total number of CPA3-positive MCs and the level of INR (r = - 0.812; *p* = 0.050), separately lying CPA3-positive MCs with the number of monocytes (r = - 0.384; *p* = 0.044), jointly adjacent CPA3-positive Mcs with blood eosinophils (r = - 0.420, *p* = 0.023).

Key words: mast cells, COVID-19, lung damage, carboxypeptidase A3.

For citation: Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Alekseeva N.G., Shishkina V.V., Savushkina I.A., Perveeva I.M., Drobysheva V.R. Certain aspects of mast cell carboxypeptidase A3 involvement in the pathogenesis of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 26–33. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-26-33

Для корреспонденции:
Алексеева Надежда Геннадиевна
E-mail: nadya.alekseva@mail.ru

Correspondence:
Nadezhda G. Alekseeva
Email: nadya.alekseva@mail.ru

Введение

Отличительной чертой патогенеза COVID-19 является «цитокиновый шторм», который вызывает повышенные уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких, как: интерлейкин-6 *(IL-6)*, фактор некроза опухоли-альфа *(TNF-α)*, хемокин (С-С-мотив), лиганд 2 *(CCL2)* и гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор *(G-CSF)* [9]. Проникший в организм коронавирус *SARS-CoV-2*, в первую очередь, атакуется клетками врожденного иммунитета – макрофагами, лимфоцитами, а также тучными клетками (ТК), стратегически локализованными в соединительной ткани оболочек носовой полости и нижних дыхательных путей [19, 20]. Тучные клетки – иммунные клетки миелоидного происхождения, широко представленные по всему организму, синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов, регулирующих функции ряда иммунных клеток (макрофагов, гранулоцитов, Т - клеток, В - клеток и натуральных киллеров) [6, 7, 11]. В ТК содержится множество биологически активных веществ, упакованных в цитоплазматические гранулы, такие как группа протеаз – триптаза, карбоксипептидаза А3 (СРА3) и химаза, биогенные амины – серотонин, гистамин и гликозаминогликанов, например, гепарин. Они также продуцируют другие типы медиаторов воспаления, включая простагландины, лейкотриены, которые высвобождаются после активации [8, 12]. Многие из них играют ключевую роль в патогенезе COVID-19, усугубляя процесс воспаления [18]. Карбоксипептидаза А3 также участвует в развитии инфекционных и неинфекционных заболеваний и является важным компонентом секретома ТК [2, 10]. Появляется все больше свидетельств участия СРА3 ТК в патогенезе COVID-19. Это может быть объяснено обильной экспрессией СРА3 ТК в различных органах, включая легкие человека [22, 25]. Имеются доказательства того, что нейротензин, кинетензин, нейромедиатор N, ангиотензин I и эндотелин - I, идентифицированные субстраты для СРА3 ТК, ассоциированы с легочным фиброзом, который часто наблюдается у пациентов с COVID-19 [16]. Кроме того, определение содержания СРА3 ТК в сыворотке крови могло бы оказаться прогностическим биомаркером для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом течения COVID-19 [24].

Цель исследования

Определить участие СРА3 тучных клеток легких в патогенезе COVID-19.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов (основная группа – ОГ), умерших от COVID-19 (среди них 13 (43%) – мужчин, 17 (57%) – женщин, средний возраст – 61,1 ± 11,9 лет) с установленным диагнозом COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции, с развитием двусторонней вирусной внебольничной пневмонии, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) (использовались диагностические критерии «Берлинская дефиниция» ОРДС The ARDS Definition Task Force) [3]. Пациенты проходили лечение в БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1», БУЗ ВО «ВОКБ № 1» в отделениях COVID-19 в период с сентября 2021 г. по март 2022 г. и умерли в результате COVID-19. Забор аутопсийного материала легких пациентов ОГ осуществлялся на базах патологоанатомических отделений. В контрольную группу (КГ) были включены 9 пациентов, умерших от внешних причин (из них 4 (44%) мужчин и 5 (56%) женщин, средний возраст – 60,9 ± 10,1 года). Забор аутопсийного материала легких у них осуществлялся в БУЗ ВО «Воронежское областное бюро СМЭ». В исследование не включались пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания: бронхиальная астма (БА); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); хронический бронхит; профессиональные заболевания легких; инфекционные (кроме COVID-19) заболевания легких (пневмонии, туберкулез и др.); больные онкологией; гепатитом; циррозом печени; хронической болезнью почек стадия

Таблица 1. **Демографическая характеристика пациентов и наличие сопутствующих заболеваний**

Table 1. **Demographic characteristics of patients and their comorbidities**

Показатели		ОГ *n*=30	КГ *n*=9
		абс (%)	абс (%)
Пол	мужской	13(43)	4(44)
	женский	17(57)	5(56)
Средний возраст, лет		61,1±11,9	60,9±10,1
ПЦР SARS-CoV-2 «+»		30(100)	0(0)
Двусторонняя пневмония		30(100)	0(0)
ОРДС		30(100)	0(0)
Сахарный диабет 2-го типа		1(3)	0 (0)
Гипертоническая болезнь		25(83)	8(89)
Хроническая ишемическая болезнь сердца		2(7)	1(11)
Ишемический инсульт		4 (13)	1(11)
ХСН		7(23)	3(33)
Стадия ХСН	I	3(10)	1(11)
	IIA	4(13)	2(22)
	IIБ и III	0(0)	0(0)
Ожирение		8(27)	4(44)
Степень ожирения	I	8(27)	1(11)
	II	0(0)	1(11)
	III	0(0)	2(22)
Хроническая болезнь почек		2(7)	1(11)

За и выше. Демографические показатели пациентов и наличие у них сопутствующих заболеваний представлены в табл. 1.

Аутопсийный материал фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине, проводилась пробоподготовка и заливка в парафин. В последующем изготавливались срезы толщиной 5 мкм для окрашивания гематоксилином, эозином и раствором Гимза, а также ультратонкие срезы толщиной 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по стандартному протоколу [10] с использованием поликлональных кроличьих антител к CPA3 фирмы Abcam (каталожный номер *ab251685*, в разведении 1:1000), после нанесения вторичных антител срезы помещались в монтажную среду. Микропрепараты анализировались с помощью микроскопа Zeiss Axio Imager. A2 (Carl Zeiss, Германия) с системой фотодокументирования изображений и цифровой камерой Camera Axiocam 506 color (Carl Zeiss, Германия). Обработка изображений осуществлялась в программе ZEN2.3. Количественное исследование содержания CPA3-позитивных ТК, а также степени их дегрануляции проводилось при использовании объектива ×40 с анализом ⩾50 полей зрения с дальнейшим пересчетом на 1 мм^2. Морфометрический этап осуществлялся на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. Исследование было одобрено этическим комитетом от 17.11.2021 г. протоколом № 8. У пациентов ОГ при поступлении в стационар и, как минимум, однократно в динамике выполнялись стандартный общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ крови (БАК). Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statgraphics Centurion XV. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При несоответствии критериям нормальности распределения для представления использовали Me ($V_{0,25}$; $V_{0,75}$), где Me – медиана, $V_{0,25}$ и $V_{0,75}$ – верхний и нижний квартили соответственно.

Корреляционный анализ проводился в зависимости от соответствия параметрическому распределению с использованием коэффициента корреляции Спирмена и Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования определено среднее количество CPA3-позитивных ТК на 1мм² в ОГ и КГ. Кроме того, были оценены количество CPA3-позитивных ТК с признаками дегрануляции, CPA3-позитивных ТК без дегрануляции, фрагменты CPA3-позитивных ТК, а также совместных прилежаний CPA3-позитивных ТК. Результаты представлены в табл. 2.

В тканях легких у пациентов ОГ обнаружено обширное представительство CPA3-позитивных ТК

Таблица 2. **Карбоксипептидаза А3 тучных клеток в тканях легких пациентов ОГ и КГ**

Table 2. **Mast cell carboxypeptidase A3 in the lung tissue of the patients from Main Group and Control Group**

Медиана CPA3 –позитивные ТК на 1 мм^2			
Показатель	ОГ (*n* = 30) Me (V0,25 и V0,75)	КГ (*n* = 9) Me (V0,25 и V0,75)	p-value*
CPA3–позитивные ТК без признаков дегрануляции	4,35 (1,8; 7,2)	3,48 (2,3; 4,1)	0,796
CPA3–позитивные ТК с признаками дегрануляции	6,49 (1,1; 11,1)	2,07 (1,0; 2,7)	0,001
Фрагменты CPA3–позитивных ТК	1,52 (0,1; 2,3)	1,27 (0,57; 1,7)	0,779
Совместное прилежание CPA3–позитивных ТК	0,41 (0,1; 0,5)	0,06 (0,0; 0,1)	0,0001
Всего	10,84 (3,5; 19,8)	5,56 (4,2; 6,8)	0,01

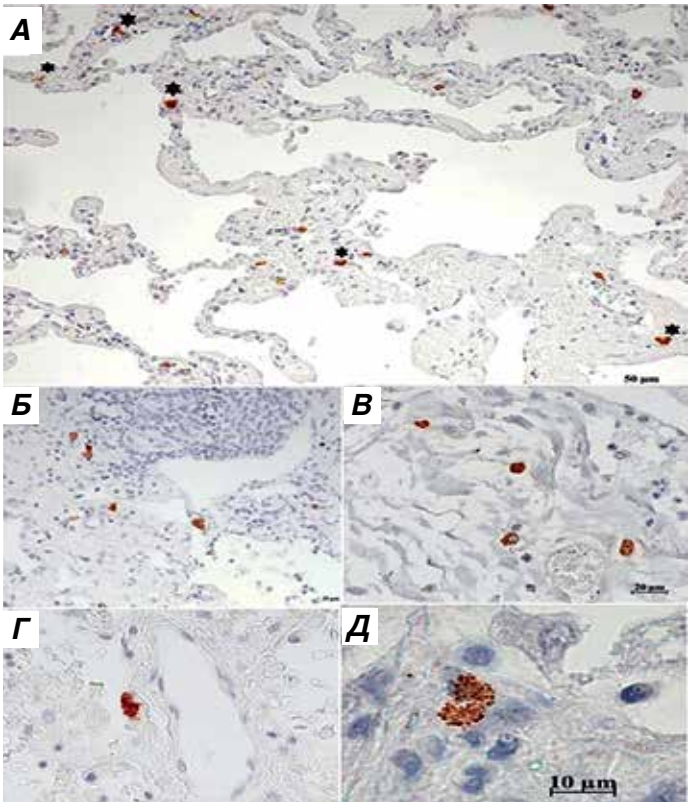

Рис. 1. *Гистотопографические особенности СРА3-позитивных тучных клеток в тканях легкого пациентов КГ (А) и ОГ (умерших от COVID-19 (Б-Д). Иммуногистохимическая реакция с антителами к карбоксипептидазе (Anti – СРА3; #ab251685; разведение 1:1000, фирма Abcam, производитель Великобритания), специфическое окрашивание коричневым цветом, ядра докрашены в голубой цвет гематоксилином Майера. А – представительство тучных клеток с гранулами карбоксипептидазы, с различным уровнем секреторной активности (без дегрануляции и с признаками дегрануляции (отмечены звездочкой); Б – межальвеолярные перегородки деформированы и утолщены за счет воспалительно-клеточной инфильтрации, в окружении СРА3-позитивных тучных клеток с признаками дегрануляции; В – участок развивающегося легочного фиброза, модифицируемый СРА3-позитивными тучными клетками; Г – периваскулярная локализация СРА3-позитивной тучной клетки; Д – межклеточное взаимодействие СРА3-позитивных тучных клеток. Увеличение: А – х 200; Б, В, Г – х400, Д– х1000.*

Fig. 1. *Histotopographical parameters of CPA3-positive mast cells in the lung tissue of the patients from Control Group (A) and main Group (who died of COVID-19 (B-D). Immunohistochemical reaction with antibodies to carboxypeptidase (Anti-CPAZ; #ab251685; dilution 1:1000, Abcam, UK), specific brown staining, nuclei stained blue with Mayer's hematoxylin. A – representation of mast cells with carboxypeptidase granules, with different levels of secretory activity (without degranulation and with signs of degranulation (marked with an asterisk); B – interalveolar septa are deformed and thickened due to inflammatory cell infiltration, surrounded by CPA3-positive mast cells with signs of degranulation; C – area of developing pulmonary fibrosis modified by CPA3-positive mast cells; D – perivascular localization of a CPA3-positive mast cell; E – intercellular interaction of CPA3-positive mast cells. Magnification: A – x 200; B, C, D – x400, E– x1000*

с вариабельной степенью дегрануляционной активности или без нее (рис. 1).

Обнаружено значительное представительство общего количества СРА3-позитивных ТК на 1мм², СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции и совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК в ОГ по сравнению с ГК (p = 0,01; p = 0,001; p = 0,0001). Выявлены положительные корреляционные связи между общим количеством СРА3-позитивных ТК, СРА3-позитивных ТК с дегрануляцией и содержанием гемоглобина крови по результатам последнего ОАК (выполненного пациенту незадолго до летального исхода) (r = 0,491; p = 0,008 и r = 0,521; p = 0,004, соответственно). СРА3-позитивные ТК в аутопсийном материале легких проявили корреляцию с количеством эозинофилов крови. Среднее количество на 1 мм² совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК отрицательно коррелировало с количеством эозинофилов крови в ОАК (выполненного пациенту в начале госпитализации) (r = - 0,420, p =0,023). Также количество отдельно лежащих СРА3-позитивных ТК отрицательно коррелировало с содержанием моноцитов крови по результатам последнего ОАК (r = - 0,384; p =0,044). Установлена положительная корреляционная связь общего количества СРА3-позитивных ТК, СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции и совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК с общим белком по результатам исследования БАК (выполненного в начале госпитализации) (r = 0,43, p = 0,020; r = 0,449, p = 0,015; r = 0,456, p = 0,013 соответственно). Кроме того, в исследовании продемонстрирована положительная корреляция количества СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции и общего количества СРА3-позитивных ТК с уровнем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) крови (r = 0,428, p = 0,021; r = 0,374, p = 0,045, соответственно). Также была обнаружена отрицательная корреллляционная связь между общим количеством СРА3-позитивных ТК и уровнем МНО (международное нормализованное отношение) крови (r = - 0,812, p = 0,050). Наконец, обнаружена отрицательная корреляционная связь разновидностей СРА3-позитивных ТК (с признаками дегрануляции, без признаков дегрануляции, отдельно лежащих, совместно прилежащих) и общего количества СРА3-позитивных ТК с концентрацией амилазы в крови по результатам анализа БАК (выполненного в начале госпитали-

зации) (r = - 0,550, p = 0,002; r = - 0,452, p = 0,045; r = - 0,485, p = 0,030; r = - 0,622, p = 0,008; r = - 0,590, p = 0,006 соответственно).

Ранее были опубликованы результаты нашего исследования, в котором выявлено, что у пациентов с COVID-19 среднее количество триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляциии, общее количество СРА3-позитивных ТК было статистически значимо выше, а фрагментов триптаза- и СРА3-позитивных ТК ниже, чем в группе контроля. Установлены отрицательные корреляционные связи между количеством триптаза-позитивных ТК и содержанием эритроцитов (r = –0,77200; p = 0,0206) в ОАК. Установлена отрицательная корреляция количества недегранулирующих триптаза-позитивных ТК с содержанием гемоглобина (r = –0,7697; p = 0,0209). Установлена положительная корреляция между отдельно лежащими (r = 0,6659; p = 0,0457), так и совместно прилежащими триптаза-позитивными ТК (r = 0,7779; p = 0,0196) с содержанием лейкоцитов (r = 0,6659; p = 0,0457) в ОАК, также количество как отдельно лежащих (r = 0,7652; p = 0,0217), так и совместно прилежащих триптаза- позитивных ТК (r = 0,8180; p = 0,0141) положительно коррелировало с содержанием эозинофилов по результатам ОАК и отрицательно коррелировало с количеством СРА3-позитивных ТК и содержанием тромбоцитов (r = –0,6727, p = 0,0436; r = –0,7091, p = 0,0334 соответственно). Установлена положительная корреляция между количеством совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК, а также фрагментов триптаза-позитивных ТК с показателем скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (r = 0,8180; p = 0,0141 и r = 0,7652; p = 0,0217 соответственно). Обнаружена сильная отрицательная корреляционная связь между количеством СРА3-позитивных ТК без признаков дегрануляции и уровнем С-реактивного белка крови (r = –0,7333, p=0,0278). У пациентов с COVID-19 обнаружена сниженная дегрануляционная активность триптаза-позитивных ТК наряду с повышенным представительством СРА3-позитивных ТК [1].

В литературе ранее были представлены результаты анализа протеазного профиля ТК в различных биологических средах пациентов с COVID-19. В исследовании Gebremeskel S., et al., обнаружены более высокие уровни химазы, β-триптазы и СРА3 ТК в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, что указывает на системную активацию ТК у этих пациентов [15]. Soria – Castro R., et al, независимо от Gebremeskel S., et al., также выявили увеличенное содержание СРА3 ТК в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 [24]. Это согласуется с нашим настоящим исследованием.

В настоящем исследовании нами установлены отрицательные корреляционные связи между количеством отдельно лежащих СРА3-позитивных ТК и содержанием моноцитов крови по результатам последнего ОАК. Имеются публикации, которые подтверждают, что инфицированные *SARS-CoV-2* моноциты, макрофаги и ТК могут вырабатывать большое количество многочисленных типов провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые способствуют локальному воспалению тканей и опасной системной воспалительной реакции, называемой «цитокиновым штормом». Низкая экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2 (моноцитами/макрофагами) у пациентов с COVID-19 также может способствовать развитию патологических реакций из-за провоспалительных свойств ангиотензина II и дисфункции ренин-ангиотензиновой системы. Как локальное воспаление тканей, так и цитокиновый шторм играют фундаментальную роль в развитии осложнений, связанных с COVID-19, таких, как ОРДС, который является основной причиной смерти [17]. Кроме того, химаза и СРА3 ТК также могут взаимодействовать при ферментативном расщеплении ангиотензина II, при котором каждый из ферментов обладает собственной каталитической активностью по отношению к специфическим белкам-субстратам [1].

Количество совместно прилежащих СРА3-позитивных ТК в аутопсийном материале легких продемонстрировало отрицательную корреляцию с содержанием эозинофилов в ОАК. Ранее сообщалось, что ТК, содержащие СРА3, вовлечены в основные заболевания дыхательных путей, такие, как БА, ХОБЛ и легочный фиброз [4, 13].

Выявленные в настоящем исследовании положительные корреляционные связи общего количества СРА3-позитивных ТК, СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции с содержанием гемоглобина крови согласуются с данными [21], что вирус SARS-CoV-2 значительно влияет на структурный мембранный гомеостаз эритроцитов на уровнях белка и липидов. Так, в эритроцитах пациентов с COVID-19 были повышены уровни промежуточных продуктов гликолиза, что сопровождалось окислением и фрагментацией мембранных белков. У пациентов с COVID-19 эритроциты в крови могут быть неспособны реагировать на изменения насыщения кислородом гемоглобина при попадании из легких в кровоток и могут иметь сниженную способность транспортировать и доставлять кислород.

Обращает на себя внимание установленная в настоящем исследовании положительная корреляция количества СРА3-позитивных ТК с признаками дегрануляции и общего количества СРА3-позитивных ТК с уровнем АЧТВ и отрицательная коррелляционная связь между общим количеством СРА3-позитивных ТК и уровнем МНО крови. Переход от легкой к тяжелой степени течения при COVID-19 может быть вызван цитокиновым штормом и повышенной гиперкоагуляцией со значительным риском тромбоэмболических осложнений [14].

Установленная в настоящем исследовании положительная корреляционная связь общего количества СРА3-позитивных ТК, СРА3-позитивных

ТК с признаками дегрануляции и совместно прилежащих CPA3-позитивных ТК с общим белком крови подтверждается данными, что CPA3 имеет потенциальное значение для развития легочного фиброза, ХОБЛ, так как регулирует сокращение гладкой мускулатуры, а также тонус кровеносных сосудов и сосудистый кровоток [23].

Наконец, обнаруженная в настоящем исследовании отрицательная корреляционная связь CPA3-позитивных ТК с признаками дегрануляции, без признаков дегрануляции CPA3-позитивных ТК, отдельно лежащих CPA3-позитивных ТК, совместно прилежащих CPA3-позитивных ТК и общего количества CPA3-позитивных ТК с концентрацией амилазы в крови по результатам БАК, подтверждается данными, что инфекция SARS-CoV-2 способствует повреждению поджелудочной железы. Ранее было показано, что существует двунаправленная взаимосвязь между COVID-19 и сахарным диабетом: пациенты с сахарным диабетом имели тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 и повышенную летальность; у ряда пациентов с COVID-19 без сахарного диабета наблюдалось его раннее развитие [5].

Заключение

Наше исследование показывает, что степень активации и дегрануляции CPA3 ТК в легких пациентов, умерших от COVID-19, коррелирует с уровнями моноцитов, эозинофилов, гемоглобина, амилазы, общего белка, МНО, а также АЧТВ. То есть приводит к изменению гематологических параметров и показателей свертываемости крови, участвует в воспалении, легочном фиброзе, развитии органной недостаточности, наблюдаемых при COVID-19. Повышенные уровни CPA3 ТК были выявлены у пациентов при тяжелой форме COVID-19, что потенциально может свидетельствовать об их пагубной роли в патогенезе заболевания за счет увеличения проницаемости сосудов и содействия прогрессированию ОРДС и цитокинового шторма путем повышения уровней медиаторов воспаления. Предположительно использование препаратов-стабилизаторов CPA3 ТК может ослаблять воспалительные реакции, предупреждая развитие тяжелой и крайне тяжелой формы COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Шишкина В.В., Есауленко Д.И., Филин А.А., Савушкина И.А., Первеева И.М., Алексеева Н.Г. Роль тучных клеток и их протеаз в поражении легких у пациентов с COVID-19 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, №1. – С.17-26.
2. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Кравченко А.Я. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, №2. – С.6-15.
3. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №2. – С.5–39.
4. Abonia J.P., Blanchard C., Butz B.B., et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol.126, №1. – P.140-149.
5. Abramczyk U., Nowaczyński M., Słomczyński A., Wojnicz P., Zatyka P., Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the Pancreas // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol.23, №2. – P.864.
6. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in MCs activation syndrome// Int. J. Infect. Dis. – 2020. – №100. – P.327–332.
7. Atiakshin D., Kostin A., Trotsenko I., Samoilova V., Buchwalow I., Tiemann M. Carboxypeptidase A3-A Key Component of the Protease Phenotype of Mast Cells// Cells. – 2022. – Vol.11, № 3. – P.570.
8. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Esaulenko D.I., Ovsyannikov E.S., Antakova L.N., Gerasimova O.A., Samoilenko T.V., Andreev P.Yu., Magerramova S.T., Budnevskaya S.A. Mast cells as the target of the biological effects of molecular hydrogen in the specific tissue microenvironment // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P.183-187.
9. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 //Allergy. –2020. – Vol.75, №7. – P.1564-1581.

REFERENCES

1. Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V., Esaulenko D.I., Filin A.A., Savushkina I.A., Perveeva I.M., Alekseeva N.G. The role of mast cells and their proteases in lung damage associated with COVID-19. *Pulmonologiya*, 2023, vol. 33, no. 1, pp. 17-26. (In Russ.)
2. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S., Kravchenko A.Ya. COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 6-15. (In Russ.)
3. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Anesteziologiya i Reanimatologiya,* 2020, no. 2, pp. 5-39. (In Russ.)
4. Abonia J.P., Blanchard C., Butz B.B. et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 126, no. 1, pp. 140-149.
5. Abramczyk U., Nowaczyński M., Słomczyński A., Wojnicz P., Zatyka P., Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the pancreas. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 2, pp. 864.
6. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in MCs activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, no. 100, pp. 327-332.
7. Atiakshin D., Kostin A., Trotsenko I., Samoilova V., Buchwalow I., Tiemann M. Carboxypeptidase A3-A key component of the protease phenotype of mast cells. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 570.
8. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Esaulenko D.I., Ovsyannikov E.S., Antakova L.N., Gerasimova O.A., Samoilenko T.V., Andreev P.Yu., Magerramova S.T., Budnevskaya S.A. Mast cells as the target of the biological effects of molecular hydrogen in the specific tissue microenvironment. *International Journal of Biomedicine*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 183-187.
9. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 2020, vol. 75, no. 7, pp. 1564-1581.

10. Buchwalow I. B., Böcker W. Immunohistochemistry: basics and methods. – Springer Science & Business Media, 2010.

11. Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Kosanovic D., Shishkina V.V., Filin A.A., Esaulenko D.I., Ovsyannikov E.S., Samoylenko T.V., Redkin A.N., Suvorova O.A., Perveeva I.M. Role of mast cells in the pathogenesis of severe lung damage in COVID-19 patients // Respiratory Research. –2022. – Vol.23, №1. – P.1-10.

12. Campillo-Navarro M., Chávez-Blanco A.D., Wong-Baeza I., Serafín-López J., Flores-Mejía R., Estrada-Parra S., Estrada-García I., Chacón-Salinas R. Mast Cells in Lung Homeostasis: Beyond Type I Hypersensitivity // Curr Respir Med Rev. – 2014. – Vol.10, № 2. – P.115-123.

13. Dougherty R.H., Sidhu S.S., Raman K., Solon M., Solberg O.D., Caughey G.H., Woodruff P.G., Fahy J.V. Accumulation of intraepi-thelial mast cells with a unique protease phenotype in T(H)2-high asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – № 125. –P.1046–1053.

14. Dubey L., Dorosh O., Dubey N., et al. COVID-19-induced coagulopathy: Experience, achievements, prospects // Cardiol J. – 2023. – Vol. 30, № 3. – P.453-461.

15. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M., Butuci M., Luu T., Brock E.C., Xu A., Wong A., Leung J., Korver W., Morin R.D., Schleimer R.P., Bochner B.S., Youngblood BA. Mast Cell and Eosinophil Activation Are Associated With COVID-19 and TLR-Mediated Viral Inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody // Front Immunol. – 2021. –№12. – P.650331.

16. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8, № 8. – P.807-815.

17. Jafarzadeh A., Chauhan P., Saha B., Jafarzadeh S., Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions // Life Sci. – 2020. –№ 257. – P.118102.

18. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., et al. COVID-19, MastCells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation // Neuroscientist. –2020. – Vol.26, № 5-6. – P. 402-414.

19. Kritas S.K., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy // J Biol Regul Homeost Agents. – 2020. – Vol.34, № 1. – P.9-14.

20. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. Vaccines. 2022; 10(2): 242.

21. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review // Biochem Med (Zagreb). – 2021. – Vol. 31, № 3. – P.030501.

22. Siddhuraj P., Clausson C.M., Sanden C., Alyamani M., Kadivar M., Marsal J., Wallengren J., Bjermer L., Erjefält J.S. Lung Mast Cells Have a High Constitutive Expression of Carboxypeptidase A3 mRNA That Is Independent from Granule-Stored CPA3 // Cells. –2021. – Vol. 10, №2. – P.309.

23. Siddhuraj P., Jönsson J., Alyamani M., et al. Dynamically upregulated mast cell CPA3 patterns in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis // Front Immunol. –2022. – №13. – P.924244.

24. Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-López G.M., Romero-Ramírez S., Sosa-Hernández V.A., Cervantes-Díaz R., et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin // J Leukoc Biol. – 2021. – Vol.110, № 3. – P.425-431.

25. Uhlén M., Fagerberg L., Lindskog C., et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // Science. – 2015. – Vol.347, № 6220. – P.1260419.

10. Buchwalow I.B., Böcker W. Immunohistochemistry: basics and methods. Springer Science & Business Media, 2010.

11. Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Kosanovic D., Shishkina V.V., Filin A.A., Esaulenko D.I., Ovsyannikov E.S., Samoylenko T.V., Redkin A.N., Suvorova O.A., Perveeva I.M. Role of mast cells in the pathogenesis of severe lung damage in COVID-19 patients. *Respiratory Research*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 1-10.

12. Campillo-Navarro M., Chávez-Blanco A.D., Wong-Baeza I., Serafín-López J., Flores-Mejía R., Estrada-Parra S., Estrada-García I., Chacón-Salinas R. Mast Cells in Lung Homeostasis: Beyond Type I Hypersensitivity. *Curr. Respir. Med. Rev.*, 2014, vol. 10, no. 2, pp. 115-123.

13. Dougherty R.H., Sidhu S.S., Raman K., Solon M., Solberg O.D., Caughey G.H., Woodruff P.G., Fahy J.V. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in T(H)2-high asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, no. 125, pp. 1046-1053.

14. Dubey L., Dorosh O., Dubey N. et al. COVID-19-induced coagulopathy: Experience, achievements, prospects. *Cardiol. J.*, 2023, vol. 30, no. 3, pp. 453-461.

15. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M., Butuci M., Luu T., Brock E.C., Xu A., Wong A., Leung J., Korver W., Morin R.D., Schleimer R.P., Bochner B.S., Youngblood B.A. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-Siglec-8 antibody. *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 650331.

16. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 8, pp. 807-815.

17. Jafarzadeh A., Chauhan P., Saha B., Jafarzadeh S., Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.*, 2020, no. 257, pp. 118102.

18. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E. et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*, 2020, vol. 26, no. 5-6, pp. 402-414.

19. Kritas S.K., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, no. 1, pp. 9-14.

20. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T cell immune response in COVID-19. *Vaccines,* 2022, vol. 10(2), pp. 242.

21. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2021, vol. 31, no. 3, pp. 030501.

22. Siddhuraj P., Clausson C.M., Sanden C., Alyamani M., Kadivar M., Marsal J., Wallengren J., Bjermer L., Erjefält J.S. Lung mast cells have a high constitutive expression of carboxypeptidase A3 mRNA that is independent from granule-stored CPA3. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 309.

23. Siddhuraj P., Jönsson J., Alyamani M. et al. Dynamically upregulated mast cell CPA3 patterns in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol.*, 2022, no. 13, pp. 924244.

24. Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-López G.M., Romero-Ramírez S., Sosa-Hernández V.A., Cervantes-Díaz R. et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J. Leukoc. Biol.*, 2021, vol. 110, no. 3, pp. 425-431.

25. Uhlén M., Fagerberg L., Lindskog C. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 2015, vol. 347, no. 6220, pp. 1260419.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Будневский Андрей Валериевич
Д.м.н., профессор, заслуженный изобретатель РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-исследовательской деятельности
Тел. + 7 (473) 263-81-30
E-mail: budnev@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Russian Ministry of Health
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Andrey V. Budnevskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Inventor of the Russian Federation, Head of Faculty Therapy Department, Provost for Research Activities
Phone: + 7 (473) 263-81-30
Email: budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич
Д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии
Тел. + 7 (473) 263-81-30
E-mail: ovses@ yandex.ru

Алексеева Надежда Геннадиевна
Аспирант 1 года кафедры факультетской терапии
Тел. + 7 (473) 263-81-30
E-mail: nadya.alekseva@mail.ru

Шишкина Виктория Викторовна
К.м.н., директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, доцент кафедры гистологии
Тел. + 7 (473) 243-76-88
E-mail: 4128069@gmail.ru

Савушкина Инесса Алексеевна
Аспирант 2 года кафедры факультетской терапии
Тел. + 7 (473) 263-81-30
E-mail: savushkinainessa@yandex.ru

Дробышева Валерия Романовна
Студентка 5 курса лечебного факультета
Тел. + 7 (473) 263-81-30
E-mail: DrobyshevaVR@gmail.com

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» МЗ РФ
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Авдеев Сергей Николаевич
Д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, директор НМИЦ пульмонологии, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
Тел. + 7 (495) 708-35-76
E-mail: serg_avdeev@list.ru

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»
394066, Россия, г. Воронеж, Московский проспект, 151

Первеева Инна Михайловна
К.м.н., врач-пульмонолог
Тел. + 7 (473) 257-96-22
E-mail: perveeva.inna@yandex.ru

Evgeny S. Ovsyannikov
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of Faculty Therapy Department
Phone: + 7 (473) 263-81-30
Email: ovses@ yandex.ru

Nadezhda G. Alekseeva
1st Year Post Graduate Student of Faculty Therapy Department
Phone: + 7 (473) 263-81-30
Email: nadya.alekseva@mail.ru

Viktoria V. Shishkina
Candidate of Medical Sciences, Director of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Associate Professor of Histology Department
Phone: + 7 (473) 243-76-88
Email: 4128069@gmail.ru

Inessa A. Savushkina
2nd Year Post Graduate Student of Faculty Therapy Department
Phone: + 7 (473) 263-81-30
Email: savushkinainessa@yandex.ru

Valeria R. Drobysheva
5th Year Student of General Medicine Faculty
Phone: + 7 (473) 263-81-30
Email: DrobyshevaVR@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8, Bd. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Sergey N. Avdeev
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Pulmonology Research Institute, Head of Pulmonology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky
Phone: + 7 (495) 708-35-76
Email: serg_avdeev@list.ru

Voronezh Regional Clinical Hospital no.1,
151 Orenburgskaya St., Voronezh, 394066, Russia

Inna M. Perveeva
Candidate of Medical Sciences, Pulmonologist
Phone: + 7 (473) 257-96-22
Email: perveeva.inna@yandex.ru

Поступила 02.10.2023

Submitted as of 02.10.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616-002.5:615.28:615.33
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39

Оценка безопасности 9- и 6-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Н.В. ЯЦКЕВИЧ[1], Э. ГУРБАНОВА[2], Г.Л. ГУРЕВИЧ[1], Е.М. СКРЯГИНА[1]

[1] **Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь**

[2] **Европейское региональное бюро ВОЗ, г. Копенгаген, Дания**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести оценку безопасности 39- и 24-недельных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ).

Материалы и методы. Когорты пациентов с РУ-ТБ, пролеченных по режимам: модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) – 550 пациентов, и по режиму BPaLM – 139 пациентов. Оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и особого интереса нежелательных явлений (ОИНЯ) 3 степени тяжести и выше проведена в соответствии со шкалой оценки степени тяжести EndTB, версия 5.

Результаты. В когорте мКРЛ выявлено 113 СНЯ, в когорте BPaLM – 12 СНЯ, как минимум 1 СНЯ выявлено у 16,0% и 7,2% пациентов соответственно. В когорте мКРЛ у 5,8% пациентов выявлены 37 ОИНЯ. Из 150 СНЯ/ОИНЯ, выявленных в когорте мКРЛ, 78,7% разрешились, 4,0% разрешаются, 0,7% разрешились с последствиями, 2,7% не были разрешены. Из 12 СНЯ в когорте BPaLM 66,7% разрешились, 16,7% разрешаются, 8,3% разрешились с последствиями. Препараты были отменены в 16,8% СНЯ, в 8,1% ОИНЯ в когорте мКРЛ, и в 25,0% СНЯ – в когорте BPaLM. В когорте мКРЛ во время лечения умер 21 пациент, лишь у 6 нельзя исключить влияния ПТП на летальный исход, у 15 такой связи не было. В когорте BPaLM умер 1 пациент вследствие прогрессирования сопутствующего онкологического заболевания.

Выводы. СНЯ/ОИНЯ возникают редко при применении режимов мКРЛ и BPaLM и редко приводят к прекращению лечения. Надлежащий мониторинг и ведение возникших СНЯ/ОИНЯ являются важным компонентом клинической практики.

Ключевые слова: множественно-лекарственно-устойчивый /рифампицин-устойчивый туберкулез, безопасность лечения.

Для цитирования: Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М. Оценка безопасности 9- и 6-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 34–39. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39

Evaluation of Safety of 9- and 6-Month Treatment Regimens in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

N.V. YATSKEVICH[1], E. GURBANOVA[2], G.L. GUREVICH[1], E.M. SKRYAGINA[1]

[1] **Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus**

[2] **WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark**

ABSTRACT

The objective: to evaluate the safety of 39- and 24-week treatment regimens in the patients with rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB).

Subjects and Methods. Cohorts of patients with RR-TB were treated with the following regimens: 550 patients received modified short course treatment regimens (mSCT), and 139 patients were treated with BPaLM regimen. Serious adverse events (SAEs) and adverse events of special interest (AESI) of grade 3 or higher were assessed according to the EndTB Severity Grading Scale, Version 5.

Results. In mSCT cohort, 113 SAEs were reported, in BPaLM cohort, 12 SAEs were reported, at least 1 SAE was reported in 16.0% and 7.2% of patients, respectively. In mSCT cohort, 37 AESI were reported in 5.8% of patients. Of the 150 SAEs/AESI reported in mSCT cohort, 78.7% have resolved, 4.0% are being resolved, 0.7% have resolved with sequelae, and 2.7% have not resolved. Of the 12 SAEs in BPaLM cohort, 66.7% have resolved, 16.7% are being resolved, and 8.3% have resolved with sequelae. Drugs were discontinued in 16.8% of SAEs, 8.1% of AESI in mSCT cohort, and 25.0% of SAEs in BPaLM cohort. In mSCT cohort, 21 patients died during treatment, only in 6 patients the influence of anti-tuberculosis drugs on the fatal outcome could not be ruled out, in 15 cases there was no such a correlation. In BPaLM cohort, 1 patient died due to progression of concomitant cancer.

Conclusions. SAEs/AESI rarely occur with mSCT and BPaLM regimens and rarely lead to treatment discontinuation. Appropriate monitoring and management of SAEs/AESI is an important component of clinical practice.

Key words: multiple drug resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, treatment safety.

For citation: Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Evaluation of safety of 9- and 6-month treatment regimens in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 34–39. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39

Для корреспонденции:
Яцкевич Наталья Викторовна
E-mail: yahoravanatallia@mail.ru

Correspondence:
Natalia V. Yatskevich
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Введение

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью/рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ) представляет актуальную проблему в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В настоящее время в регионе достигнуты самые высокие в мире темпы снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ), однако сохраняется самый высокий в мире уровень МЛУ/РУ-ТБ [2].

Заболеваемость ТБ в Республике Беларусь составляет 15,0 на 100 тысяч человек, смертность – 1,1 на 100 тысяч человек. Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 году составил 37,6%, среди ранее леченных – 63%. Токсичность применяемых режимов химиотерапии способствует развитию нежелательных явлений и низкой приверженности пациентов к лечению [1]. В настоящее время при лечении МЛУ/РУ-ТБ применяются три новых противотуберкулезных препарата (ПТП) – бедаквилин *(Bdq)*, деламанид *(Dlm)* и претоманид *(Pa)*, которые были одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (US FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) на основании результатов *IIb* фазы клинических испытаний лекарственных препаратов. В 2015 году ВОЗ разработала пакет активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарств (аМБЛ), предлагая национальным программам осуществлять активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку состояния пациентов, получающих ПТП, для выявления, лечения и информирования о подозреваемой или подтвержденной токсичности лекарственных препаратов [1]. Разработанная ВОЗ система аМБЛ должна применяться всегда, независимо от получаемого пациентом режима химиотерапии МЛУ/РУ-ТБ, для принятия необходимых мер по обеспечению надлежащего уровня мониторинга и оперативного реагирования на нежелательные явления, наряду с контролем ответа на лечение и его результаты.

С 2016 года ВОЗ рекомендовала применять стандартизированный короткий режим лечения [5], а в случае замены ПТП в рекомендованных схемах лечения МЛУ/РУ-ТБ проводить операционные исследования для оценки эффективности и безопасности разработанных режимов. В 2020 году ВОЗ рекомендовала применять режим, состоящий из *Bdq, Pa,* линезолида *(Lzd)* (BPaL) длительностью 6-9 месяцев у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам в рамках операционных исследований до получения дополнительных данных о его эффективности и безопасности [3]. Внедрение новых безинъекционных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием новых ПТП с сокращением продолжительности химиотерапии должно привести к повышению безопасности лечения, приверженности пациентов к лечению, значительной оптимизации затрат, предотвращению риска нозокомиальной передачи инфекции, что в итоге приведет к снижению бремени МЛУ/РУ-ТБ.

В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [3, 4, 6] у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ применяются: в рамках операционного исследования модифицированный короткий режим лечения (мКРЛ) (включающий *Bdq*, левофлоксацина *(Lfz), Lzd,* клофазимина *(Cfz)* и циклосерина *(Cs)* или *Dlm)* и операционное исследование SMARRTT (это режим BPaL дополненный моксифлоксацином *(Mfx)* – BPaLM). Длительность мКРЛ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ составляет 39 недель, режима BPaLM – 24 недели.

Цель исследования

Провести оценку безопасности мКРЛ и режима BPaLM длительностью 9 и 6 месяцев в когортах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование безопасности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших мКРЛ и режим BPaLM. Протоколы исследования одобрены Независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». В исследование безопасности мКРЛ и режима BPaLM включены 550 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ (436 мужчин, 114 женщин, средний возраст ± стандартное отклонение – 47,1±12,8 лет) и 139 (107 мужчин, 32 женщины, средний возраст ± стандартное отклонение – 47,1±13,2 лет) соответственно. Включенные в исследование пациенты получали лечение в Республике Беларусь с приме-

нением мКРЛ с декабря 2019 г. по октябрь 2021 г., а с применением режима BPaLM – с марта 2022 г. по август 2022 г.

Критерии включения в исследование: ТБ органов дыхания, других органов (МКБ А15, А18.1-А18.8) с устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину либо клинически диагностированный ТБ на основании тесного контакта с подтвержденным случаем МЛУ/РУ-ТБ; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: устойчивость МБТ к ПТП, применяемым в схеме лечения; ТБ нервной системы (МКБ А17), ТБ костей и суставов (А18.0); применение ПТП в течение одного месяца и более до назначения данной схемы; интервал QT, корректированный по частоте сердечных сокращений по формуле L.S. Fridericia, ⩾501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови. Дополнительными критериями невключения в исследование на мКРЛ были: отсутствие теста лекарственной чувствительности к фторхинолонам; милиарный ТБ (А19); активность аспартатаминотрансферазы (АСаТ) или аланинаминотрансферазы (АЛаТ), превышающая верхнюю границу нормы в 3 и более раза; уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; тяжелое состояние пациента (индекс Карновского <40).

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался мКРЛ, включающий комбинацию из 5 пероральных препаратов *(Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs* или *Dlm)* или режим лечения BPaLM, включающий комбинацию из 4 пероральных препаратов *(Bdq, Pa, Lzd, Mfx)*. При назначении режима доза линезолида составляла 600 мг в течение 16 недель, затем – 300 мг в течение 8 недель. Были исключены из исследования эффективности мКРЛ 13 пациентов, у которых получена устойчивость МБТ к препаратам, применяемым в схеме, или они пропустили более 28 доз. Эти пациенты вошли в оценку безопасности мКРЛ до момента исключения из исследования.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Сбор первичной информации по характеристике профиля безопасности осуществляли с помощью форм, разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ, с использованием пакета Microsoft Word и Microsoft Excel, базы RedCap и EpiInfo; статистическую обработку проводили с применением пакетов EpiInfo, Statistica 8.0 и Microsoft Excel. Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использовали χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Для проверки достоверности различий медиан применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и особого интереса нежелательных явлений (ОИНЯ) 3 степени тяжести и выше проведена в соответствии со шкалой оценки степени тяжести EndTB, версия 5 от 14.11.2016, разработанной экспертами EndTB на основе шкалы оценки степени тяжести Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний США (NIH) от ноября 2007 г. и шкалы общих терминологических критериев нежелательных явлений (CTCAE) Национального института онкологии США (NCI), версия 4.03 от 14.06.2010. Однофакторный анализ проведен с целью выявления прогностических факторов развития СНЯ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ и режима BPaLM, а также с целью сравнения безопасности лечения в когортах.

Результаты исследования

У пациентов, включенных в исследование мКРЛ и режима BPaLM, дефицит массы тела был выявлен у 84/550 (15,2%) и 23/139 (16,5%) (p>0,05), рецидив ТБ – у 166/550 (30,2%) и 34/139 (24,5%) (p>0,05), в исправительном учреждении находились 107/550 (19,5%) и 11/139 (7,9%) (χ^2–10,4; p=0,001) пациентов соответственно. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: синдром зависимости от алкоголя – у 206/550 (37,5%) и 36/139 (25,9%) (χ^2–6,5; p=0,01); ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 72/550 (13,1%) и 23/139 (16,5%) (p>0,05); вирусный гепатит С – у 50/550 (9,1%) и 14/139 (10,1%) (p>0,05); ВИЧ-инфекция – у 33/550 (6,0%) и 10/139 (7,2%) (p>0,05) пациентов соответственно. Односторонние изменения в легких были выявлены у 294/550 (53,5%) и 89/139 (64,0%) (χ^2–5,03; p=0,03), двусторонние – у 251/550 (45,6%) и 47/139 (33,8%) (χ^2–6,32; p=0,01), полости распада в легких – у 202/550 (36,7%) и 57/139 (41,0%) (p>0,05), внелегочный ТБ – у 26/550 (4,7%) и 11/139 (7,9%) (p>0,05) пациентов соответственно.

У пациентов, включенных в исследование, проведена оценка частоты СНЯ и ОИНЯ 3 степени и выше, зарегистрированных во время лечения с применением мКРЛ и режима BPaLM. Общее количество СНЯ, выявленных у пациентов и включенных в исследование, представлено в табл. 1. Как видно из табл. 1, статистически значимой разницы по количеству СНЯ между когортами не установлено. У 2 пациентов, получавших режим BPaLM, было выявлено увеличение активности амилазы, у пациентов когорты мКРЛ таких случаев не зарегистрировано (разница рисков (РР) = 0,014, 95% ДИ 0,004 – 0,05).

Общее количество ОИНЯ 3 и 4 степени у пациентов когорты мКРЛ представлено в табл. 2.

Наиболее частыми ОИНЯ 3 и 4 степени при применении мКРЛ были миелосупрессия в 78,4% (29/37) случаев и нейропатия – в 10,8% (4/37) случаев.

Таблица 1. **Количество серьезных нежелательных явлений у пациентов обеих когорт**

Table 1. **Number of serious adverse events in the patients from both cohorts**

Вид СНЯ	Количество СНЯ	
	мКРЛ абс(%)	BPaLM абс(%)
Диарея	20 (17,7)	(0)
Увеличение активности трансаминаз	18 (15,9)	2 (16,7)
Удлинение QTcF	12 (10,6)	0 (0)
Острая почечная недостаточность	13 (11,5)	2 (16,7)
COVID-19	10 (8,8)	0 (0)
Миелосупрессия	6 (5,3)	1 (8,3)
Онкологическое заболевание	6 (5,3)	2 (16,7)
Колит/ Cl. difficile инфекция	5 (4,4)	1 (8,3)
Прогрессирование Ишемической болезни сердца/ Острая сердечная недостаточность	5 (4,4)	0 (0)
Гепатит	2 (1,8)	0 (0)
Увеличение уровня билирубина	2 (1,8)	0 (0)
Увеличение активности амилазы	0 (0)	2 (16,7)
Желудочковая экстрасистолия	0 (0)	1 (8,3)
Запор	0 (0)	1 (8,3)
Другие *	14 (12,4)	0 (0)
Всего	113 (100,0)	12 (100,0)

Примечание: абсцесс печени – 1 (0,9%), аллергическая реакция – 1 (0,9%), ВИЧ-ассоциированный энцефалит –1 (0,9%), кишечная непроходимость – 1 (0,9%), легочное кровотечение – 1 (0,9%), многоформная экссудативная эритема – 1 (0,9%), неврит зрительного нерва – 1 (0,9%), острое нарушение мозгового кровообращения – 1 (0,9%), отравление этиловым спиртом – 1 (0,9%), перелом – 1 (0,9%), прогрессирование хронической обструктивной болезни легких – 1 (0,9%), судороги – 1 (0,9%), суицид – 1 (0,9%), тяжелая открытая черепно-мозговая травма – 1 (0,9%)*

Note: liver abscess – 1 (0.9%), allergic reaction – 1 (0.9%), HIV-associated encephalitis – 1 (0.9%), intestinal obstruction – 1 (0.9%), pulmonary bleeding – 1 (0.9%), exudative erythema multiforme – 1 (0.9%), optic neuritis – 1 (0.9%), acute cerebrovascular accident – 1 (0.9%), ethyl alcohol poisoning – 1 (0.9%), fracture – 1 (0.9%), progression of chronic obstructive pulmonary disease – 1 (0.9%), seizures – 1 (0.9%), suicide – 1 (0.9 %), and severe open craniocerebral injury – 1 (0.9%)*

Таблица 2. **Общее количество нежелательных явлений особого интереса 3 и 4 степени у пациентов когорты мКРЛ**

Table 2. **Total number of grade 3 and 4 adverse events of special interest in the patients from mSCT cohort**

Вид ОИНЯ 3 и 4 степени тяжести	В когорте мКРЛ абс (%)
Миелосупрессия	29 (78,4)
Нейропатия	4 (10,8)
Увеличение активности аспартатаминотрансферазы	3 (8,1)
Увеличение уровня билирубина	1 (2,7)
Всего	37 (100,0)

Таблица 3. **Количество серьезных нежелательных явлений и особого интереса нежелательных явлений 3 и 4 степени по месяцам лечения у пациентов обеих когорт**

Table 3. **Number of serious adverse events and grade 3 and 4 adverse events of special interest by treatment month in the patients from both cohorts**

Месяц лечения	Количество СНЯ/ОИНЯ		χ^2; p
	мКРЛ абс (%)	BPaLM абс (%)	
1	20 (13,3)	5 (42,7)	4,84; 0,03
2	34 (22,7)	1 (8,3)	>0,05
3	22 (14,7)	1 (8,3)	>0,05
4	12 (8,0)	1 (8,3)	>0,05
5	13 (8,7)	2 (16,7)	>0,05
6	14 (9,3)	2 (16,7)	>0,05
7	10 (6,7)	–	–
8	13 (8,7)	–	–
9	12 (8,0)	–	–
Всего	150 (100,0)	12 (100,0)	–

Количество СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование мКРЛ и режима BPaLM, представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, максимальное количество СНЯ и НЯИ 3 и 4 степени при применении мКРЛ и режима BPaLM было выявлено на 1-3 и 1 месяце лечения соответственно. Медиана (IQR) времени до появления нежелательных явлений в когорте пациентов, получавших мКРЛ, составила 87,0 (43,0-177,0) дней, режим BPaLM – 66,5 (15,3; 140,0) дней (U – 636,0; p = 0,09).

У пациентов, получавших мКРЛ, по сравнению с пациентами, получавшими режим BPaLM, в 2,2 раза чаще были выявлены СНЯ – у 88/550 (16,0%) и 10/139 (7,2%) пациентов соответственно, отношение рисков (ОР)=2,2; 95% ДИ 1,19–4,16; p=0,01) (табл. 4).

Таблица 4. **Частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)**

Table 4. **Incidence of serious adverse events in the patients included in the study, absolute number (%)**

Параметры	Число пациентов		χ^2; p
	мКРЛ, *n*=550 абс (%)	BPaLM, *n*=139 абс (%)	
СНЯ не было	462 (84,0)	129 (92,8)	7,05; 0,008
СНЯ были	88 (16,0)	10 (7,2)	7,05; 0,008
1 СНЯ	70 (12,7)	8 (5,8)	4,70; 0,03
2 СНЯ	12 (2,2)	2 (1,4)	>0,05
3 СНЯ	5 (0,9)	0 (0)	>0,05
4 СНЯ	1 (0,2)	0 (0)	>0,05

У 5,8% (32/550) пациентов когорты мКРЛ были выявлены ОИНЯ 3 или 4 степени, из них у 28 пациентов выявлен один вид, у 3 – два вида, у 1 пациента – 3 вида. У пациентов, получавших режим

***Таблица 5*. Последствия серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)**

***Table 5*. Sequelae of serious adverse events in the patients included in the study, absolute number (%)**

Последствия СНЯ	Число пациентов		χ^2; p
	мКРЛ абс (%)	BPaLM абс (%)	
Смерть	11 (9,7)	1 (8,3)	>0,05
Угроза жизни	20 (17,7)	3 (25,0)	>0,05
Госпитализация/продление госпитализации	35 (31,0)	1 (8,3)	6,04; 0,01
Стойкая или значительная нетрудоспособность/ инвалидность	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Иное	47 (41,6)	7 (58,3)	>0,05
Всего	113 (100,0)	12 (100,0)	–

BPaLM, ОИНЯ 3 или 4 степени зарегистрированы не были (разница рисков (РР)=0,058; 95% ДИ 0,03–0,08). Последствия серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, у пациентов, получавших мКРЛ и режим BPaLM, наиболее частым последствием СНЯ были состояния, отнесенные к категории «Иное», которые не угрожали жизни, но требовали снижения дозы ПТП, приостановки лечения или отмены ПТП. У пациентов, получавших мКРЛ, по сравнению с пациентами, получавшими режим BPaLM, в 3,73 раза чаще была необходима госпитализация или ее продление из-за развития СНЯ (ОР=8,8, 95% ДИ 1,22–64,0, p=0,03). В когорте мКРЛ один или несколько ПТП были отменены – в 16,8% (19/113) случаев СНЯ и 8,1% (3/37) случаев ОИНЯ. В когорте BPaLM – в 16,7% (2/12) случаев СНЯ был отменен линезолид, режим лечения отменен у 1/12 (8,3%) пациента из-за развития экстрасистолии на первом месяце лечения. После отмены исследуемого режима пациенту был назначен индивидуальный режим длительностью не менее 18 месяцев. Исходы СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 6.

***Таблица 6*. Исходы серьезных нежелательных явлений и особого интереса нежелательных явлений 3 и 4 степени в когортах пациентов**

***Table 6*. Outcomes of serious adverse events and grade 3 and 4 adverse events of special interest in the cohorts**

Исход СНЯ и ОИНЯ	Число пациентов		χ^2; p
	мКРЛ абс (%)	BPaLM абс (%)	
Разрешилось	118 (78,7)	8 (66,7)	4,2; 0,04
Разрешается	6 (4,0)	2 (16,7)	>0,05
Разрешилось с последствиями	1 (0,7)	1 (8,3)	>0,05
Не разрешилось	4 (2,7)	0 (0)	–
Умер	21 (14,0)	1 (8,3)	>0,05
Всего	150 (100,0)	12 (100,0)	–

У пациентов когорты мКРЛ и когорты BPaLM большинство СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени (78,7% и 63,6% соответственно) разрешились. Во время лечения с применением мКРЛ умер 21 пациент. У 6 пациентов нельзя исключить влияния ПТП на смертельный исход: 4 пациента умерли от прогрессирования ИБС/сердечной недостаточности; 1 – вследствие суицида; 1 – в результате развития колита. В 15 случаях летальный исход не был связан с приемом ПТП: 6 пациентов умерло вследствие прогрессирования онкологической патологии; 1 – от тяжелой открытой черепно-мозговой травмы; 1 – от ВИЧ-ассоциированного энцефалита; 3 – от COVID-19; 1 – от легочного кровотечения; 1 – от абсцесса печени; 1 – от прогрессирования ХОБЛ. В когорте BPaLM умер 1 пациент – летальный исход не был связан с приемом ПТП и был следствием прогрессирования онкологического заболевания.

При проведении однофакторного анализа установлено, что прогностическим фактором развития СНЯ без летального исхода в когорте мКРЛ было наличие сопутствующей патологии: хронической почечной недостаточности (отношение шансов (ОШ)=5,8, 95% ДИ 1,7–19,4, p=0,009) и ИБС (ОШ=3,68; 95% ДИ 2,1–6,6; p<0,0001). Прогностическим фактором развития СНЯ без летального исхода в когорте BPaLM было наличие ИБС (ОШ=7,78; 95% ДИ 1,9–31,7; p<0,004). Случаи с летальным исходом были исключены из анализа прогностических факторов развития СНЯ.

Выводы

1. Модифицированные короткие режимы лечения и режим BPaLM при назначении пациентам с рифампицин-устойчивым туберкулезом характеризуются хорошим профилем безопасности. СНЯ и ОИНЯ возникают при применении мКРЛ и режима BPaLM, однако возникают нечасто (у 16,0% и 7,2% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения по этим режимам. Отмена одного или нескольких ПТП была необходима в 16,8% случаев развития СНЯ и в 8,1% случаев развития ОИНЯ в когорте мКРЛ, а также в 25,0% случаев развития СНЯ в когорте BPaLM.

2. Выявлено, что пациенты с наличием хронической почечной недостаточности и ИБС при применении мКРЛ (ОШ=5,8, 95% ДИ 1,7–19,4, p=0,009; ОШ=3,68, 95% ДИ 2,1-6,6, p<0,0001 соответственно) и ИБС при применении режима BPaLM (ОШ=7,78, 95% ДИ 1,9–31,7, p<0,004) имеют более высокие шансы развития СНЯ.

3. Мониторинг и ведение нежелательных явлений является важным компонентом надлежащей клинической практики при лечении пациентов с ТБ.

Поддержка публикации. Исследование мКРЛ проводилось при финансовой поддержке «Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней», спонсорами которой выступают ЮНИСЕФ, ПРООН, Всемирный банк и ВОЗ.

Publication Support. The study of mSCT was sponsored by Special Program for Research and Training in Tropical Diseases and co-sponsored by UNICEF, UNDP, World Bank, and WHO.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halleux C.M., Falzon D., Merle C., et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51, № 3. – P.1701643.
2. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 67 p.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 98 p.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 112 p.
5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 56 p.
6. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 75 p.

REFERENCES

1. Halleux C.M., Falzon D., Merle C., et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, – P. 1701643.
2. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030. Geneva, World Health Organization, 2022, 67 p.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Geneva, World Health Organization, 2020, 98 p.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022, 112 p.
5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva, World Health Organization, 2016, 56 p.
6. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Geneva, World Health Organization, 2020, 75 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»
220053, Беларусь, г. Минск, Долгиновский тракт, 157

Яцкевич Наталья Викторовна
Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник
E-mail: yahoravanatallia@mail.ru

Гуревич Геннадий Львович
Доктор медицинских наук, профессор, директор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси
E-mail: ge.gurev@gmail.com

Скрягина Елена Михайловна
Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

Европейское региональное бюро ВОЗ
DK-2100 Дания, Копенгаген, Марморвей 51

Гурбанова Эльмира
Доктор медицинских наук, профессор, консультант
E-mail: gurbanovae@who.int

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology
157 Dolginovsky Road, Minsk, 220053, Republic of Belarus

Natalia V. Yatskevich
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Gennady L. Gurevich
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Correspondent Member of the Belarus National Academy of Sciences
Email: ge.gurev@gmail.com

Elena M. Skryagina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research
Email: alena.skrahina@gmail.com

WHO Regional Office for Europe
Marmorvej 51, Copenhagen, Denmark DK-2100

Elmira Gurbanova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Advisor
Email: gurbanovae@who.int

Поступила 30.03.2023

Submitted as of 30.03.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.002.5:615.03
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45

Частота и структура лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* при туберкулезе легких и внелегочной локализации

П.К. ЯБЛОНСКИЙ[1,2], Б.И. ВИШНЕВСКИЙ[1], Н.С. СОЛОВЬЕВА[1], В.Б. ГАЛКИН[1]

[1] **ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ**

[2] **ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение динамики данных о ЛУ МБТ за 2015-2021 гг. в сравнении с периодом 2012-2014 гг.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки исследована частота лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) в изолятах от 151 больного туберкулезом легких (ТЛ) и в изолятах от 805 больных внелегочным туберкулезом (ВЛТ), находившихся на лечении в клинике СПб НИИ фтизиопульмонологии в 2015-2021 годы. Проведено сравнение результатов с аналогичными данными периода 2012-2014 гг., опубликованными в 2016 году.

Результаты. В 2015-2021 гг. по сравнению с периодом 2012-2014 гг. установлено снижение суммарной частоты ЛУ МБТ – на 4,2% при ТЛ (с 90,1 до 85,9%) и на 2,9% при ВЛТ (с 80,2 до 77,4%). Структура ЛУ МБТ при ТЛ изменилась незначительно, частота МЛУ снизилась с 42,5 до 36,5%, а ШЛУ(дефиниции до 2022 г.) осталась прежней – 39,5%. При ВЛТ произошло утяжеление структуры ЛУ МБТ за счет снижения частоты МЛУ (с 66,3 до 48,3%) и возрастания частоты ШЛУ с 3,2 до 19,0% (p<0,01).

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, внелегочный туберкулез, лекарственная устойчивость МБТ, МЛУ, ШЛУ.

Для цитирования: Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Галкин В.Б. Частота и структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* при туберкулезе легких и внелегочной локализации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 40–45. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45

Frequency and Structure of Drug Resistance of *M. tuberculosis* in Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis

P.K. YABLONSKIY[1,2], B.I.VISHNEVSKIY[1], N.S. SOLOVIEVA[1], V.B. GALKIN[1]

[1] **St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

[2] **St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess changes in the data on drug resistance of *M. tuberculosis* for 2015-2021 and compare it with data for 2012-2014.

Subjects and Methods. Using continuous sampling, the frequency of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB DR) was studied in isolates from 151 pulmonary tuberculosis (PTB) patients and isolates from 805 extrapulmonary tuberculosis (EPTB) patients, who were treated at the clinic of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology in 2015-2021. The results were compared with similar data for 2012-2014 which was published in 2016.

Results. In 2015-2021 versus 2012-2014, the overall frequency of MTB DR decreased by 4.2% in pulmonary tuberculosis patients (from 90.1 to 85.9%) and by 2.9% in extrapulmonary tuberculosis patients (from 80.2 to 77.4%). The structure of MTB DR in pulmonary tuberculosis changed insignificantly, the frequency of MDR decreased from 42.5 to 36.5%, and XDR (as per the definitions before 2022) remained the same – 39.5%. In extrapulmonary tuberculosis, the structure of MTB DR deteriorated due to lower frequency of MDR (from 66.3 to 48.3%) and higher frequency of XDR (from 3.2 to 19.0%, *p*<0.01).

Key words: Mycobacterium tuberculosis, pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, drug resistance of MTB, MDR, XDR.

For citation: Yablonskiy P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyova N.S., Galkin V.B. Frequency and structure of drug resistance of *M. tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 40–45. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45

Для корреспонденции:
Галкин Владимир Борисович
E-mail: vbgalkin@gmail.com

Correspondence:
Vladimir B. Galkin
Email: vbgalkin@gmail.com

Введение

Несмотря на многолетнее снижение эпидемиологических показателей по туберкулезу (ТБ), имеется неуклонное повышение частоты лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) и утяжеление ее структуры за счет роста множественной (МЛУ/MDR) и широкой (ШЛУ/XDR) лекарственной устойчивости, что представляет глобальную угрозу человечеству [1, 9].

В 2016 г. нами была опубликована статья о ЛУ МБТ при туберкулезе легких (ТЛ) и внелегочном туберкулезе (ВЛТ) за 30 лет (1984-2014), в которой было отмечено стремительное возрастание частоты ЛУ МБТ при всех локализациях туберкулеза, причем при внелегочной локализации – опережающими темпами [6].

Вопрос ЛУ МБТ при ВЛТ освещен достаточно скудно. Следует отметить фундаментальную работу из Индии, где были изучены выделенные за 13 лет 2364 клинических изолятов МБТ, и указано, что среди них МЛУ чаще встречалась при ТЛ, чем при ВЛТ (соответственно в 18,9% и 11,6%) [11]. По данным Bhosale S. et al. (2021) [7], частота ЛУ МБТ при туберкулезе позвоночника составляла 28,6%. Из них на МЛУ приходилось 16,2%, на пре-ШЛУ* – 20,9% и на ШЛУ – 9,3%. В работе из Китая показано, что генотип Beijing является преобладающим и высокоэпидемическим у больных лекарственно-устойчивым ВЛТ [10]. А в статье Diriba G. et al. (2021) [8] приведены данные генотипирования 151 изолята ЛУ МБТ от больных ВЛТ из Эфиопии, при этом не выявлено преобладание какого-либо генотипа.

В 2020-2021 гг. в России и в мире выявлена тенденция снижения числа случаев туберкулеза, вызванного ЛУ МБТ, что связано как с уменьшением количества бактериовыделителей, так и с недостатком внимания к проблеме туберкулеза в период пандемии COVID-19, что отмечено в мире [1, 2, 9].

Цель исследования

Изучение динамики данных о ЛУ МБТ за 2015-2021 гг. в сравнении с периодом 2012-2014 гг.

Материалы и методы

Анализ проводился при сплошной выборке больных, находившихся на лечении в клинике СПбНИИФ в период 2015-2021 гг. Проведено сравнение с аналогичными данными за 2012-2014 гг., опубликованными ранее [6].

У больных ТЛ исследован респираторный, биопсийный и послеоперационный диагностический материал, у больных ВЛТ в исследование включен в основном биопсийный и послеоперационный материал. Для культивирования *M. tuberculosis* использовали плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-II [5] и сертифицированные наборы реагентов для работы с автоматизированной системой BACTEC™ MGIT™ 960 (BectonDickinson, США).

Чувствительность культур МБТ к противотуберкулезным препаратам (рифампицину, изониазиду, стрептомицину, этамбутолу, пиразинамиду, этионамиду, офлоксацину, канамицину, амикацину, циклосерину, капреомицину, ПАСК) определяли непрямым методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена [4, 5], а также модифицированным методом пропорций в жидкой среде *Middlebrook 7H9* с противотуберкулезными препаратами (ПТП) с детекцией роста в системе BACTEC™ MGIT™ 960. Виды лекарственной устойчивости МБТ регистрировались в соответствии с международными определениями, действовавшими до 2022 г.: моно/поли ЛУ (МПЛУ) – это ЛУ к одному или двум и более ПТП, кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину; множественная ЛУ – это одновременная ЛУ к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия ЛУ к другим ПТП; широкая ЛУ (ШЛУ) – это одновременная ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и, как минимум, к одному из инъекционных ПТП – канамицину (амикацину) или капреомицину. Учитывая, что по определению ШЛУ является частью МЛУ, для раздельного обозначения соответствующих изолятов в данной работе использованы следующие сокращения: «МЛУ» – число изолятов с МЛУ, исключая ШЛУ, и «М/ШЛУ» – число изолятов с МЛУ, включая ШЛУ. При отсутствии роста МБТ или росте менее 20 КОЕ на средах с противотуберкулезными препаратами регистрировалась сохраненная лекарственная чувствительность (ЛЧ) изолятов МБТ.

Всего на ЛУ исследовано в 2015-2021 гг. (2 период) 1511 изолятов МБТ от больных различными формами туберкулеза легких (ТЛ), в основном с тяжелым распространенным процессом, и 805 изолятов от больных внелегочным туберкулезом (ВЛТ). Для сравнения (1 период) использованы опубликованные нами ранее [6] данные ТЛЧ за 2012-2014 гг.: 524 изолята МБТ от больных ТЛ и 187 от больных ВЛТ (табл. 1). Число включенных в исследование изолятов соответствовало числу пациентов.

Результаты

Данные о структуре ЛУ МБТ при ТЛ и ВЛТ в изучаемом и сравниваемом периодах представлены на рис. 1. При ТЛ доля ЛЧ МБТ в 1 периоде наблюдения (2012-2014 гг.) составляла 9,9% (95% ДИ: 7,5-12,6), а во 2 периоде (2015-2021 гг.) она статистически значимо ($p<0,01$) выросла – 14,1% (95% ДИ 12,4-15,9), соответственно, суммарная частота ЛУ МБТ снизилась с 90,1 до 85,9%. При ВЛТ частота ЛЧ штаммов в 1 и 2 периодах была без существенной динамики (19,8%, 95% ДИ 14,4-25,8 и 22,7%, 95% ДИ 19,9-25,7 соответственно).

Доля МПЛУ не зависела от локализации туберкулеза и периода наблюдения, колеблясь в пределах 8-11%. Суммарная доля изолятов МБТ с М/ШЛУ имела статистически значимые отличия в зависимости от локализации ТБ в течение обоих периодов наблюдения: в 2012-2014 гг. она составляла при ТЛ 81,9% (95% ДИ 78,5-85,0), а при ВЛТ 69,5% (95% ДИ 62,7-75,9) ($p<0,001$); в 2015-2021 гг.

* Дефиниции до 2021г.

Таблица 1. **Количество изолятов МБТ с различными результатами тестирования на лекарственную чувствительность при легочном и внелегочном туберкулезе**

Table 1. **Number of MTB isolates with different drug susceptibility testing results in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis**

Локализация туберкулеза	Год	Всего ТЛЧ	Результаты ТЛЧ			
			ЛЧ	МПЛУ	МЛУ	ШЛУ
Туберкулез легких (ТЛ)	2012-2014	524	52	43	222	207
	2015	316	27	20	129	140
	2016	265	22	23	102	118
	2017	211	37	21	67	86
	2018	219	29	26	95	69
	2019	212	38	27	79	68
	2020	155	32	15	42	66
	2021	133	28	17	38	50
	2015-2021	1511	213	149	552	597
Внелегочный туберкулез (ВЛТ)	2012-2014	187	37	20	124	6
	2015	118	13	19	68	18
	2016	121	20	13	61	27
	2017	109	32	10	53	14
	2018	115	31	9	55	20
	2019	147	49	12	63	23
	2020	100	15	11	44	30
	2021	95	23	6	45	21
	2015-2021	805	183	80	389	153

Оценивали статистическую значимость различий (вероятность статистической ошибки первого рода – p); рассчитывали 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом углового преобразования Фишера.

The statistical significance of differences was assessed (probability of a statistical error of the first type – p); 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using the Fisher angular transformation test.

соответственно: 76,0% (95% ДИ 73,9-78,2) и 67,3% (95% ДИ: 64,1%-70,5%) (p<0,001). При этом во втором периоде, если у пациентов с ТЛ отмечалось статистически значимое снижение доли М/ШЛУ на 5,8% (p<0,01), то при ВЛТ динамика была незначительной (-2,2%, *p*>0,05).

Анализ доли изолятов МБТ с МЛУ и ШЛУ по отдельности выявил разнонаправленные тенденции. Наиболее высокая частота МЛУ в течение обоих периодов наблюдалась при ВЛТ: в 2012-2014 гг. – 66,3% (95% ДИ 59,4-72,9), а в 2015-2021 гг. даже после значительного (p<0,001) снижения до 48,3% (95% ДИ 44,9-51,8) она осталась статистически значимо (p<0,001) выше, чем при ТЛ: соответственно, 42,4% (95% ДИ 38,2-46,6) и 36,5% (95% ДИ 34,1-39,0).

В отношении ШЛУ МБТ тенденции противоположные. При ТЛ частота ШЛУ была на оди-

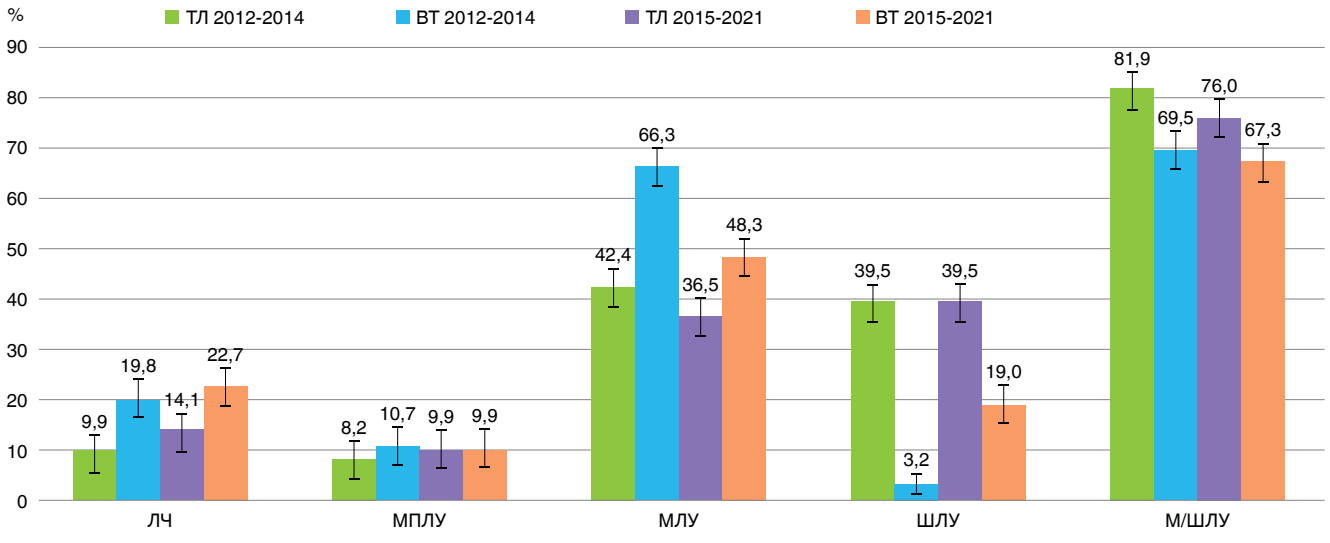

Рис. 1. *Структура лекарственной устойчивости МБТ при легочном (ЛТ) и внелегочном(ВЛ) туберкулезе в 2012-2014 и 2015-2021 гг. (%)*

Fig. 1. *Structure of MTB drug resistance in pulmonary (PTB) and extrapulmonary (EPTB) tuberculosis in 2012-2014 and 2015-2021 (%)*

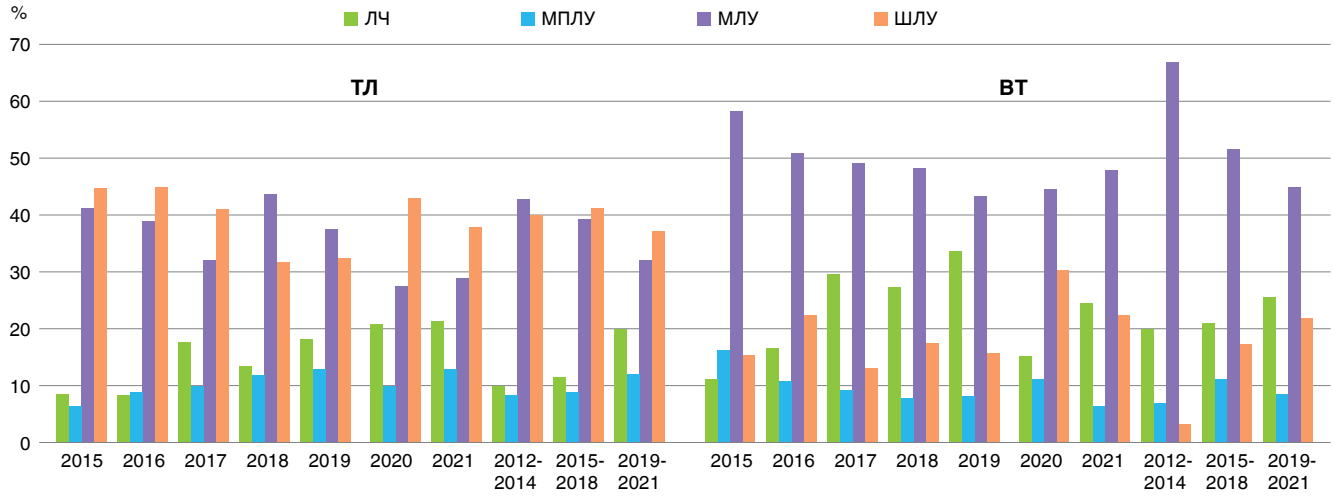

Рис. 2. *Сравнение структуры лекарственной устойчивости МБТ при ТЛ и ВЛТ (ВТ) в 2012-2014 и 2015-2021 гг.*

Fig. 2. *Comparison of the structure of drug resistance of MTB in pulmonary (PTB) and extrapulmonary (EPTB) tuberculosis in 2012-2014 and 2015-2021*

наково высоком уровне в течение обоих периодов: в 2012-2014 гг. – 39,5% (95% ДИ 35,4-43,7) и в 2015-2021 гг. – 39,5% (95% ДИ 37,1-42,0). При ВЛТ в 2012-2014 гг. ШЛУ МБТ выявляли крайне редко – 3,2% (95% ДИ 1,2-6,2). В 2015-2021 гг. отмечен почти 6-кратный рост доли ШЛУ – до 19,0% (95% ДИ 16,4-21,8), что все-таки было в 2 раза ниже уровня ШЛУ при ТЛ (p<0,001).

Более наглядно динамика частоты и структуры ЛУ МБТ при легочной и внелегочной локализации ТБ представлена на рис. 2. Расчет ежегодных показателей показывает некоторые тенденции, однако недостаточное количество наблюдений в течение года не обеспечивает достижения статистической значимости наметившейся тенденции. Для решения этой задачи второй период разделен на два: 2015-2018 гг. и 2019-2021 гг.

При ТЛ отмечается статистически значимое снижение суммарной частоты ЛУ МБТ, причем основное снижение пришлось на последние годы: до 80,4% (95% ДИ 76,8-83,8) в 2019-2021 гг., соответственно с ростом ЛЧ МБТ до 19,6% (95% ДИ 16,2-23,2), что значительно выше уровня 1 периода и первой половины 2 периода: в 2012-2014 гг. – 9,9% (95% ДИ 7,5-12,6) и в 2015-2018 гг. – 11,4% (95% ДИ 9,5-13,4) (p<0,001). Эта динамика произошла в основном за счет снижения доли МЛУ МБТ: в 2019-2021 гг. она составила 31,8% (95% ДИ 27,8-35,9), что статистически значимо ниже уровня 2012-2014 гг. – 42,4% (95% ДИ: 38,2%-46,6%) и 2015-2018 гг. 38,9% (95% ДИ 35,9-41,9), p<0,001.

При ВТ суммарная частота ЛУ МБТ снизилась незначительно с 80,2% (95% ДИ 74,2-85,6) в 2012-2014 гг. до 74,6% (95% ДИ 69,8-79,0) в 2019-2021 гг. (p>0,05).

В структуре М/ШЛУ МБТ произошли важные изменения, обусловленные расширением спектра ЛУ на резервные ПТП. Суммарная доля М/ШЛУ при ВТ снизилась незначительно с 69,5% (95% ДИ 62,7-75,9) в 2012-2014 гг. до 66,1% (95% ДИ 61,0-71,0) в 2019-2021 гг. (p>0,05). Однако частота ШЛУ значительно выросла. Если в 2012-2014 гг. она составляла всего 3,2% (95% ДИ 1,2-6,2), то в 2015-2021 гг. достигла 19,0% (95% ДИ 16,4-21,8). Причем, основной прирост этого показателя пришелся на период 2015-2018 гг.: 17,1% (95% ДИ 13,8-20,6) (p<0,001). В 2019-2021 гг. рост доли ШЛУ продолжился до 21,6% (95% ДИ 17,4-26,2), что в 6,7 раза выше, чем в 2012-2014 гг. (p<0,001).

Заключение

В 2015-2021 гг. по сравнению с 2012-2014 гг. установлено снижение суммарной частоты ЛУ МБТ – на 4,2% при ТЛ (с 90,1 до 85,9%) и на 2,9% при ВЛТ (с 80,2 до 77,4%). Структура ЛУ МБТ при ТЛ изменилась незначительно, частота МЛУ снизилась на 5,8%, с 42,5 до 36,5%, а ШЛУ (дефиниции до 2022 г.) осталась прежней – 39,5%. При ВЛТ произошло утяжеление структуры ЛУ МБТ за счет снижения на 18,0% частоты МЛУ (с 66,3 до 48,3%) и возрастания частоты ШЛУ почти в 6 раз – с 3,2 до 19,0% (*p*<0,01).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 2. Динамика распространённости туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Медицинский альянс. – 2022. – Т.10,№4. – С. 6–18. https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-4-6-18
2. Литвинов В.И., Носова Е.Ю. Проблемы лекарственной устойчивости M.tuberculosis // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2021. – № 2. – С.70-82.
3. Наумов А.Г., Павлунин А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis: есть ли шанс победить? // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, №1. – С. 100–108. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108
4. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». URL: http://docs.cntd.ru/document/901868614.[Дата обращения 12.04.2023]
5. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации КР-16. Москва; 2022.
6. Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А. Догонадзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость Mycobacterium tuberculosis при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. –2016. –Т 6, № 2. – С. 133–140. https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
7. Bhosale S., Prabhakar A., Srivastava S., Raj A., Purohit S., Marathe N. Pattern of Drug Resistance in Primary Spinal Tuberculosis: A Single-Center Study From India // Global Spine J. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1070-1075. https://doi.org/10.1177/2192568220941445 .
8. Diriba G., Kebede A., Tola H.H., Alemu A., Yenew B., Moga S., Addise D., Mohammed Z., Getahun M., Fantahun M., Tadesse M., Dagne B., Amare M., Assefa G., Abera D., Desta K. Mycobacterial Lineages Associated with Drug Resistance in Patients with Extrapulmonary Tuberculosis in Addis Ababa, Ethiopia // Tuberc Res Treat. – 2021. – eCollection 2021. https://doi.org/10.1155/2021/5239529.
9. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Avaliable at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729 [Accessed Jul 12, 2023].
10. Li T., Shi T., Sun Y., Chen F., Jiang W., Chen Y. Molecular characteristics of drug-resistance Mycobacterium tuberculosis strains isolated from extra pulmonary tuberculosis sites // Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). – 2021. – Vol.39, № 4. – P.168-173. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.04.007.
11. Raveendran R.., Oberoi J., Wattal C. Multidrug-resistant pulmonary & extrapulmonary tuberculosis: A 13 years retrospective hospital-based analysis // Indian J Med Res. – 2015. – Vol. 142, № 5. – P. 575–582. https://doi.org/10.4103/0971-5916.171285.
12. Vyazovaya A., Mokrousov I. , Solovieva N., Mushkin A., Manicheva O., Vishnevsky B., Zhuravlev V., Narvskaya O.. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 // Antimicrob Agents Chemother. – 2015. – Vol.59, № 4. – P. 2349-2357.

REFERENCES

1. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonskiy P.K. Tuberculosis burden in the Russian Federation. Part 2. Changes in the prevalence of multiple drug resistant tuberculosis. *Meditsinsky Alyans,* 2022, vol. 10, no. 4, pp. 6-18. (In Russ.) https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-4-6-18
2. Litvinov V.I., Nosova E.Yu. The problem of drug resistance of *M. tuberculosis. Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya,* 2021, no. 2, pp. 70-82. (In Russ.)
3. Naumov A.G., Pavlunin A.V. Mechanisms of development of medicine stability Mycobacterium tuberculosis: is there a chance to win? *Pulmonologiya,* 2021, vol. 31, no. 1, pp. 100-108. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108
4. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.) Available: http://docs.cntd.ru/document/901868614 Accessed April 12, 2023
5. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii KR-16.* [Tuberculosis in adults. Guidelines. G-16]. Moscow, 2022.
6. Yablonskiy P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyova N.S., Manicheva O.A. Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Yu. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in various localizations of the disease. *Infektsiya I Immunitet,* 2016, vol. 6, no. 2, pp. 133-140. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
7. Bhosale S., Prabhakar A., Srivastava S., Raj A., Purohit S., Marathe N. Pattern of drug resistance in primary spinal tuberculosis: a single-center study from India. *Global Spine J.,* 2021, vol. 11, no. 7, pp. 1070-1075. https://doi.org/10.1177/2192568220941445.
8. Diriba G., Kebede A., Tola H.H., Alemu A., Yenew B., Moga S., Addise D., Mohammed Z., Getahun M., Fantahun M., Tadesse M., Dagne B., Amare M., Assefa G., Abera D., Desta K. Mycobacterial lineages associated with drug resistance in patients with extrapulmonary tuberculosis in Addis Ababa, Ethiopia. *Tuberc. Res. Treat.,* 2021, eCollection 2021. https://doi.org/10.1155/2021/5239529.
9. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729 Accessed July 12, 2023
10. Li T., Shi T., Sun Y., Chen F., Jiang W., Chen Y. Molecular characteristics of drug-resistance Mycobacterium tuberculosis strains isolated from extra pulmonary tuberculosis sites. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.),* 2021, vol. 39, no. 4, pp. 168-173. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.04.007
11. Raveendran R., Oberoi J., Wattal C. Multidrug-resistant pulmonary & extrapulmonary tuberculosis: A 13 years retrospective hospital-based analysis. *Indian J. Med. Res.,* 2015, vol. 142, no. 5, pp. 575–582. https://doi.org/10.4103/0971-5916.171285
12. Vyazovaya A., Mokrousov I. , Solovieva N., Mushkin A., Manicheva O., Vishnevsky B., Zhuravlev V., Narvskaya O. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2015, vol. 59, no. 4, pp. 2349-2357.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
191036, Россия. г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4

Яблонский Петр Казимирович
Доктор медицинских наук, профессор, директор, проректор по медицинской деятельности Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета
Тел.: +7 (812) 775-75-50 доб. 5556
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4385-9643

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4 Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia

Petr K. Yablonskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Deputy Provost for Medical Activities of St. Petersburg University, Head of Hospital Surgery Department, Faculty of Medicine
Phone: +7 (812) 775-75-50 ext. 5556
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4385-9643

Вишневский Борис Израилевич
Доктор медицинских наук, профессор, научный консультант
E-mail: bivish@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-8061-2784

Соловьева Наталья Сергеевна
Кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией
E-mail: baclab@spbniif.ru
ORCID: 0000-0003-1509-0734

Галкин Владимир Борисович
Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
E-mail: vbgalkin@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0672-2816
SPIN-код: 9601-5362

Boris I. Vishnevskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic Advisor
Email: bivish@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-8061-2784

Natalya S. Solovieva
Doctor of Medical Sciences, Head of Bacteriological Laboratory
Email: baclab@spbniif.ru
ORCID: 0000-0003-1509-0734

Vladimir B. Galkin
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
Email: vbgalkin@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0672-2816
SPIN-code: 9601-5362

Поступила 12.10.2023

Submitted as of 12.10.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616.053:614.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-46-51

Совершенствование организационных мероприятий по выявлению и диагностике туберкулезной инфекции и туберкулеза у подростков в Республике Казахстан

Л.Т. ЕРАЛИЕВА[1], К.С. СЕРИКБАЕВА[1], А.С. РАКИШЕВА[2], З.С. БЕКБЕНБЕТОВА[1], О.Г. ПРИХОДЧЕНКО[1]

[1] Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

[2] Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: совершенствование организационных мероприятий по выявлению и диагностике туберкулезной инфекции и туберкулеза у подростков в Республике Казахстан.

Материалы и методы. Проведен скрининг 27 648 подростков в возрасте 15-17 лет из регионов Республики Казахстан с высоким бременем туберкулеза. Было запланировано проведение пробы с АТР и параллельно – флюорографическое обследование с предварительным обучением фтизиопедиатрами участковых врачей, участковых и школьных медицинских сестер, медсестер прививочных кабинетов постановке пробы, оценке ее результатов и наблюдению за проявлениями нежелательных явлений (НЯ) на пробу с АТР.

Результаты. Проба с АТР выполнена 27 648 подросткам (возраст 15 – 17 лет). Нежелательных явлений при проведении кожного теста с АТР не наблюдалось. Латентная туберкулезная инфекция диагностирована у 320 (1,2%) подростков. При их дообследовании туберкулез легких, без бактериовыделения, с сохраненной лекарственной чувствительностью выявлен у 10 пациентов. Проведенным исследованием установлено, что для выявления ЛТИ и туберкулеза у подростков, кроме флюорографического обследования, необходимо использование кожной пробы с АТР в группах риска по туберкулезу.

Ключевые слова: туберкулез, группы риска, скрининг, кожная проба, Диаскинтест.

Для цитирования: Ералиева Л.Т., Серикбаева К.С., Ракишева А.С., Бекбенбетова З.С., Приходченко О.Г. Совершенствование организационных мероприятий по выявлению и диагностике туберкулезной инфекции и туберкулеза у подростков в Республике Казахстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 46–51. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-46-51

Improvement of Organizational Measures for Detection and Diagnosing of Tuberculous Infection and Tuberculosis in Adolescents in the Republic of Kazakhstan

L.T. ERALIEVA[1], K.S. SERIKBAEVA[1], A.S. RAKISHEVA[2], Z.S. BEKBENBETOVA[1], O.G. PRIKHODCHENKO[1]

[1] National Research Center of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, the Republic of Kazakhstan

[2] Kazakh National Medical University Named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

The objective: to improve organizational measures for detection and diagnosing of tuberculous infection and tuberculosis in adolescents in the Republic of Kazakhstan.

Subjects and Methods. Screening was conducted among 27,648 adolescents aged 15-17 years from regions of the Republic of Kazakhstan with a high burden of tuberculosis. It was planned to use TRA tests and fluorography in parallel, while local doctors, district and school nurses, and nurses in vaccination rooms were preliminary trained by pediatric phthisiologists to perform the test, evaluate its results and monitor manifestations of adverse events (AEs) caused by TRA test.

Results. 27,648 adolescents (aged 15-17 years) were given TRA test. No adverse events were observed during TRA skin test. Latent tuberculous infection was diagnosed in 320 (1.2%) adolescents. During further examination, 10 patients were diagnosed with drug susceptible pulmonary tuberculosis with no bacillary excretion. Based on the study results, to detect LTBI and tuberculosis in adolescents, in addition to fluorography examination, it is necessary to use TRA skin test with in the groups facing a high risk of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, risk groups, screening, skin test, Diaskintest

For citation: Eralieva L.T., Serikbaeva K.S., Rakisheva A.S., Bekbenbetova Z.S., Prikhodchenko O.G. Improvement of organizational measures for detection and diagnosing of tuberculous infection and tuberculosis in adolescents in the Republic of Kazakhstan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 46–51. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-46-51

Для корреспонденции:
Ракишева Анар Садуакасовна
E-mail: asr.kz@mail.ru

Correspondence:
Anar S. Rakisheva
Email: asr.kz@mail.ru

Введение

Новые данные ВОЗ свидетельствуют, что глобальное бремя туберкулеза (ТБ) превосходит ранее предполагаемое. Рост численности заболевающих туберкулезом, в том числе с лекарственной устойчивостью, отмечается впервые за много лет [22,23]. Несмотря на заметный прогресс, достигнутый в борьбе с туберкулезом, Казахстан относится к странам с высоким уровнем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Ежегодно в стране продолжает регистрироваться более 5000 случаев МЛУ-ТБ [14].

В мире ежегодно возникает полмиллиона расчетных случаев ТБ у подростков [17]. В силу анатомо-физиологических и психологических возрастных особенностей подростки относятся к группе риска по туберкулезу [7]. Демографические и клинические характеристики ТБ у подростков отличаются от таковых у взрослых и детей [16]. Структура клинических форм является неблагоприятной, в 37,5% случаев при выявлении отмечается бактериовыделение. Заражение МБТ у подростков происходит в основном в неизвестных противотуберкулезной службе туберкулезных очагах [7]. О высоком бремени подросткового МЛУ-ТБ сообщают исследования ученых из разных стран [3,6,19]. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) представляет резервуар будущего туберкулеза. Диагностика ЛТИ у детей в последние годы в Казахстане существенно улучшилась в связи с применением не только пробы Манту 2 ТЕ, но и с 2014 г. пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат Диаскинтест). У подростков кожный тест с АТР применяется только среди контактных с больным туберкулезом и при подозрении на туберкулез. Доказана эффективность использования кожной пробы с АТР в выявлении туберкулезной инфекции, диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями и определении активности туберкулезных изменений, выявленных лучевыми методами [1-13,17,18]. В стране неизвестна доля подростков, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), так как среди них не применяется скрининговая иммунологическая диагностика туберкулезной инфекции. Для раннего выявления туберкулеза у подростков с 15 лет проводится ежегодное массовое флюорографическое обследование. Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом подростков в РК снизилась за последние 10 лет в 2,2 раза, она продолжает оставаться высокой – 34,5, а распространенность – 36,0 на 100 тыс. населения. Такое положение требует оптимизации мероприятий по выявлению ЛТИ, своевременному проведению профилактического лечения, что снизит риск развития туберкулеза. В работе приведены результаты изучения эффективности применения аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (препарат Диаскинтест, РФ) в диагностике туберкулезной инфекции у подростков в Республике Казахстан (РК).

Цель исследования

Совершенствование организационных мероприятий по выявлению и диагностике туберкулезной инфекции и туберкулеза у подростков в Республике Казахстан.

Материалы и методы

Для осуществления поставленной цели в 5 регионах РК (западном, восточном, южном и центральном) с высоким бременем туберкулеза было запланировано проведение пробы с АТР и параллельно – флюорографическое обследование (±1 неделя) 35 000 подросткам в возрасте 15-17 лет, при этом 150 подросткам дополнительно выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) по поводу гиперергической реакции на АТР для диагностики локального туберкулеза легких. Перед проведением исследования основные исполнители (фтизиопедиатры) в областях проводили обучение участковых врачей, участковых и школьных медицинских сестер, медсестер прививочных кабинетов постановке пробы, оценке ее результатов и наблюдению за проявлениями нежелательных явлений (НЯ) на пробу с АТР. Участковые врачи ПМСП были ознакомлены с целями и задачами данного исследования, критериями отбора подростков на обследование, необходимостью наблюдения за НЯ на введение АТР и объемом обследования при положительном результате теста.

Выполнение данного исследования было затруднено в связи с карантинными мерами по коронавирусной инфекции, при этом был учтен фактор распространения COVID-19, выбранные области находились в желтой и зеленой зонах. Распределение регионов по зонам было связано с двумя показателями: это показатель R-репродукции или передачи инфекции от заболевшего к контактному лицу, число зараженных, и второй показатель – заболеваемость на 100 тыс. населения, при этом желтая зона – от 25 до 50 случаев на 100 тыс. человек, R больше единицы, зеленая – меньше 25 случаев на 100 тыс. человек, R меньше единицы – это зеленая зона.

В исследование были включены подростки в возрасте 15-17 лет, независимо от пола. Критериями исключения были: отказ пациента (родителей/официальных лиц) от участия в исследовании; острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания, за исключением случаев, подозрительных на туберкулез; соматические и другие заболевания в период обострения, в том числе вирусная инфекция; распространенные кожные заболевания; аллергические состояния в период обострения; эпилепсия. В организованных коллективах, где был

карантин по детским инфекциям и по COVID-19, проба проводилась только после снятия карантина.

До пандемии COVID-19 заболеваемость туберкулезом в РК имела тенденцию ежегодного снижения. В 2020 г. резкое снижение заболеваемости было связано с ограничительными мерами в период пандемии вследствие недостаточного охвата обследования населения на туберкулез. Заболеваемость подростков по республике в 2017 г. была на уровне 51,8, темп снижения за 3 года был выше, чем снижение общей заболеваемости в стране (15,1%), и в 2019 г. составил 44,0 на 100 тыс. населения. В первый год пандемии COVID-19 (2020 г.) заболеваемость подростков в республике резко снизилась с 44,0 в 2019 г. до 30,5 на 100 тыс., темп снижения составил 30,7%. В последующие 3 года с момента пандемии в РК отмечается ежегодный рост показателя с 30,5 в 2020 г. до 34,5 в 2022 г., темп роста составил 13,1% [21].

Заболеваемость туберкулезом подростков в РК в период 2017-2022 гг. представлена на рис. 1.

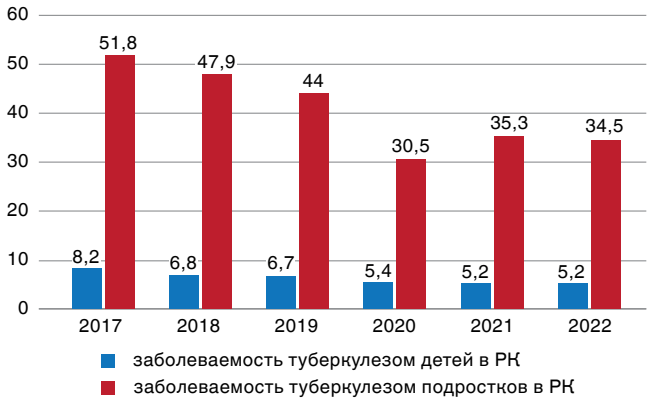

Рис. 1. *Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в РК и областях 2017-2022 гг. (на 100 тыс. населения)*

Fig. 1. *Tuberculosis incidence in children and adolescents in the Republic of Kazakhstan in 2017-2022 (per 100,000 population)*

Во всех регионах в 2020 г. заболеваемость среди подросткового населения снизилась по сравнению с 2019 г., что было связано с недостаточным охватом населения обследованием на туберкулез методом флюорографии, связанным с ограничительными мерами в условиях пандемии. Сравнительный анализ заболеваемости детей и подростков в РК (рис.1) показал разницу в 6,6 раз между заболеваемостью у подростков (34,5 на 100 тыс. населения) в сравнении с детьми (5,2 на 100 тыс. населения), что можно объяснить недовыявлением туберкулезной инфекции в детском возрасте.

Всего было охвачено скринингом 27 648 подростков из намеченных 35 000 (в виду отказов в период пандемии COVID-19), из которых было 14 090 девочек, 13 558 мальчиков/юношей и 1 836 детей 14-летнего возраста (6 и менее месяцев до 15-летия), в том числе 920 (50,1%) мальчиков и 916 (49,9%) девочек. 15-летних подростков было 17 152 (62,0%), 16-летних – 9 811 (35,5%), 17-летних – 685 (2,5%).

Исследовались и переменные безопасности: доля лиц с наличием нежелательных явлений (НЯ) на введение АТР, частота развития, продолжительность, тяжесть, наличие причинно-следственной связи с исследуемым препаратом и исход НЯ, лица с НЯ и серьезными НЯ (СНЯ) на введение АТР.

Среди прошедших скрининг, у 788 (2,7%) подростков и у 92 (5,0%) детей были выявлены существенные отклонения от протокола, потенциально имеющие влияние на результаты исследования. Это были пациенты, которые после постановки пробы с АТР не прошли флюорографическое обследование из-за отказа родителей. В связи с этим данные пациенты были выведены из исследования.

Результаты

Из 27 648 подростков, проходивших скрининг пробой с АТР, отрицательный результат пробы зафиксирован у 27057 (97,9%) подростков, сомнительный – у 110 (0,4%), положительный результат был получен у 408 (1,5%), в том числе гиперергическая реакция – у 68 (16,7%), умеренно выраженная и выраженная реакции – у 157 (38,5%), слабо выраженная – у 183 (44,8%). У 73 (0,2%) подростков не удалось оценить результаты теста, так как они были потеряны для наблюдения (отказались, не явились).

В результате проведенного дообследования ЛТИ диагностирована у 320 (1,2%) подростков, посттуберкулезные остаточные изменения – у 5 (0,02%), это были кальцинаты (3) и очаг Гона (2). Активный туберкулез легких, без бактериовыделения, с сохраненной чувствительностью был выявлен у 10 (0,04%) подростков. В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких – 8 человек и у 2 – очаговый туберкулез. Было охвачено профилактическим лечением 195 из 320 (60,9%) подростков, остальным профилактическое лечение не проводилось в связи с отказом родителей.

Среди 27 648 подростков, прошедших скрининг пробой с АТР, у 261 (0,9%) имели место различные заболевания и пороки развития, по поводу которых они наблюдались на диспансерном учете в ПМСП. Наиболее часто встречались хронические неспецифические заболевания бронхолегочной системы (ХНЗЛ) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), доля которых составили 23,4% и 23,0% соответственно (рис.2). Реже встречались лица с хроническими заболеваниями мочевыделительной системы (МВС) 45 (17,2%), заболеваниями нервной системы (НС) – 24 (9,2%), сахарным диабетом (СД) – 10 (3,8%) и заболеваниями крови, железодефицитной анемией (ЖДА) – 9 (3,4%). Редкими были пороки развития костно-суставной системы (1,9%) и глаз (1,5%), лиц с заболеваниями, связанными с гормональными нарушениями, было 3 (1,2%).

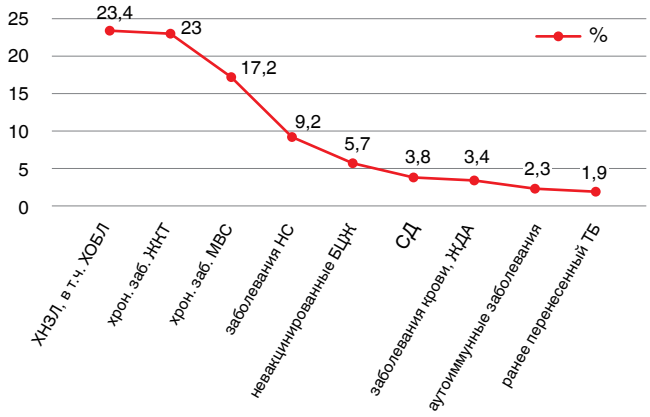

Рис. 2. *Частота сопутствующих заболеваний у подростков*

Fig. 2. *Frequency of comorbidities in adolescents*

Лица, невакцинированные БЦЖ 15 (5,9%) и перенесшие ранее туберкулез 5 (2,0%), составили группу высокого риска развития туберкулеза. В группе с сопутствующими заболеваниями проходили скрининг 10 (2,3%) подростков с аутоиммунными заболеваниями, на момент диагностики не получавшие иммуносупрессивную терапию.

Анализ результатов пробы с АТР среди 261 подростка с сопутствующей патологией показал положительный результат у 7,3% (19) против 1,4% (390 из 27387), не имеющих сопутствующие заболевания ($p<0,001$). Доля лиц с сомнительной реакцией составила 5,0% (14), что было также чаще, чем у лиц, не имеющих сопутствующей патологии (0,6%). Результат пробы с АТР был отрицательным у 228 (87,4%) подростков с сопутствующими заболеваниями и 98,0% среди не имеющих таковых. Доля лиц с положительной реакцией на пробу с АТР была самой высокой среди подростков с аутоиммунными заболеваниями (33,3%), с заболеваниями бронхолегочной системы – 8,2%, мочевыделительной системы – 6,7%.

Таким образом, положительная реакция на пробу с АТР среди подростков с различными заболеваниями выявлена в 5,2 раза чаще, чем у подростков, не имеющих сопутствующей патологии. На основании результатов дообследования среди лиц с положительной реакцией на пробу с АТР с сопутствующими заболеваниями ЛТИ диагностирована у 5,5% (14) человек.

Еще у 5 человек с положительной пробой на АТР и ранее перенесших туберкулез выявлены остаточные изменения (кальцинаты ВГЛУ – у 3, очаг Гона в легких – у 2). Они были взяты на диспансерный учет в «0» диагностическую группу и наблюдались до получения результатов посевов (метод ВАСТЕС и на среду Левенштейна-Йенсена), так как у них по результатам клинико-рентгенологических, лабораторных исследований не были выявлены признаки активного туберкулеза. В процессе наблюдения у всех 5 подростков получены отрицательные результаты культуральных исследований.

Среди прошедших скрининг 27 648 подростков к социальной группе риска по туберкулезу были отнесены 3 012 (10,1%), это в основном были подростки из семей с низким прожиточным уровнем (2 921 – 97,0%), наименьшее число (81) – из семей, где оба родителя были безработными, редко – из семьи мигрантов (7) и по 1 (0,03%) подростку, где отец или мать не имели работу или были из семьи опекунов. В социальной группе риска результат теста с АТР был положительным у 55 (1,8%), сомнительным – у 8 (0,3%) и у 2 947 (97,9%) – отрицательным. Туберкулез диагностирован у 2 (0,07%), оба подростка были из семьи с низким прожиточным уровнем, соответственно, выявляемость туберкулеза на 1000 осмотренных среди подростков социальной группы риска составила 0,7.

Среди 177 подростков с сомнительной реакцией на АТР, прошедших ФГ, нормальная картина в ОГК оказалось у 174 (98,3%), патологические изменения выявлены у 3 (1,7%). После дополнительного обследования туберкулез диагностирован у 1 (0,6%). Полученные результаты обследования на туберкулез лиц с сомнительной реакцией на введение АТР показывают необходимость дообследования пациентов на наличие активного туберкулеза.

Совпадение (конкордантность) отрицательных результатов пробы с АТР и отсутствие патологических изменений при флюорографическом обследовании составило 99,9%. Изменения выявлены у 22 подростков, при этом туберкулез ОГК выявлен только в 0,01% случаев. По результатам флюорографического обследования выявлен туберкулез у 1 из 26752 (0,004%) обследованных подростков, остаточные посттуберкулезные изменения – у 5 (0,02%).

Всем подросткам с ЛТИ была начата профилактическая терапия. За время исследования не было зафиксировано эпизодов НЯ, развившихся у пациентов на введение АТР.

Заключение

Показатель заболеваемости туберкулезом подростков в Республике Казахстан превышает заболеваемость детей в 6,6 раз (34,5 и 5,2 на 100 тыс. населения). В стране для раннего выявления туберкулеза подросткам с 15 лет проводится ежегодное флюорографическое обследование. Распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди подростков неизвестна. Для выяснения этого проведено наше исследование в 5 регионах с высоким бременем туберкулеза. Проба с АТР выполнена 27 648 подросткам (возраст 15 – 17 лет). Нежелательных явлений при проведении кожного теста с АТР не наблюдалось. Латентная туберкулезная инфекция диагностирована у 320 (1,2%) подростков. При их дообследовании на туберкулез легких, без бактериовыделения, с сохраненной лекарственной чувствительностью выявлен у 10 (0,04%), у 5 (0,02%) – посттуберкулезные изменения. У подростков

с различными сопутствующими заболеваниями положительная проба с АТР зарегистрирована в 5,2 раза чаще, чем среди подростков без сопутствующей патологии (p<0,001). Проведенным исследованием установлено, что для выявления ЛТИ и туберкулеза у подростков, кроме флюорографического обследования, необходимо использование кожной пробы с АТР в группах риска по туберкулезу. Полученные результаты служат основанием для внесения изменений в нормативно-правовые акты страны (Приказ № 214 МЗ РК), что будет способствовать улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айдарбек А-Б.Е., Ерлан А.Е., Рахимова И.Р., Чункаева Д.Д. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у подростков // Наука и Здравоохранение. – 2022. – Т. 24, №4. – С. 70-78. https://doi.org/10.34689/SH.2022.24.4.009
2. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 80-84. https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84
3. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.С. Своевременная диагностика туберкулеза у детей и подростков // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 4 (84). – С. 57-60.
4. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Наконечная С.Л. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным // Медицинский совет. – 2021. – №16. – С.147-154. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-147-154.
5. Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – №2-1 (90). – С. 159-164.
6. Капанова Г.К., Эфендиев И.М. Особенности туберкулеза у детей и подростков // Вестник КазНМУ. – 2020. – №1. – С. 317-321.
7. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф. А., Хитева А. Ю., Виечелли Е. А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т.96, № 6. – С. 17-20.
8. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №1. – С.76-80. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80
9. Попкова Г.Г., Смердин С.В., Плеханова М.А. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 37–41. https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-37-41
10. Рашкевич Е.Е., Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г. Социальные факторы риска и их влияние на характер и течение туберкулеза у подростков // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т.72, №. 6. – С. 98-100.
11. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-58. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2 019-97-11-46-58
12. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235.
13. Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей //Вопросы современной педиатрии. – 2017. –Т.16, № 6. – С. 454-457
14. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан (2012-2022гг.). Available at: https://old.nncf.kz/upload/2012.pdf [Accessed Oct 23, 2023]
15. Dara M., Sotgiu G., Reichler M.R., et al. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. International Journal of Infectious Diseases// 2020. – Vol.24, №5). – P.544-545. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151
16. Lange C., Dheda K., Chesov D., Mandalakas A.M., Udwadia Z., Horsburgh C.R. Jr. Management of drug-resistant tuberculosis // Lancet. – 2019. – Vol.394, № 10202. – P.953-966. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31882-3

REFERENCES

1. Aydarbek A-B.E., Erlan A.E., Rakhimova I.R., Chunkaeva D.D. Epidemiological aspects of tuberculosis in adolescents. *Nauka i Zdravookhraneniye*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 70-78. (In Russ.) https://doi.org/10.34689/SH.2022.24.4.009
2. Aksenova V.A., Gordina A.V. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Journal*, 2021, no. 1, pp. 80-84. (In Russ.) https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84
3. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.S. Modern diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Lekarstvenny Vestnik*, 2021, vol. 15, no. 4 (84), pp. 57-60. (In Russ.)
4. Baronova O.D., Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nakonechnaya S.L. Predictors of tuberculosis infection among children and adolescents with positive result of a skin test with recombinant TB allergen. *Meditsinsky Soviet*, 2021, no. 16, pp. 147-154. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-147-154.
5. Dolgikh V.V., Khantaeva N.S., Yaroslavtseva Yu.N., Kulesh D.V. Epidemiological situation on tuberculosis among the children and teenage population 159 (review of literature). *Acta Biomedica Scientifica*, 2013, no. 2-1 (90), pp. 159-164. (In Russ.)
6. Kapanova G.K., Efendiev I.M. Specific features of tuberculosis in children and adolescents. *Vestnik KazNMU*, 2020, no. 1, pp. 317-321. (In Russ.)
7. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.A., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Actual issues of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 17-20. (In Russ.)
8. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Reasons for late diagnostics of tuberculosis in adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2019, vol. 64, no. 1, pp. 76-80. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80
9. Popkova G.G., Smerdin S.V., Plekhanova M.A. The significance of epidemiological risk factors for tuberculosis progression among children and teenagers under current conditions. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Journal*, 2021, no. 1, pp. 37-41. (In Russ.) https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-37-41
10. Rashkevich E.E., Myakisheva T.V., Avdeeva T.G. Social risk factors and their impact on the character and course of tuberculosis in adolescents. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2011, vol. 72, no., 6. pp. 98-100. (In Russ.)
11. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 46-58. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2 019-97-11-46-58
12. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya, Journal im. G.N. Speranskogo*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.)
13. Tyulkova T.E., Mezentseva A.V. Latent tuberculosis infection and residual post-tuberculous changes in children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 454-457. (In Russ.)
14. *Statistichesky obzor po tuberkulezu v Republike Kazakhstan* (2012-2022). [Statistic review of tuberculosis rates in Kazakhstan Republic (2012-2022)]. Available: https://old.nncf.kz/upload/2012.pdf Accessed Oct 23, 2023
15. Dara M., Sotgiu G., Reichler M.R. et al. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, vol. 24, no. 5, pp. 544-545. https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151
16. Lange C., Dheda K., Chesov D., Mandalakas A.M., Udwadia Z., Horsburgh C.R.Jr. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10202, pp. 953-966. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31882-3

17. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region, Expert opinion. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

18. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 40, № S56. – C. 416.

19. Szkwarko D., Mercer T., Kimani S., et al. Implementing intensified tuberculosis case-finding among street-connected youth and young adults in Kenya // Public Health Action. – 2016. – Vol.6, № 2. P.142-146. https://doi.org/10.5588/pha.16.0021

20. Togun T., Kampmann B., Stoker N.G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes //Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2020. – Vol.19, №1). – P.21. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1

21. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. 208 p.

22. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021. 44 p.

23. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. 53 p.

17. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region, Expert opinion. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

18. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal*, 2012, vol. 40, no. S56, pp. 416.

19. Szkwarko D., Mercer T., Kimani S. et al. Implementing intensified tuberculosis case-finding among street-connected youth and young adults in Kenya. *Public Health Action*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 142-146. https://doi.org/10.5588/pha.16.0021

20. Togun T., Kampmann B., Stoker N.G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 21. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1

21. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2020, 208 p.

22. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2021, 44 p.

23. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2022, 53 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК
050010, Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. К. Бекхожина, д. 5

Ералиева Ляззат Тасбулатовна
Вице-президент Национальной академии наук
при Президенте Республики Казахстан
Тел: +7 (701) 718-25-85
E-mail: l.eralieva@mail.ru

Серикбаева Кагаз Султангалиевна
Руководитель отделения лечения туберкулеза
и лекарственно устойчивого туберкулеза у детей
Тел: +7 (727) 291-60-92
E-mail: kserikbaeva@list.ru

Бекбенбетова Зере Суюндыковна
Врач-фтизиопедиатр
Тел.: +7 (727) 291-60-92
E-mail: zere_0707@mail.ru

Приходченко Ольга Геннадьевна
Специалист национальной группы мониторинга и оценки
Тел.: +7 (707) 664-19-05
E-mail: prihodcenko@mail.ru

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова
050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 94

Ракишева Анар Садуакасовна
Профессор кафедры фтизиопульмонологии
Тел.: +7 (777) 237-61-16
E-mail: asr.kz@mail.ru

Поступила 24.09.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Research Center of Phthisiopulmonology,
Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan
5 Bekkhozhina St., Almaty, 050010, Republic of Kazakhstan

Lyazzat T. Eralieva
Vice President of the National Academy of Sciences
by the President of the Republic of Kazakhstan
Phone: +7 (701) 718-25-85
Email: l.eralieva@mail.ru

Kagaz S. Serikbaeva
Head of Department of Tuberculosis and Drug Resistant
Tuberculosis Treatment in Children
Phone: +7 (727) 291-60-92
Email: kserikbaeva@list.ru

Zere S. Bekbenbetova
Pediatric Phthisiologist
Phone: +7 (727) 291-60-92
Email: zere_0707@mail.ru

Olga G. Prikhodchenko
Specialist of National Monitoring and Evaluation Group
Phone: +7 (707) 664-19-05
Email: prihodcenko@mail.ru

Kazakh National Medical University Named
after S.D. Asfendiyarov
94 Tole Bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan

Anar S. Rakisheva
Professor of Phthisiopulmonology Department
Phone: +7 (777) 237-61-16
Email: asr.kz@mail.ru

Submitted as of 24.09.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.5:616-093/-098:614.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-52-58

Сравнительная характеристика туберкулеза и микобактериозов в двух субъектах Российской Федерации: Республике Марий Эл и Владимирской области

Е.Н. БЕЛОБОРОДОВА[1,2], В.Н. ЗИМИНА[3], Е.И. КУЛАБУХОВА[1,4], Т.А. КУЗНЕЦОВА[5], О.В. ФЕСЕНКО[6]

[1] **ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ**

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

[3] **ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ**

[4] **ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, РФ**

[5] **ГБУЗ ВО «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ**

[6] **ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить региональную пораженность микобактериозами и виды нетуберкулезных микобактерий, их вызывающие, в Республике Марий Эл и Владимирской области, провести сравнительный клинико-рентгенологический анализ микобактериозов и туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен анализ культур НТМБ, имеющихся в банке бактериологической лаборатории двух регионов: 182 культуры в Республике Марий Эл и 44 культуры во Владимирской области. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации и рентгенологического архива пациентов с зарегистрированным выделением НТМБ.

Результаты. Уровень пораженности микобактериозом составил во Владимирской области и в Республике Марий Эл 1,5 и 4,3 случая на 100 тыс. населения соответственно. Культуры НТМБ, вызвавшие микобактериоз, отличались видовым многообразием, самыми распространёнными были *M. avium-complex* (76% случаев). Статистически значимых различий по локализации и распространенности поражения у пациентов с микобактериозами и туберкулезом выявлено не было ($p>0,05$). Частота положительных результатов пробы Манту с 2ТЕ у них была сопоставима. Положительные результаты пробы с АТР встречались значимо чаще среди больных туберкулезом, чем у больных с микобактериозами (15/19 (78,9%) и 9/24 (37,5%) соответственно; $p<0,05$). Однако этого недостаточно для использования в дифференциальной диагностике этих заболеваний.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы, туберкулез, *M. avium complex*, пораженность, проба с АТР, проба Манту с 2 ТЕ.

Для цитирования: Белобородова Е.Н., Зимина В.Н., Кулабухова Е.И., Кузнецова Т.А., Фесенко О.В. Сравнительная характеристика туберкулёза и микобактериозов в двух субъектах Российской Федерации: Республике Марий Эл и Владимирской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 52–58. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-52-58

Comparative Characteristics of Tuberculosis and Mycobacteriosis in Two Regions of the Russian Federation: Mari El Republic and Vladimir Region

E.N. BELOBORODOVA[1,2], V.N. ZIMINA[3], E.I. KULABUKHOVA[1,4], T.A. KUZNETSOVA[5], O.V. FESENKO[6]

[1] **RUDN University, Moscow, Russia**

[2] **National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

[3] **Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health, Kemerovo, Russia**

[4] **Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia**

[5] **Center for Specialized of Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia**

[6] **Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to study the regional prevalence of mycobacteriosis and the types of non-tuberculous mycobacteria causing mycobacteriosis in Mari El Republic and Vladimir Region, to conduct a comparative clinical and radiological analysis of mycobacteriosis and tuberculosis.

Subjects and Methods. Cultures of non-tuberculous mycobacteria available in the bank of the bacteriological laboratory of two regions were analyzed: 182 cultures in the Republic of Mari El and 44 cultures in Vladimir Region. Medical records and X-ray archives of patients who were found to be positive for non-tuberculous mycobacteria were retrospectively studied.

Results. The incidence of mycobacteriosis in Vladimir Region and Mari El Republic made 1.5 and 4.3 cases per 100,000 population, respectively. Cultures of non-tuberculous mycobacteria that caused mycobacteriosis belonged to diverse species, and *M. avium-complex* was the most common (76% of cases). There were no statistically significant differences in the location and extent of lesions in patients with mycobacteriosis and tuberculosis ($p > 0.05$). The frequency of positive results of Mantoux test with 2TU was comparable Positive results of TRA test were found significantly more often among patients with tuberculosis versus patients with mycobacteriosis (15/19 (78.9%) and 9/24 (37.5%), respectively; $p < 0.05$). However, this is insufficient for differential diagnosis of these diseases.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, tuberculosis, *M. avium complex*, lesions, TRA test, Mantoux test with 2 TU.

For citation: Beloborodova E.N., Zimina V.N., Kulabukhova E.I., Kuznetsova T.A., Fesenko O.V. Comparative characteristics of tuberculosis and mycobacteriosis in two regions of the Russian Federation: Mari El Republic and Vladimir Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 52–58. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-52-58

Для корреспонденции:
Белобородова Елена Николаевна
E-mail: beloborodova-en@rudn.ru

Correspondence:
Elena N. Beloborodova
Email: beloborodova-en@rudn.ru

Введение

Проблема микобактериозов с каждым годом привлекает все больше исследователей. Так, при запросе *nontuberculous mycobacterial infection* на портале PubMed количество публикаций за 10 лет (2012-2022 гг.) возросло с 380 до 644. Интерес к проблеме обусловлен как совершенствованием методов микробиологической и лучевой диагностики, так и увеличением установленных групп риска распространения микобактериозов: ХОБЛ, астма, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, различные иммуносупрессивные состояния, включая ВИЧ-инфекцию, применение биологической терапии (ингибиторов фактора некроза опухоли, интерферона-гамма) [6]. Истинная эпидемическая ситуация по микобактериозам (МБ) не ясна, поскольку в большинстве стран мира эти заболевания, в отличие от туберкулеза (ТБ), не подлежит обязательной регистрации. Как правило, суждение о распространенности МБ основывается на данных бактериологических лабораторий или клиник, занимающихся лечением микобактериальных инфекций.

Результаты исследования, проведенного группой NTM-NET в странах Европы, Азии, Америки и Австралии, показали значительную географическую неоднородность распространения различных видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Установлено, что в большинстве стран преобладали заболевания, вызванные *Mycobacterium avium-complex* (MAC), реже – *M. gordonae* и *M. xenopi*. Наблюдались важные различия в географическом распространении видов *MAC, M. xenopi, M. kansasii* и быстрорастущих НТМБ, особенно в странах Азии [7].

На сегодняшний день во всем мире приняты единые диагностические критерии микобактериозов, представленные в руководстве Американского торакального общества и Американского общества по инфекционным заболеваниям 2007 г. (An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases) [5]. Однако в условиях роста числа лиц с иммуносупрессией многие современные клинические ситуации, требующие лечения, не вписываются в рамки принятых критериев. Кроме того, необходимо решение и финансовых вопросов, поскольку диагностика и лечение больного микобактериозом требует иногда больших затрат, чем в случае с туберкулезом [4, 9].

Цель исследования

Изучить региональную пораженность микобактериозами и виды нетуберкулезных микобактерий, их вызывающие, в Республике Марий Эл и Владимирской области, провести сравнительный клинико-рентгенологический анализ микобактериозов и туберкулеза.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе противотуберкулезных учреждений двух регионов Российской Федерации: Республики Марий Эл (РМЭ) и Владимирской области (ВО), имеющих единую централизованную бактериологическую службу, которая покрывает потребность всего региона в исследованиях на микобактерии. Лаборатории регулярно участвуют в федеральной системе внешней оценки качества исследований (ФСВОК, Россия). Результаты референс-контроля проведения бактериологических исследований соответствуют предъявленным нормативам.

Проведен анализ культур НТМБ, имеющихся в банке бактериологической лаборатории региона, за период 2010-2016 гг. Всего проанализировано 226 культур НТМБ (из РМЭ –182, из ВО – 44), выделенных из биологического материала 105 пациен-

тов. Видовая идентификация НТМБ проводилась с применением тест-системы Hain Lifescience с набором GenoType® Mycobacterium CM/AS. Далее у 105 пациентов (из РМЭ – 64, из ВО – 41) с зарегистрированным выделением культуры НТМБ выполнен ретроспективный анализ медицинской документации и рентгеновского архива.

Диагноз микобактериоз был установлен 51 пациенту (основная группа (ОГ)) из 105, выделявших НТМБ. Диагноз базировался на принципах, представленных в руководстве «An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases» (США), 2007 г. [5]. Возраст пациентов был от 14 до 82 лет. Группа сравнения (ГС) численностью 51 пациент была сформирована из больных туберкулезом, которые были взяты на диспансерный учет в даты максимально близкие к датам установления диагноза «микобактериоз» у пациентов основной группы. Возраст пациентов ГС был от 14 до 92 лет. Оценка эпидемической ситуации по микобактериозам проводилась с использованием численности населения в исследуемых регионах на 2016 г. по данным Росстата [2].

Все больные с микобактериозами при определении у них подозрительных симптомов на туберкулез проходили обследование по алгоритму исключения туберкулеза во фтизиатрическом учреждении, соответственно, объем обследования в группах сравнения был сопоставим.

Для статистического анализа и обработки результатов исследования использованы программы Microsoft® Office (Microsoft® Exel) для Windows 10® на персональном компьютере, программа STATISTICA 13,3. В результате обработки данных по всем анализируемым признакам было установлено распределение, не соответствующее нормальному. Для оценки количественных показателей были определены медиана и квартили, критерий Манна-Уитни использовался для сравнения признаков. Для оценки качественных показателей применяли критерий Хи-квадрат или точный критерий Фишера.

Результаты исследования

Эпидемиологическая характеристика микобактериозов. Всего было выделено 226 культур НТМБ от 105 лиц, из них 51 пациенту был установлен диагноз микобактериоз. Уровень пораженности микобактериозами был рассчитан для каждого из изучаемых регионов по данным о населении на 2016 г.: для ВО он составил 1,5; для РМЭ – 4,3 случая на 100 тыс. населения. Как и ожидалось, это было значительно ниже аналогичного показателя по туберкулезу, который составлял для ВО 61,5; для РМЭ – 104,9 случаев на 100 тыс. населения.

Проанализированные культуры микобактерий, вызвавшие микобактериоз, отличались видовым многообразием. Как видно из табл. 1, самыми распространёнными НТМБ, послужившими причиной МБ, были *M. avium-complex* (МАС) (в 76% случаев), доля остальных видов колебалась от 2 до 8%. В нашем исследовании такие виды, как *M. gordonae M. scrofulaceum M. abscessus M. smegmatis M. mucogenicum,* вообще не встретились среди больных микобактериозом.

При проведении анализа социально-демографической характеристики и клинической картины МБ было решено исключить из основной группы и группы сравнения больных ВИЧ-инфекцией, поскольку

Таблица 1. **Видовое разнообразие НТМБ, явившихся причиной развития микобактериоза**

Table 1. **Species diversity of non-tuberculous mycobacteria that caused mycobacteriosis**

Вид НТМБ	Количество выделенных культур НТМБ (абс)	Число лиц, выделявших НТМБ (абс)	Число лиц с установленным МБ (абс)	Частота разных видов НТМБ у лиц с МБ (%)
Всего	226	105	51	–
M. intracellularae	128	27	23	45%
M. avium	40	27	16	31%
M. fortuitum	9	9	4	8%
M. kansassii	8	4	3	6%
M. peregrinum	5	4	1	2%
недифференцированные	3	3	1	2%
M. xenopi	2	2	1	2%
M. celatum	1	1	1	2%
M. phlei	2	1	1	2%
M. gordonae	22	22	0	–
M. scrofulaceum	3	3	0	–
M. abscessus	1	1	0	–
M. smegmatis	1	1	0	–
M. mucogenicum	1	1	0	–

у них микобактериоз является оппортунистическим заболеванием и имеет иные клинико-диагностические критерии, чем у ВИЧ-негативных лиц. Таким образом, для дальнейшего анализа в модифицированной основной группе (мОГ) использовали данные 43 пациентов, в модифицированной ГС (мГС) – 48 пациентов.

Социально-демографическая характеристика микобактериозов. В мОГ и мГС преобладали мужчины: 25/43 (58,1%) и 37/48 (77,1%) соответственно (p>0,05). Гендерные различия были менее выражены в мОГ за счет увеличения доли женщин до 41,9% (18/43), при 22,9% (11/48) в мГС.

Статистически значимые различия были обнаружены при анализе возрастной структуры исследуемых групп пациентов. Больные микобактериозом были старше больных туберкулезом (медиана возраста составила 56,5 лет (38; 66,5 лет) и 38 лет (33; 50 лет) соответственно (p=0,001)).

Среди пациентов группы мГС достоверно чаще, чем в группе мМБ, встречались неработающие лица трудоспособного возраста – 25/48 (52,1%) против 8/43 (18,6%; p<0,001) и реже пенсионеры – 6/48 (12,6%) против 16/43 (37,2%); (p<0,006). Вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем), опыт пребывания в местах лишения свободы в группе больных туберкулезом встречались чаще, чем в группе больных микобактериозом (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о более благополучном социальном статусе больных с микобактериозами.

Таблица 2. **Показатели социального статуса исследуемых групп**

Table 2. **Social status of the studied groups**

Показатели	мОГ, (n=43) %	мГС, (n=48) %	p-level
Социальный статус			
Работает	25,6	27,1	0,872
Не работает (трудоспособный возраст)	18,6	52,1	**<0,001**
Инвалидность	18,6	6,2	0,072
Пенсионер	37,2	12,6	0,006
БОМЖ	0	2	0,342
Вредные привычки			
Курение	27,9	52,1	0,02
Алкоголь	11,6	43,7	**<0,001**
Нахождение в МЛС	2,3	12,5	0,069

Сравнительная клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза и микобактериозов. В 23/43 (53,5%) случаях микобактериоз был выявлен активно, в результате скрининга на туберкулез (ФЛГ, анализ мокроты на КУМ), и лишь у 20/43 (46,5%) – по обращаемости. Характер течения заболевания в обеих группах также был сопоставим. Среди больных микобактериозом бессимптомное развитие заболевания встретилось у 21/43 (48,8%), подострое – у 18/43 (41,9%) пациентов, среди больных туберкулезом – у 25/48 (52,1%) и у 16/48 (33,3%) пациентов соответственно (p>0,05; p>0,05;).

В клинической структуре среди больных микобактериозом (мГС) преобладали пациенты с поражением легких – 42/43 (97,7%), зарегистрирован лишь единичный случай (1/43 (2,3%)) внелегочной локализации (мастит). В группе больных туберкулезом (мГС) поражение легких было у 43/48 (89,6%), изолированный плеврит – у 2/48 (4,2%), туберкулез внелегочной локализации – у 2/48 (4,2%), генерализованный туберкулез – у 1/48 (2,1%) пациента. Статистически значимых различий по локализации и распространенности поражения не было выявлено (p>0,05).

Наиболее частыми клиническими проявлениями легочного микобактериоза (мОГ) были различные респираторные симптомы и симптомы интоксикации, но лишь по частоте встречаемости выделения мокроты группа мОГ статистически значимо превосходила грппу мГС (табл. 3).

Таблица 3. **Характеристика клинических проявлений заболевания у пациентов с поражением органов дыхания**

Table 3. **Characteristics of clinical manifestations of the disease in patients with respiratory lesions**

Симптомы	мОГ (n=42) %	мГС (n=44) %	p-level
Кашель	64,3	45,4	0,088
Мокрота	64,3	36,4	0,017
Одышка	40,5	34,1	0,656
Лихорадка	23,8	36,4	0,245
Снижение массы тела	23,8	25	0,999
Болевой синдром	11,9	13,6	0,999
Потливость	14,3	15,9	0,999

В обеих группах не было значимых различий в сроках от появления клинических проявлений до подтверждения диагноза. Медиана и квартили этих сроков в мОГ составила 45 (27; 180) дней, в мГС – 30 (10; 150) дней (p=0,516).

При описании характера поражения легких при микобактериозах принято выделять фибро-кавитарную форму (наиболее похожая на туберкулезное поражение легких), узелково-бронхоэктатическую и поражение легких по типу гиперсенситивного пневмонита [5]. В нашем исследовании в мОГ поражение легких узелково-бронхоэктатической формы встретилось у 22/42 (52,4%) пациентов, фибро-кавитарной – у 20/42 (47,6%). Поражение по типу гиперсенситивного пневмонита выявлено не было.

Также мы рассмотрели характер поражения легких у больных мОГ в соответствии с рентгенологическими синдромами. Самым частым в обеих группах оказалось поражение «инфильтрат» (у 24/42 (56,8%) пациентов в мОГ и у 20/46 (45,2%) в мГС.

Синдром «изолированная полость распада» в легком встречалась только в группе мОГ (4/42, 9,5%), а «изолированный плевральный выпот» – только в группе мГС (2/46, 4,3%).

Деструктивные поражения легких регистрировались у 22/42 (52,4%) больных мОГ (в 82% случаев из мокроты выделены *MAC*) и у 18/43 (41,9%) больных мГС (p>0,05). Учитывая, что больные с микобактериозами (мОГ) были старше больных туберкулезом (мГС), было ожидаемым более частое наличие у них коморбидного фона, чем в мГС (табл. 4). Самой частой сопутствующей патологией среди больных микобактериозами были хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, бронхиальная астма), диагностированные до установления диагноза микобактериоз (21/43 (48,8%)), а также перенесенный в анамнезе туберкулез с наличием остаточных изменений в легких (4/43 (9,3%)). По заболеваниям желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, нервной системы, урогенитальной и эндокринной патологии достоверных различий в частоте встречаемости среди больных микобактериозами и туберкулезом в изучаемых группах не было (табл. 4).

Таблица 4. **Сопутствующие заболевания и состояния среди больных мОГ и мГС**

Table 4. **Concomitant diseases and conditions among patients from Modified Main Group and Modified Comparison Group**

Сопутствующие заболевания	МБ (n=43), %	ТБ (n=48), %	p-level
Наличие сопутствующей патологии	72,1	47,9	**0,02**
ХНЗЛ	48,8	6,2	**<0,001**
Посттуберкулезные изменения	9,3	0	**0,031**
Заболевания с иммуносупрессивной терапией	6,9	0	0,063
Заболевания ЖКТ	4,6	12,5	0,187
Урогенитальная патология	2,3	2,1	0,938
Сердечно-сосудистые заболевания	2,3	8,3	0,21
Заболевания нервной системы	2,3	8,3	0,21
Эндокринная патология	0	6,2	0,096

Поскольку все лица с установленным диагнозом микобактериоз были обследованы в ПТД с подозрением на туберкулез, некоторым из них была проведена иммунологическая диагностика. Проба Манту с 2ТЕ была выполнена 21/43 (48,8%) пациенту с диагнозом микобактериоз (мОГ) и 18/48 (37,5%) с туберкулезом (мГС), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) выполнена 24/43 (55,8%) и 19/48 (39,6%) соответственно. Частота положительных результатов для пробы Манту с 2ТЕ в мОГ и мГС оказалась сопоставима (14/18, 77,8%; 12/21, 57,1%; p>0,05). Положительные результаты пробы с АТР среди больных туберкулезом (мГС) встречались значимо чаще, чем в группе больных микобактериозом (мОГ) (15/19, 78,9% против 9/24 (37,5%) соответственно; p<0,05). Однако наличие значительной частоты положительных проб с АТР у больных микобактериозами лишает возможности его использовать в дифференциальной диагностике с туберкулезом.

Заключение и обсуждение

По результатам нашего исследования, распространенность микобактериозов на территории Республики Марий Эл и Владимирской области относительно населения, по данным на 2016 г., находится на низком уровне (4,3 и 1,5 случаев на 100 тыс. населения). Следует учесть, что эти данные не в полной мере отражают истинную эпидемическую ситуацию по микобактериозам, так как были обследованы лишь лица с подозрением на туберкулез. Регистрация всех случаев микобактериоза в указанных территориях отсутствует. Можно предположить, что истинный уровень распространенности микобактериозов намного выше.

Так, в 2015 году уровень регистрации микобактериозов в штате Квинсленд (Австралия), где все случаи микобактериальной инфекции (ТБ и МБ) подлежат обязательной регистрации, составил 25,9 случаев на 100 тыс. населения [10]. При этом в США, где система учета заболеваний, вызванных НТМБ, различается в разных штатах, и в Великобритании, где единая система учета отсутствует, эпидемиологические показатели соответствовали полученным нами: в США показатель составил 1,4-6,6 на 100 тыс., в Великобритании – 6,1 на 100 тыс. населения [6].

Исследования, проведенные на территории Европы и США, показывают, что в большинстве случаев микобактериоз, как и в нашем исследовании (76%), был вызван медленно растущими видами НТМБ (преимущественно МАС), в отличие от южных стран, где ввиду особенностей климата преобладали быстрорастущие виды [7].

По данным зарубежных исследований, факторами риска микобактериозов являются различные респираторные заболевания (ХОБЛ, бронхиальная астма, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, перенесенный в прошлом туберкулез легких). Заболевание более распространено среди людей в возрасте старше 65 лет, чаще женщин, в особенности, имеющих признаки так называемого синдрома Леди Уиндермир (пожилые иммунокомпетентные некурящие женщины, худощавого телосложения, имеющие пролапс митрального клапана и деформацию грудной клетки) [6]. Согласно нашему исследованию, наиболее подверженными заболеванию микобактериозами оказались лица старше 56 лет, имеющие в 48,8% хронические заболевания органов дыхания или посттуберкулезные изменения в легких. По всей видимости, учитывая условно-патогенный характер нетуберкулезных микобактерий,

наличие сопутствующей легочной патологии создает благоприятный фон для колонизации, а затем и для развития патологического процесса в легких, то есть наличие этих заболеваний является фактором риска развития микобактериозов.

Наше исследование показало, что по социальному статусу больные микобактериозами более благополучны, в отличие от больных туберкулезом. Социальное различие больных микобактериозами и туберкулезом прослеживается также в отечественных и зарубежных исследованиях, в том числе и среди больных ВИЧ-инфекцией [1]. Рентгенологическая картина поражения легких у больных микобактериозами, как и при туберкулезе, отличается многообразием, деструкции формируются с одинаковой частотой.

Иммунологические методы, применяемые при диагностике туберкулеза, такие, как проба Манту с 2ТЕ, проба с АТР, в нашем исследовании не показали должной эффективности в дифференциальной диагностике туберкулеза и микобактериозов. Это может быть объяснено как наличием одинаковых антигенов в клеточной стенке туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий *(M. kansasii, M. marinum, M. flavescens и M. szulgai* [3], так и наличием латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) у некоторых больных микобактериозом, к тому же, среди них были пациенты, имевшие туберкулез в анамнезе.

Схожие результаты были продемонстрированы в недавнем наиболее крупномасштабном на сегодняшний день исследовании, проведенном в Тайване, затрагивающем распространенность ЛТИ среди больных микобактериозами. Было установлено, что пожилой возраст, наличие полостных изменений в легких и наличие заболевания микобактериозом были связаны с увеличением частоты ЛТИ и, соответственно, с риском развития туберкулеза [8].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христусев А.С., Драчева М.С., Соколова О.С., Зонова А.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией //Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №10. – С. 47-52.
2. Регионы России. Социально-экономические показатели 2017. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017.
3. Detjen A.K., Keil T., Roll S., et al. Interferon-γ Release Assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis // Clin Infect Dis. – 2007. – Vol. 45, №3. – P. 322-328.
4. Diel R., Jacob J., Lampenius N., et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 49, №4. – P.1602109 https://doi.org/10.1183/13993003.02109-2016
5. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases //Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 175, №4. – P. 367-416. https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST
6. Haworth C.S., Banks J., Capstick T., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) //Thorax. – 2017. - №72 (Suppl 2). P. – ii1-ii64. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927
7. Hoefsloot W., Ingen J. van, Andrejak C., et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study //Eur Respir J. – 2013. – Vol. 42, №6. – P. 1604-1613. https://doi.org/10.1183/09031936.00149212
8. Lee H.S., Wei Y.F., Tsai Y.J., et al. Prevalence of latent tuberculous infection in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease and colonization: a prospective study in an intermediate tuberculosis burden country // Open Forum Infect Dis. – 2022. – Vol. 9, №3. – P. ofac072. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac072
9. Strollo S.E., Adjemian J., Adjemian M.K., Prevots D.R. The burden of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in the United States //Ann Am Thorac Soc. – 2015. – Vol. 12, №10. – P. 1458-1464. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-173OC
10. Thomson R., Donnan E., Konstantinos A. Notification of nontuberculous mycobacteria: an Australian perspective //Ann Am Thorac Soc. – 2017. – Vol.14, №3. – P. 318-323. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-994OI

REFERENCES

1. Panteleev A.M., Nikulina O.V., Khristusev A.S., Dracheva M.S., Sokolova O.S., Zonova A.V. Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 47-52. (In Russ.)
2. *Regiony Rossii. Sotsialno-ekonomicheskiye pokazateli 2017. Statisticheskiy sbornik*. [Regions of Russia. Socio-economic rates for 2017. Statistical collection]. Moscow, Rosstat Publ., 2017.
3. Detjen A.K., Keil T., Roll S. et al. Interferon-γ Release Assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, no. 3, pp. 322-328.
4. Diel R., Jacob J., Lampenius N., et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 4, pp. 1602109 https://doi.org/10.1183/13993003.02109-2016
5. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367-416. https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST
6. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017, no. 72, suppl. 2, pp. – ii1-ii64. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927
7. Hoefsloot W., Ingen J. van, Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. 6, pp. 1604-1613. https://doi.org/10.1183/09031936.00149212
8. Lee H.S., Wei Y.F., Tsai Y.J. et al. Prevalence of latent tuberculous infection in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease and colonization: a prospective study in an intermediate tuberculosis burden country. *Open Forum Infect. Dis.*, 2022, vol. 9, no. 3, pp. ofac072. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac072
9. Strollo S.E., Adjemian J., Adjemian M.K., Prevots D.R. The burden of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in the United States. *Ann Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 10, pp. 1458-1464. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-173OC
10. Thomson R., Donnan E., Konstantinos A. Notification of nontuberculous mycobacteria: an Australian perspective. *Ann Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 318-323. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-994OI

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел. + 7 (916) 365-25-33

Белобородова Елена Николаевна
Ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института, врач-фтизиатр ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
E-mail: beloborodova-en@rudn.ru

Кулабухова Екатерина Игоревна
К.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института, врач-инфекционист ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора
E-mail: kulabukhova-ei@rudn.ru

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А
Тел. +7 (3842) 73-48-56

Зимина Вера Николаевна
Д.м.н, профессор кафедры фтизиатрии
E-mail: vera-zim@yandex.ru

ГБУЗ ВО «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи»
600023, Владимирская обл., г. Владимир, ул. Судогодское ш., 63
Тел. + 7 (4922) 42-50-58

Кузнецова Татьяна Анатольевна
Заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел. +7 (499) 728-83-69

Фесенко Оксана Вадимовна
Д.м.н., профессор кафедры пульмонологии
E-mail: ofessenko@mail.ru

Поступила 02.08.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

RUDN University,
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198
Phone: + 7 (916) 365-25-33

Elena N. Beloborodova
Assistant of Infectious Diseases Department with Training Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute, Phthisiologist, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
Email: beloborodova-en@rudn.ru

Ekaterina I. Kulabukhova
Candidate of Medical Sciences, Assistant of Infectious Diseases Department with Training Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute, Infectious Disease Physician of Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Email: kulabukhova-ei@rudn.ru

Kemerovo State Medical University,
the Russian Ministry of Health
22A Voroshilova St., Kemerovo, 650056
Phone: +7 (3842) 73-48-56

Vera N. Zimina
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiology Department
Email: vera-zim@yandex.ru

Center for Specialized of Phthisiopulmonary Care,
63 Sudogodskoye Rd, Vladimir, Vladimir Region, 600023
Phone: + 7 (4922) 42-50-58

Tatiana A. Kuznetsova
Deputy Head Doctor for Medical Activities
Email: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
Russian Ministry of Health
2/1, Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993
Phone: +7 (499) 728-83-69

Oksana V. Fesenko
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pulmonology Department
Email: ofessenko@mail.ru

Submitted as of 02.08.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24:616-073.756.8:616-079

HTTP://DOI. org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-59-65

Сложности диагностики узловой лимфоидной гиперплазии легкого

И.Д. ЛАГКУЕВА, О.П. БЛИЗНЮКОВ, Н.В. ЧЕРНИЧЕНКО, М.М. ДЖИГКАЕВА, Я.Ю. МУРЗИН

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлен редкий случай верифицированной узловой лимфоидной гиперплазии легкого (УЛГЛ) у мужчины 49 лет с предшествующим химиолучевым лечением лимфомы Ходжкина 3В стадии с поражением периферических лимфоузлов и селезенки. Описаны компьютерно-томографическая семиотика УЛГЛ и гистологическая картина материала, полученного при оперативном лечении.

Ключевые слова: узловая лимфоидная гиперплазия легкого, компьютерная томография.

Для цитирования: Лагкуева И.Д., Близнюков О.П., Черниченко Н.В., Джигкаева М.М., Мурзин Я.Ю. Сложности диагностики узловой лимфоидной гиперплазии легкого // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 59–65. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-59-65

Difficulties in Diagnosing Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia

I.D. LAGKUEVA, O.P. BLIZNYUKOV, N.V. CHERNICHENKO, M.M. DZHIGKAEVA, YA.YU. MURZIN

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a rare case of verified pulmonary nodular lymphoid hyperplasia (PNLH) in a 49-year-old man with history of chemotherapy and radiation therapy for stage 3B Hodgkin lymphoma with metastases in peripheral lymph nodes and the spleen. It describes computed tomographic semiotics of PNLH and the histological signs of the specimens collected during surgical treatment.

Key words: pulmonary nodular lymphoid hyperplasia, computed tomography.

For citation: Lagkueva I.D., Bliznyukov O.P., Chernichenko N.V., Dzhigkaeva M.M., Murzin Ya.Yu. Difficulties in diagnosing pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 59–65. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-59-65

Для корреспонденции:
Лагкуева Ирина Джабраиловна
E-mail: ilagkueva@mail.ru

Correspondence:
Irina D. Lagkueva
Email: ilagkueva@mail.ru

Введение

Узловая лимфоидная гиперплазия легкого (УЛГЛ), также известна как псевдолимфома – редкое реактивное лимфопролиферативное заболевание неизвестной этиологии. Впервые термин предложен Крадином и Марком для описания одного или нескольких узелков в легких или инфильтратов, состоящих из реактивной лимфоидной пролиферации [10]. Заболевание чаще встречается среди лиц пожилого возраста, соотношение мужчин и женщин составляет 3:4, имеет бессимптомное течение и благоприятный прогноз при своевременно начатом лечении. В мире зарегистрированы случи сочетания УЛГЛ с синдромом Шегрена, но связь с аутоиммунными заболеваниями до настоящего времени не доказана, связь с курением считается случайной [11]. Хирургическое удаление очагов и инфильтратов считается основным методом лечения УЛГЛ, однако, в литературе описаны случаи самостоятельного регрессирования очагов [8, 13]. Рецидив заболевания чаще всего происходит в течении первых трех лет после оперативного лечения, распространение процесса за пределы легочной ткани наблюдается крайне редко [6].

Рентгенологическая картина УЛГЛ весьма вариабельна. Может быть представлена участками уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», солитарным узлом или множественными узелками, инфильтратом при возможном сочетании с плевральным выпотом [3]. Чаще всего процесс имеет односторонний характер. Дифференциальная диагностика очагов проводится с раком легкого, в случае инфильтрации легочной ткани – с бронхиолоальвеолярным раком, криптогенной организующейся пневмонией, секвестрацией, васкулитом [5]. Наличие лимфаденопатии корней легких является нетипичным для этой нозологии и может

использоваться при дифференциальной диагностике с лимфомами [2]. Результаты уточняющих методов диагностики также неоднозначны. По данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), очаги УЛГЛ могут быть с высокой и умеренной метаболической активностью. Стандартизированный уровень захвата (SUV) радиофармпрепарата (РФП) при псевдолимфоме схож с таковым при злокачественных лимфомах и раке легкого [14].

Окончательный диагноз УЛГЛ устанавливается на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследований. Морфологическая диагностика является не менее сложным процессом, гистологическая картина схожа с экстранодальной лимфомой маргинальной зоны (MALT-лимфома), в связи с чем УЛГЛ ранее и называлась псевдолимфомой, склерозирующими аутоиммунными заболеваниями, связанными с иммуноглобулином *IgG4 (IGG4-RSD)* и некоторыми типами интерстициальной пневмонии (фолликулярный бронхиолит и лимфоцитарно-интерстициальный пневмонит)[1]. Дифференциальная диагностика УЛГЛ дополнительно усложняется при сочетании с опухолями или воспалительными процессами в легких [11].

Тем не менее, несмотря на сходство, имеются и отличительные морфологические особенности, позволяющие поставить правильный диагноз. Макроскопически УЛГЛ – это узел серого цвета с размерами от 1 до 5 см и четкими границами между легочной тканью. Ткань УЛГЛ представлена малыми лимфоцитами, которые формируют вторичные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения. В пространстве между лимфоидными фолликулами имеются скопления поликлональных плазматических клеток. В некоторых лимфоцитах обнаруживают тельца Рассела, но тельца Датчера неизменно отсутствуют. В редких случаях обнаруживаются рассеянные гигантские многоядерные клетки и очаговые скопления нейтрофилов, но формирования гистиоцитарных гранулем не происходит [4].

Иммунофенотипирование или молекулярные исследования, демонстрирующие В-лимфоциты и плазматические клетки, помогают исключить лимфому. Иммуногистохимические исследования полезны для демонстрации нормального фенотипа и распределения клеток. В интерфолликулярной зоне преобладают *CD3*-положительные Т-клетки и *CD138*-положительные плазматические клетки, тогда как *CD20*-положительные В-клетки находятся в составе лимфоидных фолликулов. В-клетки зародышевого центра, экспрессирующие *CD10*, преимущественно ограничены сетью *CD21*-позитивных фолликулярных дендритных клеток и не экспрессируют *Bcl-2*. Экспрессия *CD43* и *CD5* ограничена Т-клетками [13].

Приводим клинический случай УЛГЛ.

Пациент К., 1972 г.р. В ноябре 2008 г. диагностирована лимфома Ходжкина 3В стадии с поражением периферических лимфоузлов и селезенки. В профильном учреждении проведено химиолучевое лечение. В январе 2015 г. по поводу рецидива заболевания проведено химиотерапевтическое лечение с положительным эффектом. Проводился динамический контроль, признаков прогрессирования не было. При очередном обследовании 04.06.2021 г. выполнена компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости и малого таза. В задних кортикальных отделах С10 левого легкого выявлен неправильной формы очаг, с нечеткими и неровными контурами, размерами 1,2х0,5 см, слабо накапливающий контрастный препарат преимущественно в венозную фазу сканирования с *38HU* до *51HU*. Аналогичные по структуре и характеру накопления контрастного препарата очаги выявлены в язычковых сегментах и в С9 левого легкого. Предположен доброкачественный характер очаговых изменений, пациенту рекомендован дальнейший мониторинг. При контрольном ПЭТ/КТ исследовании, выполненном через 1 год (30.06.2022 г.) с фтордезоксиглюкозой, по части КТ отмечено увеличение размеров ранее выявленного очага в С10 левого легкого с 1,2х0,5 см до 1,3х1,2 см и степени накопления контрастного препарата с *36HU* до *131HU* (рис. 1, 2).

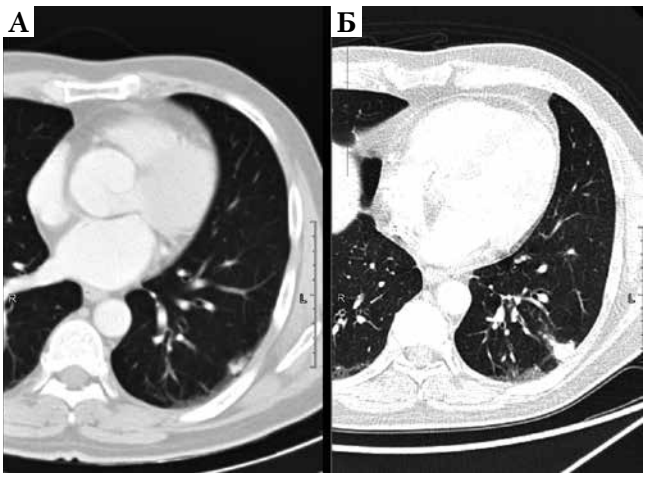

Рис. 1. *Пациент К. КТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. А) 04.06.2021 г. В субплевральных отделах С10 левого легкого неправильной формы очаг.*
Б) Увеличение размеров очага в С10 левого легкого при контрольном исследовании, выполненном через 1 год 30.06.2022 г.

Fig. 1. *Patient K. CT. Lung window. Axial plane. A) June 04, 2021. An irregularly shaped lesion is visualized in subpleural parts of S10 of the left lung.*

B) The lesion in S10 of the left lung was found to increase during a control examination performed 1 year later on June 30, 2022

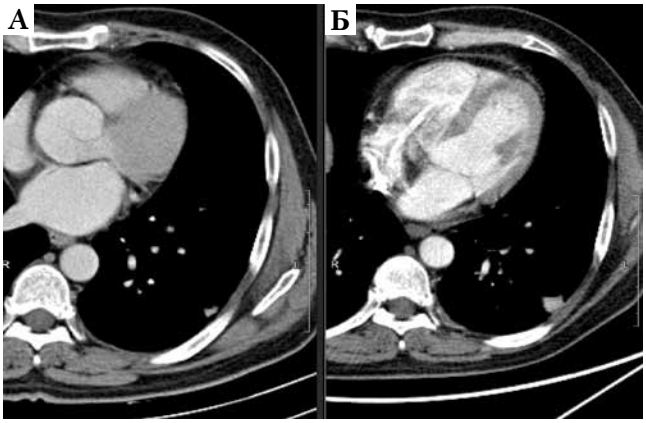

Рис. 2. *Пациент К. КТ. Мягкотканное окно. Аксиальная плоскость. А) 04.06.2021 г. В субплевральных отделах С10 левого легкого неправильной формы очаг.*
Б) Увеличение размеров очага в С10 левого легкого при контрольном исследовании, выполненном через 1 год 30.06.2022 г.

Fig. 2. *Patient K. CT. Soft tissue window. Axial plane. A) June 04, 2021. An irregularly shaped lesion is visualized in subpleural parts of S10 of the left lung.*

B) The lesion in S10 of the left lung was found to increase during a control examination performed 1 year later on June 30, 2022

По части ПЭТ в очаге отмечена гиперфиксация радиофармпрепарата SUV max 4,49 (рис. 3). Кроме того, в С10 левого легкого выявлен вытянутой формы участок консолидации, широким основанием обращенный к костальной плевре, с повышенной метаболической активностью *SUV max* 4,40 (рис. 4).

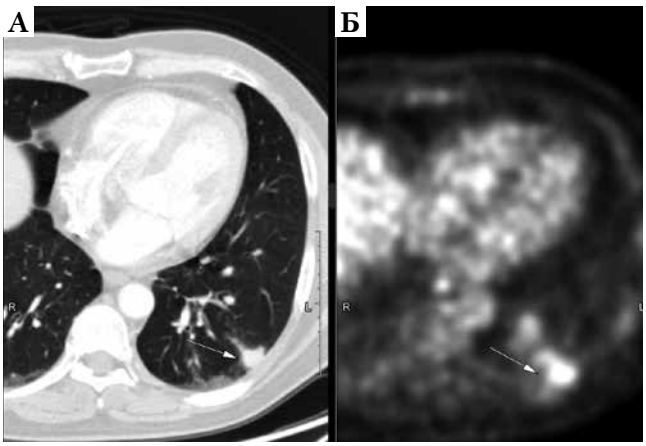

Рис. 3. *Пациент К. 30.06.2022 г. А) КТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. В субплевральных отделах С10 левого легкого неправильной формы очаг.*
Б) ПЭТ гиперфиксация радиофармпрепарата (фтордезоксиглюкоза) в очаге в С10 левого легкого SUV 4.49.

Fig. 3. *Patient K. June 30, 2022. A) CT. Lung window. Axial plane. An irregularly shaped lesion is visualized in subpleural parts of S10 of the left lung.*

B) PET hyperfixation of a radiopharmaceutical agent (fluorodeoxyglucose) in a lesion in S10 of the left lung SUV 4.49

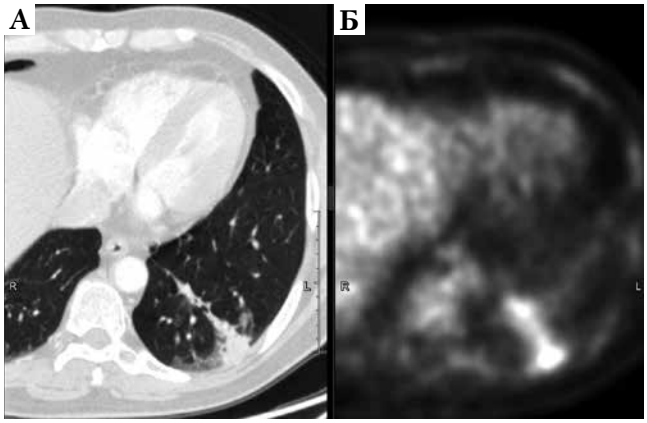

Рис. 4. *Пациент К. 30.06.2022 г. А) КТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость В субплевральных отделах С10 левого легкого вытянутой формы участок консолидации.*
Б) ПЭТ гиперфиксация радиофармпрепарата (фтордезоксиглюкоза) в участке консолидации в С10 левого легкого SUV 4.40.

Fig. 4. *Patient K. June 30, 2022. A) CT. Lung window. Axial plane. An elongated part of consolidation is visualized in subpleural parts of S10 of the left lung.*

B) PET hyperfixation of a radiopharmaceutical (fluorodeoxyglucose) in the consolidation part in S10 of the left lung SUV 4.40

За период наблюдения в течение одного года размеры очагов в язычковых сегментах и в С9 левого легкого, напротив, уменьшились, структура их стала менее плотной (рис. 5, 6).

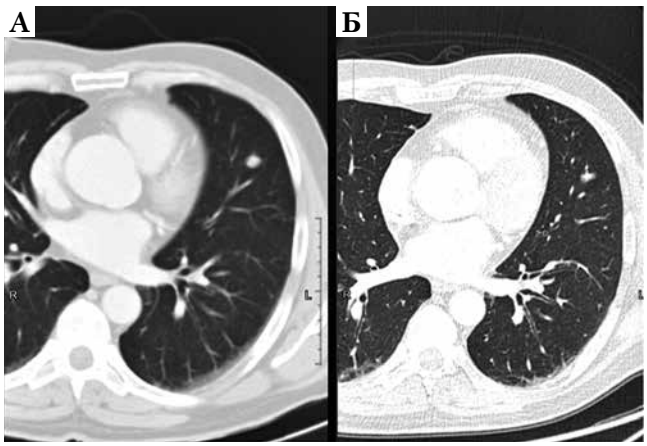

Рис. 5. *Пациент К. КТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. А) 04.06.2021 г. В С5 левого легкого округлой формы очаг, с четкими и ровными контурами.*
Б) Уменьшение размеров и плотности очага в С5 левого легкого при контрольном исследовании через 1 год 30.06.2022 г.

Fig. 5. *Patient K. CT. Lung window. Axial plane. A) June 04, 2021. A rounded lesion with clear and even outlines is visualized in S5 of the left lung.*

B) On June 30, 2022, in a year the control examination showed the reduction of the size and density of the lesion in S5 of the left lung

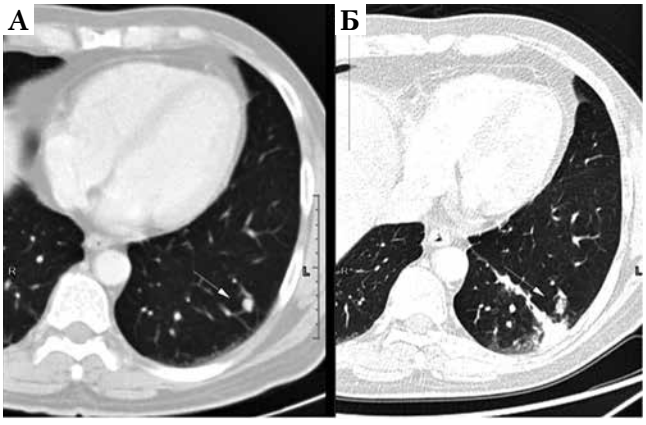

Рис. 6. *Пациент К. КТ. Легочное окно. Аксиальная плоскость. А) 04.06.2021 г. В С9 левого легкого округлой формы очаг, с четкими и неровными контурами (стрелочка).*
Б) Уменьшение размеров и плотности очага в С9 левого легкого при контрольном исследовании через 1 год (стрелочка) 30.06.2022 г.

Fig. 6. *Patient K. CT. Lung window. Axial plane. A) June 04, 2021. A rounded lesion with clear and even outlines is visualized in S9 of the left lung (marked by the arrow).*

B) On June 30, 2022, in a year the control examination showed the reduction of the size and density of the lesion in S9 of the left lung

На основании данных ПЭТ/КТ предположен рецидив лимфомы Ходжкина. Выполнена бронхоскопия с бронхобиопсией – патологических изменений в просветах бронхов, доступных для визуализации, не выявлено. По результатам цитологического исследования биопсии опухолевых клеток не обнаружено. Жалоб на состояние здоровья пациент не предъявлял. 29.07.2022 г. выполнена резекция нижней доли левого легкого без предварительного морфологического подтверждения. Макроскопическое описание: фрагмент легкого 5,0х3,0х2,0 см, субплевральный опухолевый узел 1,8х1,6х1 см, плотный, серый, инвазия в плевру (рис. 7). Микроскопическое описание: в паренхиме легкого – инфильтрат из малых лимфоцитов. Сформированы лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения, лимфоэпителиальные комплексы. Интерстициальный фиброз. На основании данных гистологического исследования сделано заключение о реактивной лимфоидной гиперплазии легкого (реактивном характере (гиперплазия) лимфоидной ткани легкого) (рис. 8, 9, 10).

Очаги в язычковых сегментах и в С9 левого легкого с учетом положительной динамики переведены в режим наблюдения, предположительно, они также являются УЛГЛ. Подобная динамика не

Рис. 7. *Пациент К. Макропрепарат опухоли нижней доли левого легкого.*

Fig. 7. *Patient K. The macroscopic specimen of a tumor of the lower lobe of the left lung*

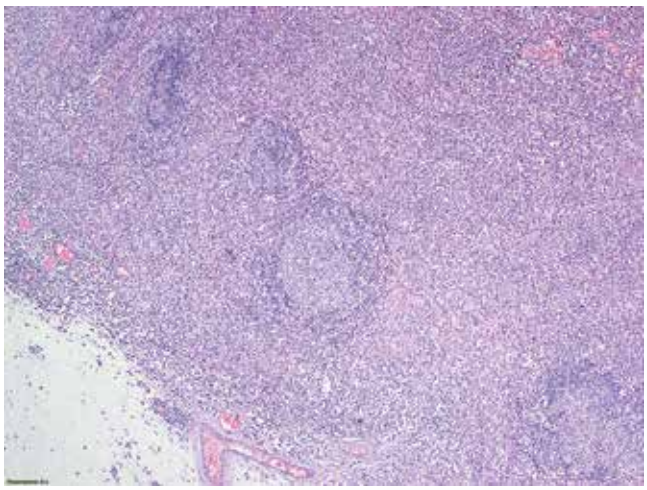

Рис 8. Пациент К. Препарат. Реактивная лимфоидная гиперплазия легкого. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение х50. В паренхиме легкого инфильтрат из поликлональных В и Т-лимфоцитов. Лимфоциты формируют фолликулы со светлыми центрами размножения. Инфильтрат распространяется в альвеолы легкого. Размытая граница инфильтрата и нормальной ткани легкого

Fig. *8 Patient K. The specimen. Reactive lymphoid hyperplasia of the lung. Stained by hematoxylin and eosin. Magnification x50. In the lung parenchyma, there is an infiltrate of polyclonal B and T lymphocytes. Lymphocytes form follicles with light germinal centers. The infiltrate spreads into alveoli of the lung. The boundary between infiltrate and normal lung tissue is blurred*

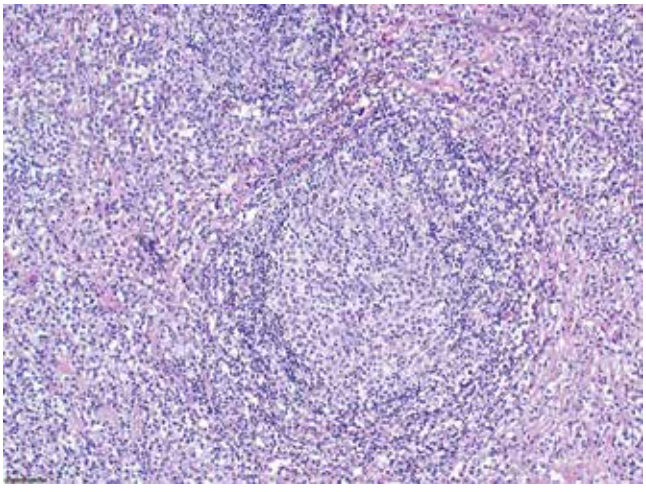

Рис. 9. *Пациент К. Препарат. Реактивная лимфоидная гиперплазия легкого. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение х200. Лимфоидный фолликул со светлым центром размножения. Зона мантии сужена. В интерфолликулярном пространстве – поликлональные плазматические клетки. «Колонизация» центра фолликула плазматическими клетками. Интерстициальный фиброз.*

Fig. *9 Patient K. The specimen. Reactive lymphoid hyperplasia of the lung. Stained by hematoxylin and eosin. Magnification x50. A lymphoid follicle with a light germinal center. The mantle zone is narrowed. In the interfollicular space there are polyclonal plasma cells. The follicle center is colonized with plasma cells. Interstitial fibrosis*

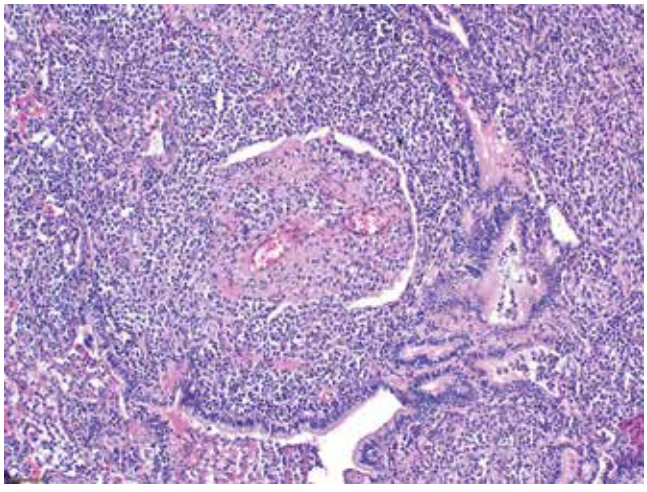

Рис. 10. *Пациент К. Препарат. Реактивная лимфоидная гиперплазия легкого. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение х200. Лимфоциты и плазматические клетки заполняют альвеолы легкого и распространяются в субсегментарный бронх. Просвет бронха сужен за счет полиповидных подушек, в строме которых определяются расширенные капилляры. Сформированы лимфо-эпителиальные комплексы респираторного эпителия бронха и лимфоцитов.*

Fig. *10 Patient K. The specimen. Reactive lymphoid hyperplasia of the lung. Stained by hematoxylin and eosin. Magnification x50. Lymphocytes and plasma cells fill the alveoli of the lung and spread into the subsegmental bronchus. The lumen of the bronchus is narrowed due to polypoid cushions, in the stroma of which dilated capillaries are identified. Lympho-epithelial complexes of the respiratory epithelium of the bronchus and lymphocytes have been formed*

противоречит данным литературы, описаны случаи самостоятельного регресса УЛГЛ [7].

Комментарий

Диагностика УЛГЛ является крайне сложной задачей торакальной радиологии ввиду редкой частоты встречаемости заболевания, отсутствия специфических рентгенологических признаков, позволяющих на дооперационном этапе с высокой долей вероятности высказаться в пользу УЛГЛ. В представленном случае КТ семиотика выявленных очагов неотличима от периферического рака, метастазов, очаговой пневмонии бактериальной и грибковой этиологии. Изменения в С10 левого легкого, представленные участком консолидации, широким основанием обращенным к костальной плевре, неотличимы от инфарктной пневмонии. На основании анамнестических данных ошибочно заподозрен рецидив лимфомы Ходжкина. Ясность в установлении диагноза не позволила внести и бронхобиопсия – ввиду периферической локализации «зоны интереса» и отсутствия связи очага с бронхом. Диагноз узловой лимфоидной гиперплазии легкого установлен на основании результатов патогистологического исследования операционного материала. При выявлении по данным КТ бессимптомных очагов в легочной ткани небольшого размера, самостоятельно регрессирующих в течение времени у пациентов без онкологического анамнеза, следует помнить об УЛГЛ. У пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом появившиеся очаги, в особенности при солитарном характере изменений, следует рассматривать как самостоятельный процесс. Принимая во внимание особенности метастазирования той или иной опухоли, нельзя исключать возможность сочетания патологических процессов. Любые сомнения в отношении прогрессирования опухолевого заболевания должны подтверждаться морфологически. В литературе отсутствуют данные о связи УЛГЛ и лимфомы Ходжкина, ввиду чего судить о том, явилась ли лимфома или ее терапия пусковым механизмом для развития УГЛГ не представляется возможным.

Псевдолимфома встречается не только в легких. В литературе описаны немногочисленные

случаи псевдолимфом печени, селезенки, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, кожи, орбиты, пазух носа, щитовидной железы, яичка. Также как и в легком, диагностика псевдолимфом другой локализации является сложной задачей ввиду отсутствия патогномоничных признаков, имитации различных злокачественных процессов. Специфических лабораторных маркеров также не существует. Аналогично легким, окончательный диагноз устанавливается на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследований [9].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoki T., Watanabe M., Takagi K., Tanaka S., Aida S. Gene rearrangement studies on lymphoma of the lung: report of a case // Surg Today. – 1995. – Vol.25, №3. – P. 281-283. https://doi.org/ 10.1007/BF00311544
2. Arcadu A., Moua T., Yi E.S., Ryu J.H. Lymphoid Interstitial Pneumonia and Other Benign Lymphoid Disorders // Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol.37, № 3. P. 406-420. https://doi.org/ 10.1055/s-0036-1580691.
3. Borie R., Wislez M., Antoine M., Cadranel J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung // J.Respiration. – 2017. – Vol.94, №2. – P.157-175. https://doi.org/ 10.1159/00047774
4. Darder A., Losada Lopez I., Gomez-Bellvert C., Rodriguez A., Cisneros E., Gonzalez-M. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia and Sjögren's syndrome: a case report and literature review //J.Rheumatol Int. – 2021. – Vol.41, №11. – P.2041-2044. https://doi.org/ 10.1007/s00296-021-04915-2
5. Herbert A., Wright D.H., Isaacson P.G., Smith J.L. Primary malignant lymphoma of the lung: histopathologic and immunologic evaluation of nine cases // Hum Pathol. – 1984. – Vol.15, № 5. – P.415-422. https://doi.org/0.1016/s0046-8177(84)80074-x
6. Marchevsky A., Padilla M., Kaneko M., Kleinerman J. Localized lymphoid nodules of lung. A reappraisal of the lymphoma versus pseudolymphoma dilemma // J.Cancer. – 1983. – Vol.51, №1. – P. 2070-2077. https://doi.org/ 10.1002/1097-0142(19830601)51:11<2070::aid-cncr2820511120>3.0.co;2-r
7. Miyoshi S., Hamada H., Katayama H., Hamaguchi N., Irifune K., Ito R., Ohtsuki Y., Yoshino T., Higaki J. A case of pulmonary nodular lymphoid hyperplasia with a resected cavity, followed by spontaneous regression of the remaining lesions // J.Intern Med. – 2010. – Vol. 49, №15. – P.1617-1621. https://doi.org/ 10.2169/internalmedicine.49.3487
8. Reuter H., Reuter S. Nodular Lymphoid Hyperplasia as Incidental Finding of Suspect Pulmonary Mass // Case Rep Med. – 2022. – №2022. – P.2242418. eCollection 2022. https://doi.org/ 10.1155/2022/2242418
9. Rosendorf J., Mírka H., Boudová L., Liška V., Třeška V. Hepatic pseudolymphoma: a surprising finding in a case with suspected generalisation of lung cancer // Rozhl Chir. – 2019. – Vol. 98, №11. – P. 469-472. https://doi.org/ 10.33699/PIS.2019.98.11.469-472
10. Sakurai H., Hada M., Oyama T. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a very rare disease entity //Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 83, №6. – P.2197-2199. https://doi.org/ 10.1016/j.athoracsur.2006.12.051
11. Savić Vuković A., Kukuljan M., Dinter M., Jurinović K., Jonjić N. The diagnostic challenge of adenocarcinoma in pulmonary nodular lymphoid hyperplasia //SAGE Open Med Case Rep. – 2021. – Vol. 26, №9. – P. 2050313X211039371. https://doi.org/ 10.1177/2050313X211039371. eCollection 2021.
12. Song M.K., Seol Y.M., Park Y.E., Kim Y.S., Lee M.K., Lee C.H., Jeong Y.J. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia associated with Sjögren's syndrome // J Intern Med. – 2007. – Vol. 22, №3. – P.192-196. https://doi.org/ 10.3904/kjim.2007.22.3.192
13. Yell M., Rosado F.G. Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia //Arch Pathol Lab Med. – 2019. – Vol. 143, №9. – P.1149-1153. https://doi.org/ 10.5858/arpa.2018-0188-RS
14. Yilmaz U., Unsal I., Halilçolar H., Anar C., Yildirim Y., Sanli A., Kargi A. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: the role of positron emission tomography in diagnosis //Tuberk Toraks. – 2009. – Vol. 57, №4. – P.417-421. PMID: 20037858

REFERENCES

1. Aoki T., Watanabe M., Takagi K., Tanaka S., Aida S. Gene rearrangement studies on lymphoma of the lung: report of a case. *Surg.Today*, 1995, vol. 25, no. 3, pp. 281-283. https://doi.org/ 10.1007/BF00311544
2. Arcadu A., Moua T., Yi E.S., Ryu J.H. Lymphoid interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders. *Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 37, no. 3, pp. 406-420. https://doi.org/ 10.1055/s-0036-1580691.
3. Borie R., Wislez M., Antoine M., Cadranel J. Lymphoproliferative disorders of the lung. *J. Respiration*, 2017, vol. 94, no. 2, pp. 157-175. https://doi.org/ 10.1159/00047774
4. Darder A., Losada Lopez I., Gomez-Bellvert C., Rodriguez A., Cisneros E., Gonzalez-M. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia and Sjögren's syndrome: a case report and literature review. *J. Rheumatol Int.*, 2021, vol. 41, no. 11, pp. 2041-2044. https://doi.org/ 10.1007/s00296-021-04915-2
5. Herbert A., Wright D.H., Isaacson P.G., Smith J.L. Primary malignant lymphoma of the lung: histopathologic and immunologic evaluation of nine cases. *Hum. Pathol.*, 1984, vol. 15, no. 5, pp. 415-422. https://doi.org/0.1016/s0046-8177(84)80074-x
6. Marchevsky A., Padilla M., Kaneko M., Kleinerman J. Localized lymphoid nodules of lung. A reappraisal of the lymphoma versus pseudolymphoma dilemma. *J. Cancer*, 1983, vol. 51, no. 1, pp. 2070-2077. https://doi.org/ 10.1002/1097-0142(19830601)51:11<2070::aid-cncr2820511120>3.0.co;2-r
7. Miyoshi S., Hamada H., Katayama H., Hamaguchi N., Irifune K., Ito R., Ohtsuki Y., Yoshino T., Higaki J. A case of pulmonary nodular lymphoid hyperplasia with a resected cavity, followed by spontaneous regression of the remaining lesions. *J. Intern Med.*, 2010, vol. 49, no. 15, pp. 1617-1621. https://doi.org/ 10.2169/internalmedicine.49.3487
8. Reuter H., Reuter S. Nodular lymphoid hyperplasia as incidental finding of suspect pulmonary mass. *Case Rep. Med.,* 2022, no. 2022, pp. 2242418. eCollection 2022. https://doi.org/ 10.1155/2022/2242418
9. Rosendorf J., Mírka H., Boudová L., Liška V., Třeška V. Hepatic pseudolymphoma: a surprising finding in a case with suspected generalisation of lung cancer. *Rozhl. Chir.*, 2019, vol. 98, no. 11, pp. 469-472. https://doi.org/ 10.33699/PIS.2019.98.11.469-472
10. Sakurai H., Hada M., Oyama T. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a very rare disease entity. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007, vol. 83, no. 6, pp. 2197-2199. https://doi.org/ 10.1016/j.athoracsur.2006.12.051
11. Savić Vuković A., Kukuljan M., Dinter M., Jurinović K., Jonjić N. The diagnostic challenge of adenocarcinoma in pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *SAGE Open Med. Case Rep.*, 2021, vol. 26, no. 9, pp. 2050313X211039371. https://doi.org/ 10.1177/2050313X211039371. eCollection 2021.
12. Song M.K., Seol Y.M., Park Y.E., Kim Y.S., Lee M.K., Lee C.H., Jeong Y.J. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia associated with Sjögren's syndrome. *J. Intern. Med.*, 2007, vol. 22, no. 3, pp. 192-196. https://doi.org/ 10.3904/kjim.2007.22.3.192
13. Yell M., Rosado F.G. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2019, vol. 143, no. 9, pp. 1149-1153. https://doi.org/ 10.5858/arpa.2018-0188-RS
14. Yilmaz U., Unsal I., Halilçolar H., Anar C., Yildirim Y., Sanli A., Kargi A. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: the role of positron emission tomography in diagnosis. *Tuberk Toraks.*, 2009, vol. 57, no. 4, pp. 417-421. PMID: 20037858

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
Тел.: +7 (495) 334-81-86

Лагкуева Ирина Джабраиловна
Зав. отделением рентгеновской диагностики с кабинетами рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии
Тел.: +7 (916) 452-19-19
E-mail: ilagkueva@mail.ru

Близнюков Олег Петрович
Зав. патологоанатомическим отделением
E-mail: blisnukov@mail.ru

Черниченко Наталья Васильевна
Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии
E-mail: avnvma@mail.ru

Джигкаева Марина Михайловна
Врач-рентгенолог отделения рентгеновской диагностики с кабинетами рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии
E-mail: dzhigkaeva.mm@mail.ru

Мурзин Ярослав Юрьевич
Врач - торакальный хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей головы и шеи с койками торакальной онкологии, хирургии и сосудистой хирургии
E-mail: murziny@list.ru

Поступила 14.12.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Russian of Health Russia
86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 334-81-86

Irina D. Lagkueva
Head of X-ray Diagnostics Department with Units for X-ray and Magnetic Resonance Computed Tomography
Phone: +7 (916) 452-19-19
Email: ilagkueva@mail.ru

Oleg P. Bliznyukov
Head of Autopsy Department
Email: blisnukov@mail.ru

Natalia V. Chernichenko
Leading Researcher of Research Department of Surgery and Surgical Technology in Oncology
Email: avnvma@mail.ru

Marina M. Dzhigkaeva
X-ray Doctor of X-ray Diagnostics Department with Units for X-ray and Magnetic Resonance Computed Tomography
Email: dzhigkaeva.mm@mail.ru

Yaroslav Yu. Murzin
Thoracic Surgeon of Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy for Head and Neck Tumors with Beds for Thoracic Oncology, Surgery and Vascular Surgery
Email: murziny@list.ru

Submitted as of 14.12.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.151.5:578.834.1
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-66-71

Субтотальный тромбоз ствола левой легочной артерии как осложнение COVID-19: клинический случай

Т.И. КАЛЕНЧИЦ[1], С.Л. КАБАК[1], И.В. КОРЕНЕВСКАЯ[2]

[1] **УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь**

[2] **УЗ «6-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь**

РЕЗЮМЕ

В статье описана история болезни 62-летнего пациента, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, у которого через 15 дней после появления симптомов COVID-19 с поражением легких при компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием были обнаружены одновременно субтотальная обструкция ствола легочной артерии и дефекты заполнения ее ветвей из-за тромбов, образовавшихся in situ. На фоне антикоагулянтной терапии в течение 13 дней произошло рассасывание тромбов как в центральных, так и в периферических отделах венозного русла легких.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоз легочной артерии, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Кореневская И.В. Субтотальный тромбоз ствола левой легочной артерии как осложнение COVID-19: клинический случай // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 66–71. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-66-71

Subtotal Thrombosis of the Left Pulmonary Artery Trunk as a Complication of COVID-19: a Clinical Case

T.I. KALENCHITS[1], S.L. KABAK[1], I.V. KORENEVSKAYA[2]

[1] **Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus**

[2] **City Clinical Hospital no. 6, Minsk, Republic of Belarus**

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a 62-year-old patient infected with SARS-CoV-2, in whom, 15 days after the onset of symptoms of COVID-19 with lung damage, chest computed tomography with contrast revealed concurrent subtotal obstruction of the pulmonary artery trunk and defects of its branches filling due to blood clots formed *in situ*. Against the background of anticoagulant therapy for 13 days, blood clots resolved in both central and peripheral parts of the lung venous bed.

Key words: COVID-19, pulmonary thrombosis, anticoagulant therapy.

For citation: Kalenchits T.I., Kabak S.L., Korenevskaya I.V. Subtotal thrombosis of the left pulmonary artery trunk as a complication of COVID-19: a clinical case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 66–71. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-66-71

Для корреспонденции:
Кабак Сергей Львович
E-mail: kabakmorph@gmail.com

Correspondence:
Sergey L. Kabak
Email: kabakmorph@gmail.com

Введение

Помимо пневмонии у пациентов с COVID-19 часто встречается диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, ДВС-синдром [13]. Тромбы различной локализации у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, выявляются с частотой 7,7-31%, несмотря на назначение профилактических доз антикоагулянтов [10, 11]. При этом чаще всего встречаются такие тромботические осложнения как легочная эмболия*, тромбоз глубоких вен конечностей, инсульт и инфаркт миокарда.

В общей популяции частота встречаемости легочной эмболии (ЛЭ) составляет 35 случаев на 100 тыс. населения, у пациентов с COVID-19 этот показатель – 310 случаев на 100 тыс. населения [12]. Согласно данным метаанализа, проведенного Gong et al. [7] совокупная частота легочной эмболии у пациентов с COVID-19 составила 21%, а частота в проанализированных исследованиях варьировала от 2 до 79%. Большие расхождения данных о встречаемости ЛЭ при COVID-19, вероятно, являются отражением различий исследованных когорт по тяжести заболевания и частоте проведения диагностических визуализирующих исследований – КТ-ангиографии легких. Такое исследование обычно назначается только одной трети пациентов, так как не всегда наличие тромбов сопровождается

* В англоязычной литературе используются термины *pulmonary embolism*, *PE* или *pulmonary thromboembolism, PTE* (эквивалент термина тромбоэмболии легочной артерии, ТЭЛА)

клинической симптоматикой, являющейся показанием для компьютерной томографии [16]. По данным Bompard et al. [2] в группе лиц, которым производилось КТ исследование, общая частота ЛЭ составляла 24%, у пациентов реанимационного отделения – 50%, у пациентов с COVID-19 пневмонией, не требующей интенсивной терапии – 18%. По данным Nichols [14] у 11 пациентов с COVID-19 инфекцией на аутопсии были выявлены тромбы в сегментарных и субсегментарных ветвях легочной артерии, все они получали антикоагулянтную терапию, но ни у одного из них при жизни тромбоз клинически не был заподозрен.

В 30 случаях ЛЭ у пациентов, инфицированных вирусом *SARS-CoV-2*, опубликованных в мировой литературе по состоянию на 2020 г., чаще всего (80% случаев) не удавалось обнаружить источник эмболов в сосудах легких [17]. Диагноз тромбоза выставлялся в среднем через 11 дней (в интервале 4 – 22 дня) после появления симптомов COVID-19. В 66,7% случаев легочная эмболия была двухсторонней. По данным Cavagna et al. [4] при поражении легочной артерии в 90,2% случаев тромбы присутствуют в ее сегментарных и в 61% – в субсегментарных ветвях. При компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием Kho et al. [9] обнаружили тромб в стволе одной из легочных артерий только у 1 из 15 пациентов, инфицированных вирусом *SARS-CoV-2*. В целом, у лиц с COVID-19 тромбы чаще локализуются в периферических ветвях легочной артерии и массивность тромбоэмболических событий у них меньше, чем при иной патологии [19].

Мы наблюдали случай тромбоза ствола левой легочной артерии в сочетании с присутствием тромбов в сегментарных и субсегментарных ветвях легочных артерий обеих легких у пациента с пневмонией при COVID-19.

Клинический случай

Пациент К, 62 года, находился на стационарном лечении с 27.12.2021г. по 22.02.2022г. в пульмонологическом отделении городской клинической больницы по поводу левостороннего гидроторакса. Привит вакциной против COVID-19 (Спутник V, Россия): первая доза – 06.07.21г., вторая доза – 04.08.21г. ПЦР тест на РНК вируса *SARS-CoV-2* от 28.12.2021г. был отрицательный.

При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлено присутствие жидкости в левой плевральной полости (толщина слоя до 83 мм в аксиальной проекции) в сочетании с участками снижения пневматизации легочной ткани в язычковых сегментах и нижней доле левого легкого, а также тяжистостью фиброзного характера в правом легком. Три раза пациенту проводилась плевральная пункция: на следующий день после поступления, на 7 и 14 день. Во время пункции было получено 850 мл, 500 мл и 250 мл серозной жидкости соответственно, содержащей (первый образец): белок – 44,3 г/л, эритроциты – 30 в п/з, лейкоциты – 3 в п/з, клетки мезотелия – 2 в п/з. Кислотоустойчивые бактерии и атипичные клетки в мокроте и образцах жидкости из плевральной полости не были обнаружены. Результаты лабораторных исследований крови: тропонин – 13,8 нг/л (референсное значение (р.з.) 0-0,1 нг/мл), интерлейкин 6 – 1389 пг/мл (р.з. < 7,0 пг/мл), лейкоциты – 12,57 х10^3/мкл (р.з. 4-9 х 10^3/мкл), СОЭ – 32 мм/ч (р.з. до 30 мм/ч), СРБ – 58,5 мг/л (р.з. 0-5 мг/л), АЧТВ – 38,9 сек (р.з. 24-37 сек), МНО – 1,15 (р.з. 0,8-1,22), D-димер – 753 мг/мл (р.з. 0-250 нг/мл). Пациенту проводилось лечение цефтриаксоном, кеторолаком, дексаметазоном, мелоксикамом, омезалоном, лизиноприлом, амлодипином, пантапразолом, меропенемом, линезолидом, ванкомицином, флуконазоломом и лоратадином.

При проведении КТ и рентгенографии ОГК на протяжении месяца пребывания в пульмонологическом отделении не было выявлено существенной положительной динамики, левосторонний гидроторакс сохранялся. Торакальным хирургом был выставлен диагноз: парапневмонический организующийся плеврит слева. В заключении фтизиатра городского центра фтизиопульмонологии указано на отсутствие данных о наличии специфического воспалительного процесса в легких.

На 28-й день пребывания в стационаре у пациента повысились температура (до 39°С), одышка при умеренной физической нагрузке, сухой кашель и боль в горле. На следующий день был получен положительный ПЦР тест на РНК вируса *SARS-CoV-2* и выставлен диагноз: короновирусная инфекция COVID-19, среднетяжелое течение. С этим диагнозом 25.01.2022г. пациент был переведен в специализированное отделение для пациентов с коронавирусной инфекцией. Через 10 дней диагноз был подтвержден данными КТ ОГК: в S3, 4, 5 с обеих сторон выявлены участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла (картина двухсторонней пневмонии, типичная для COVID-19) (рис.1). Объем поражения легких составил 15%. Слева в S 6, 9 обнаружена субплевральная консолидация легочной ткани и присутствие жидкости в плевральной полости. Результаты лабораторных исследований (на момент постановки диагноза COVID-19 пневмонии): СРБ – 216,48 мг/л (р.з. 0-5 мг/л), ферритин – 390,7 нг/мл (р.з. 30-300 нг/мл), АВЧ – 45,2 сек (р.з. 24-37 сек), фибрин – 7,09 г/л (р.з. 2,5-4,75 г/л), D-димер – 4234 мгн/мл (р.з. 0-250 нг/мл), миоглобин – 500 нг/мл (р.з. 0-99 нг/мл), СОЭ – 59 мм/ч, лейкоциты 14,1 х 10^9/л, интерлейкин 6 – 50,2 пг/мл (р.з. < 7,0 пг/мл), прокальцитонин – 7,42 нг/мл (р.з. 0-0,5 нг/мл). Кислотоустойчивые микобактерии в мокроте не обнаружены.

Маркеры аутоиммунных заболеваний: АТ кар IgG – 1,8 GPL U/ml (р.з. 0-10 GPL U/ml); АТ кар

IgM – 6,5 MPL U/ml (р.з.0-10 MPL U/ml); АТ к бета2-гликопротеину (IgM) – 5,9 Ед/мл (р.з.<10 Ед/мл); АТ к бета2-гликопротеину (IgG) – 2,1 Ед/мл (р.з. 0.00-7.00 Ед/мл). Онкомаркеры: СА-19.9 – 8,93 Ед/мл (р.з. 0-34 Ед/мл); РЭА – 4,73нг/мл (норма до 5 нг/мл); альфа-фетопротеин – 2,3 МЕ/мл (р.з.7,29 МЕ/мл.)

Рис. 1. *Пациент К, 62 года. КТ ОГК. Аксиальная проекция. Демонстрируется уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» (стрелки). Левосторонний гидроторакс (*)*

Fig. 1. *Patient K., 62 years old. Chest CT. Axial view. A ground-glass compaction of the lung tissue is visualized (arrows). Left-side hydrothorax (*)*

При проведении КТ ОГК с контрастированием через 15 дней после появления симптомов COVID-19 было обнаружено нарушение контрастирования левой легочной артерии на 70-80%, обтурация ее просвета пристеночным тромбом, а также дефекты контрастирования в сегментарных ветвях артерии Б 5, 6, 8, 9 слева и в Б 3, 5, 10 справа (рис. 2 А). При этом общее состояние пациента оценивалось как средне тяжелое: SpO_2 97-98% при дыхании атмосферным воздухом; ЧСС – 70 уд/мин; АД 130/80; тоны сердца приглушены, ритмичные; дыхание жесткое, ослаблено в нижнебоковых отделах легких, ЧД – 18-19 в минуту.

Ультразвуковое исследование не выявило нарушения проходимости поверхностных и глубоких вен нижних конечностей. При проведении УЗИ сердца диагностировано расширение полости правого желудочка и правого предсердия, а также незначительная легочная гипертензия (ДЛАср = 25 мм рт.ст., систолическое = 37 мм рт.ст.).

После определения диагноза «коронавирусная инфекция COVID-19» пациенту дополнительно к антибиотикотерапии (цефоперазон/сульбактам, ванкомицин) были назначены антикоагулянты: ривароксабан (15 мг 2 раза в день), надропарин кальция (подкожно по 5700 Анти-Ха МЕ 2 раза в день) и далтепарин натрия (подкожно по 5000 МЕ 2 раза в день).

При повторном КТ ОГК с контрастированием (через 13 дней после предыдущего исследования) тромбы в легочных артериях не обнаружены (рис. 2 Б). Участки инфильтрации справа и субплевральная консолидация легочной ткани слева незначительно уменьшились в размерах. Жидкость в левой плевральной полости сохранилась слоем толщиной до 27 мм. Большинство лабораторных

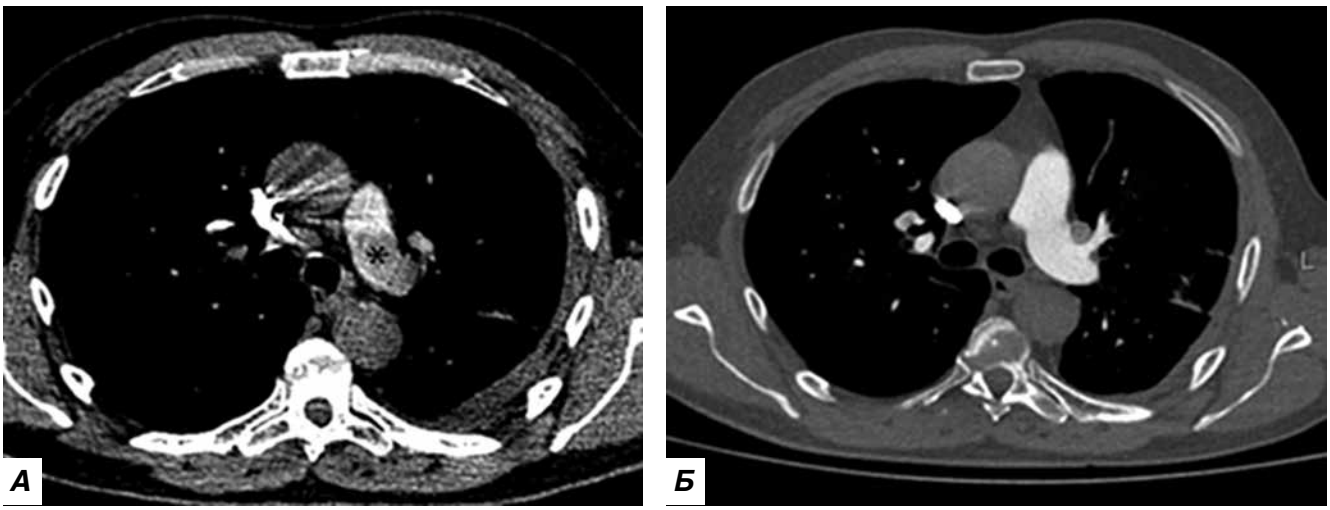

Рис. 2. *Пациент К, 62 года. КТ ОГК. Аксиальная проекция с контрастированием пациента К, 62 лет. Аксиальная проекция. А – демонстрируется наличие дефекта заполнения левой легочной артерии (*); Б – восстановление проходимости левой легочной артерии через 13 дней после начала антикоагулянтной терапии*

Fig. 2. *Patient K., 62 years old. Chest CT. Axial view with contrast enhancement of Patient K., 62 years old. Axial view. A – a filling defect in the left pulmonary artery (*); B – restoration of patency of the left pulmonary artery 13 days after the anticoagulant therapy initiation*

показателей приблизились к референсным значениям. В удовлетворительном состоянии (SpO_2 97% без вспомогательной респираторной поддержки) пациент был выписан из стационара.

Долгое время считалось, что источником эмболов в легочной артерии являются тромбы из глубоких вен нижних конечностей, отсюда термины – «легочная эмболия» и «тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА». В последнее время имеются доказательства того, что тромбы в ветвях легочной артерии могут образовываться *in situ* в результате травмы грудной клетки, как осложнение заболеваний легких, а также системных воспалительных и иммунологических болезней. В частности, менее чем у половины пациентов с COVID-19 инфекцией при обнаружении тромбов в ветвях легочной артерии одновременно присутствуют тромбы в венах нижних конечностей [18]. В описанном нами случае при проведении УЗИ исследования не было обнаружено тромбов в глубоких и поверхностных венах конечностей, а при КТ с контрастированием не выявлено окклюзии венозных сосудов брюшной полости и таза. Эти данные свидетельствуют, что в стволе легочной артерии и ее ветвях находились не эмболы, а тромбы, образовавшиеся *in situ*. В этой связи следует поддержать предложение Cao et al. [3] выделять самостоятельную нозологическую форму – тромботическую болезнь легочной артерии *(pulmonary artery thrombotic disease)*. Образование тромбов в ветвях легочной артерии при COVID-19 эти авторы связывают с локальной гипоксией и воспалением, которые вызывают дисфункцию эндотелиальных клеток легочных сосудов и впоследствии приводят к дисбалансу между процессами тромбообразования и фибринолиза. В представленном нами случае лабораторными признаками «цитокинового шторма», способствующего тромбообразованию, служили значительно повышенные уровни С-реактивного белка (216,48 мг/л), интерлейкина-6 (50,2 пг/мл) и прокальцитонина (7,42 нг/мл).

Одним из независимых прогностических факторов, указывающим на наличие тромбоза при инфицировании вирусом *SARS-CoV-2,* является повышение уровня D-димера >1000 нг/мл [12]. По данным Graziani et al. [8], пациентам с COVID-19, имевшим трехкратное превышение референсных значений D-димера, на второй неделе их госпитализации провели КТ-агиографию органов грудной клетки, и у 9 из 11 человек выявили тромбоз ветвей легочной артерии. Кроме того, легочная эмболия сопровождается повышением уровня лактатдегдрогеназы, С-реактивного белка и ферритина, а также укорочением протромбинового времени и увеличением протромбинового индекса. В представленном клиническом случае тромбоз ветвей легочных артерий сопровождался значительным увеличением концентрации С-реактивного белка и 17-кратным повышением уровня D-димера, а тромбоз был диагностирован через 15 дней после появления симптомов COVID-19.

По данным литературы полное рассасывание эмболов при тромбоэмболии ветвей легочной артерии, не связанной с COVID-19, происходит в интервале 1-14 дней у 56,7% пациентов, а после 90 дней наблюдения – у 91,1% пациентов [1]. По данным den Exter et al. [6] после 6 месяцев лечения полное исчезновение обструкции ветвей легочной артерии наступает у 84,1% пациентов. При этом периферические эмболы рассасываются в течении 1-3 недель, центральные – на протяжении от 3 недель до 3 месяцев [5]. У пациентов с COVID-19 по данным Zanframundo et al. [20] рентгенологические признаки сосудистой обструкции ветвей легочной артерии полностью исчезают через 3 месяца после курса лечения антикоагулянтами в терапевтических дозах. В когорте из 55 пациентов с *SARS-CoV-2* пневмонией Remy-Jardin et al. [15] при КТ-ангиографии через 3 месяца после госпитализации выявили дефекты заполнения легочных артерий у 3 человек. У 1 пациента они были билатеральными и присутствовали в основном стволе артерии и ее периферических ветвях, у 2 пациентов – в одной или двух сегментарных артериях одного сегмента легкого. Примечательной особенностью представленного нами клинического случая является полное устранение субтотальной окклюзии ствола левой легочной артерии и ее ветвей не через 3 месяца, а уже через 13 дней после их визуализации с помощью КТ ОГК с контрастированием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aghayev A., Furlan A., Patil A., Gumus S., Jeon K.N., Park B., Bae K.T. The rate of resolution of clot burden measured by pulmonary CT angiography in patients with acute pulmonary embolism // AJR Am J Roentgenol. – 2013. – Vol. 200. – № 4. – P. 791–797. https://doi. org/10.2214/AJR.12.8624
2. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L., Sanchez O., Lorut Ch., Chassagnon G., Revel M. P. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56. – № 1. – P. 2001365. https://doi. org/10.1183/13993003.01365-202

REFERENCES

1. Aghayev A., Furlan A., Patil A., Gumus S., Jeon K.N., Park B., Bae K.T. The rate of resolution of clot burden measured by pulmonary CT angiography in patients with acute pulmonary embolism. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2013, vol. 200, no. 4, pp. 791–797. https://doi. org/10.2214/AJR.12.8624
2. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L., Sanchez O., Lorut Ch., Chassagnon G., Revel M.P. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *European Respiratory Journal,* 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2001365. https://doi. org/10.1183/13993003.01365-202

3. Cao Y., Geng C., Li Y., Zhang Y. In situ pulmonary artery thrombosis: a previously overlooked disease// Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1762. https://doi. org/ 10.3389/fphar.2021.671589

4. Cavagna E., Muratore F., Ferrari F. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: venous thromboembolism or arterial thrombosis? // Radiology: Cardiothoracic Imaging. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. e200289. https://doi. org/10.1148/ryct.2020200289

5. Choi K. J., Cha S. I., Shin K. M., Lim J. K., Yoo S. S., Lee, J., Shin-Yup, Chang-Ho K., Jae-Yong P., Lee, W. K. Factors determining clot resolution in patients with acute pulmonary embolism // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 294-300. https://doi. org/110.1097/MBC.0000000000000425

6. den Exter P.L, van Es J., Kroft L.J., Erkens P.M., Douma R.A., Mos I.C., Jonkers G., Hovens M.M., Durian M.F., ten Cate H., Beenen L.F., Kamphuisen P.W., Huisman M.V.; Prometheus Follow-Up Investigators. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism // Thromb Haemost. – 2015. – Vol.114, № 1. – P. 26–34. https://doi. org/ 10.1160/TH14-10-0842

7. Gong X., Yuan B., Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2022. – Vol.17, No. 3 – P. e0263580. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0263580

8. Graziani A., Domenicali M., Zanframundo G., Palmese F., Caroli B., Graziani, L. Pulmonary artery thrombosis in COVID-19 patients // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 261-263. https://doi. org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.013

9. Kho J., Ioannou A., Van den Abbeele K., Mandal A.K.J., Missouris C.G. Pulmonary embolism in COVID-19: Clinical characteristics and cardiac implications. // Am J Emerg Med. – 2020. – Vol. 38, № 10. – P. 2142-2146. https://doi. org/10.1016/j.ajem.2020.07.054

10. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147. https://doi. org/10.1016/j.thromres.2020.04.013

11. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Bertuzzi A., Sandri M.T., Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 9-14. https://doi. org/10.1016/j.thromres.2020.04.024

12. Miró Ò., Jiménez S., Mebazaa A., Freund, Y., Burillo-Putze, G., Martín, A., Martín-Sánchez F.J., García-Lamberechts E.J., Alquézar-Arbé A., Jacob J., Llorens P., Piñera P., Gil V., Guardiola J., Cardozo C., Mòdol Deltell J.M., Tost J., Aguirre Tejedo A., Palau-Vendrell A., LLauger García L., Adroher Muñoz M., Del Arco Galán C., Agudo Villa T., López-Laguna N., López Díez M.P., Beddar Chaib F., Quero Motto E., González Tejera M., Ponce M.C., González Del Castillo J; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 24, № 33. – P. 3127-3142. https://doi. org/10.1093/eurheartj/ehab314

13. Mueller-Peltzer K., Krauss T., Benndorf M., Lang C.N., Bamberg F., Bode C., Duerschmied D., Staudacher D.L., Zotzmann V. Pulmonary artery thrombi are co-located with opacifications in SARS-CoV2 induced ARDS // Respir Med. – 2020. – Vol. 172. – P.106135. https://doi.org/ 10.1016/j.rmed.2020.106135

14. Nichols L. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome // Annals of internal medicine. – 2021. – Vol. 174, № 1. – P.139. https://doi.org/10.7326/L20-1275

15. Remy-Jardin M., Duthoit L., Perez T., Felloni P., Faivre J.B., Fry S., Bautin N., Chenivesse C., Remy J., Duhamel A. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 34. – P.100778. https://doi.org/110.1016/j.eclinm.2021.100778

16. Roncon L., Zuin M., Barco S., Valerio L., Zuliani G., Zonzin P., Konstantinides S.V. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis // Eur J Intern Med. – 2020. – Vol. 82. – P. 29-37. https://doi. org/10.1016/j.ejim.2020.09.006

17. Sakr Y., Giovini M., Leone M., Pizzilli G., Kortgen A., Bauer M., Tonetti T., Duclos G., Zieleskiewicz L., Buschbeck S., Ranieri V.M., Antonucci E. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review // Annals of intensive care. – 2020. – Vol.10. – P. 124. https://doi. org/10.1186/s13613-020-00741-0.

3. Cao Y., Geng C., Li Y., Zhang Y. In situ pulmonary artery thrombosis: a previously overlooked disease. *Frontiers in Pharmacology,* 2021, vol. 12, pp. 1762. https://doi. org/ 10.3389/fphar.2021.671589

4. Cavagna E., Muratore F., Ferrari F. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: venous thromboembolism or arterial thrombosis? *Radiology: Cardiothoracic Imaging,* 2020, vol. 2, no. 4, pp. e200289. https://doi. org/10.1148/ryct.2020200289

5. Choi K.J., Cha S.I., Shin K.M., Lim J.K., Yoo S.S., Lee J., Shin-Yup, Chang-Ho K., Jae-Yong P., Lee, W.K. Factors determining clot resolution in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2016, vol. 27, no. 3, pp. 294-300. https://doi. org/110.1097/MBC.0000000000000425

6. den Exter P.L, van Es J., Kroft L.J., Erkens P.M., Douma R.A., Mos I.C., Jonkers G., Hovens M.M., Durian M.F., ten Cate H., Beenen L.F., Kamphuisen P.W., Huisman M.V.; Prometheus Follow-Up Investigators. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.*, 2015, vol. 114, no. 1, pp. 26-34. https://doi. org/ 10.1160/TH14-10-0842

7. Gong X., Yuan B., Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. e0263580. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0263580

8. Graziani A., Domenicali M., Zanframundo G., Palmese F., Caroli B., Graziani, L. Pulmonary artery thrombosis in COVID-19 patients. *Pulmonology*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 261-263. https://doi. org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.013

9. Kho J., Ioannou A., van den Abbeele K., Mandal A.K.J., Missouris C.G. Pulmonary embolism in COVID-19: Clinical characteristics and cardiac implications. *Am. J. Emerg. Med.,* 2020, vol. 38, no. 10, pp. 2142-2146. https://doi. org/10.1016/j.ajem.2020.07.054

10. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.,* 2020, vol. 191, pp. 145-147. https://doi. org/10.1016/j.thromres.2020.04.013

11. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Bertuzzi A., Sandri M.T., Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.,* 2020, vol. 191, pp. 9-14. https://doi. org/10.1016/j.thromres.2020.04.024

12. Miró Ò., Jiménez S., Mebazaa A., Freund, Y., Burillo-Putze, G., Martín, A., Martín-Sánchez F.J., García-Lamberechts E.J., Alquézar-Arbé A., Jacob J., Llorens P., Piñera P., Gil V., Guardiola J., Cardozo C., Mòdol Deltell J.M., Tost J., Aguirre Tejedo A., Palau-Vendrell A., LLauger García L., Adroher Muñoz M., Del Arco Galán C., Agudo Villa T., López-Laguna N., López Díez M.P., Beddar Chaib F., Quero Motto E., González Tejera M., Ponce M.C., González Del Castillo J; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur. Heart J.,* 2021, vol. 24, no. 33, pp. 3127-3142. https://doi. org/10.1093/eurheartj/ehab314

13. Mueller-Peltzer K., Krauss T., Benndorf M., Lang C.N., Bamberg F., Bode C., Duerschmied D., Staudacher D.L., Zotzmann V. Pulmonary artery thrombi are co-located with opacifications in SARS-CoV2 induced ARDS. *Respir. Med.,* 2020, vol. 172, pp. 106135. https://doi.org/ 10.1016/j.rmed.2020.106135

14. Nichols L. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome. *Annals of Internal Medicine,* 2021, vol. 174, no. 1, pp. 139. https://doi. org/10.7326/L20-1275

15. Remy-Jardin M., Duthoit L., Perez T., Felloni P., Faivre J.B., Fry S., Bautin N., Chenivesse C., Remy J., Duhamel A. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: Dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine,* 2021, vol. 34, pp. 100778. https://doi.org/110.1016/j.eclinm.2021.100778

16. Roncon L., Zuin M., Barco S., Valerio L., Zuliani G., Zonzin P., Konstantinides S.V. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.,* 2020, vol. 82, pp. 29-37. https://doi. org/10.1016/j.ejim.2020.09.006

17. Sakr Y., Giovini M., Leone M., Pizzilli G., Kortgen A., Bauer M., Tonetti T., Duclos G., Zieleskiewicz L., Buschbeck S., Ranieri V.M., Antonucci E. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Annals of Intensive Care,* 2020, vol. 10, pp. 124. https://doi. org/10.1186/s13613-020-00741-0.

18. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., Bompard F., Revel M.P., Valle C., Gervaise A., Poissy J., Susen S., Hékimian G., Artifoni M., Periard D., Contou D., Delaloye J., Sanchez B., Fang C., Garzillo G., Robbie H., Yoon S.H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis// Radiology. – 2021. – Vol. 298, № 2. – P. E70-E80. https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557

19. van Dam L.F., Kroft L.J.M., van der Wal L.I., Cannegieter S.C., Eikenboom J., de Jonge E., Huisman M.V., Klok F.A. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: a different phenotype of thrombotic disease? // Thromb Res. – 2020. – Vol. 193. – P. 86-89. https://doi. org/ 10.1016/j.thromres.2020.06.010

20. Zanframundo G., Graziani A., Barbara C., Francesco P., Teresa M.M., Cristian C., Pierluigi G., Ludovico D. Resolution of pulmonary artery thrombosis in patients with moderate COVID-19 disease // J Community Hosp Intern Med Perspect. – 2021. – Vol. 11, № 4 – P. 470-472. https://doi.org/110.1080/20009666.2021.1921908

18. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., Bompard F., Revel M.P., Valle C., Gervaise A., Poissy J., Susen S., Hékimian G., Artifoni M., Periard D., Contou D., Delaloye J., Sanchez B., Fang C., Garzillo G., Robbie H., Yoon S.H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology,* 2021, vol. 298, no. 2, pp. E70-E80. https://doi. org/10.1148/radiol.2020203557

19. Van Dam L.F., Kroft L.J.M., van der Wal L.I., Cannegieter S.C., Eikenboom J., de Jonge E., Huisman M.V., Klok F.A. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: a different phenotype of thrombotic disease? *Thromb. Res.*, 2020, vol. 193, pp. 86-89. https://doi. org/ 10.1016/j.thromres.2020.06.010

20. Zanframundo G., Graziani A., Barbara C., Francesco P., Teresa M.M., Cristian C., Pierluigi G., Ludovico D. Resolution of pulmonary artery thrombosis in patients with moderate COVID-19 disease. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 470-472. https://doi. org/1 10.1080/20009666.2021.1921908

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

Каленчиц Тамара Ивановна
К.м.н., доцент кафедры физиотерапии и медицинской реабилитации
Тел.+7 (37529) 640-07-92
E-mail: kalenchic@gmail.com
ORCID: http//org/ 0000-0003-0387-4937

Кабак Сергей Львович
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой морфологии человека
Тел. + 7 (37529) 658-83-39
E-mail: kabakmorph@gmail.com
ORCID: http//org/0000-0002-7173-1818

УЗ «6-я городская клиническая больница»
220037 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Уральская, д. 5

Кореневская Инна Валерьевна
Врач пульмонологического отделения № 1
Тел.+7 (37517) 245-47-19
E-mail: inna.korenevskaya.91@mail.ru

Поступила 14.10.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Belarusian State Medical University
83 Dzerzhinskogo Ave.,
Minsk, Republic of Belarus 220083

Tamara I. Kalenchits
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Physiotherapy and Medical Rehabilitation Department
Phone: +7 (37529) 640-07-92
Email: kalenchic@gmail.com
ORCID: http//org/ 0000-0003-0387-4937

Sergey L. Kabak
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Human Morphology Department
Phone: +7 (37529) 658-83-39
Email: kabakmorph@gmail.com
ORCID: http//org/0000-0002-7173-1818

City Clinical Hospital no. 6
5 Uralskaya St., Minsk, Republic of Belarus 220037

Inna V. Korenevskaya
Physician of Pulmonology Unit no. 1
Phone: +7 (37517) 245-47-19
Email: inna.korenevskaya.91@mail.ru

Submitted as of 14.10.2023

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 1, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:615.03
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81

Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции

Г.Н. МОЖОКИНА, А.Г. САМОЙЛОВА, А.В. АБРАМЧЕНКО, М.И. РОМАНОВА, И.А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведен анализ 69 источников литературы для обсуждения вопросов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с позиций влияния на иммунные механизмы, ограничивающие прогрессирование воспаления и повреждение легочной ткани. Наиболее важным цитокином в патогенезе туберкулезной инфекции является интерферон-гамма. Показаны генотипические и фенотипические особенности продукции интерферона-гамма у больных туберкулезом легких при различных клинических формах. Приведены данные, обосновывающие терапевтическое использование рекомбинантного интерферона-гамма, и результаты его клинического применения в качестве адьюванта к химиотерапии. Показаны перспективы иммунотерапии отечественным препаратом Ингарон больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, терапия хозяина, иммунная система, интерферон-гамма, иммунотерапия.

Для цитирования: Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Абрамченко А.В., Романова М.И., Васильева И.А. Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 72–81. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81

Strategy of the Host-Directed Therapy for Tuberculosis: the Importance of Interferon-Gamma in the Pathogenesis and Therapy of Tuberculosis Infection

G.N. MOZHOKINA, A.G. SAMOYLOVA, A.V. ABRAMCHENKO, M. I. ROMANOVA, I.A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The review analyzes of 69 publications and discusses treatment of drug-resistant tuberculosis from the standpoint of the influence on immune mechanisms that limit progression of inflammation and damage to lung tissue. Interferon-gamma is the most significant cytokine in tuberculosis infection pathogenesis. The article describes genotypic and phenotypic features of interferon-gamma production in various clinical forms of pulmonary tuberculosis. It presents the data supporting the therapeutic use of recombinant interferon-gamma and results of its clinical use as adjuvant treatment additionally to chemotherapy. It demonstrates the prospects for immunotherapy with Ingaron, the drug manufactured in Russia, for patients with multiple drug-resistant pulmonary tuberculosis.

Key words: drug-resistant tuberculosis, host-directed therapy, the immune system, interferon-gamma, immunotherapy.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Vasilyeva I.A. Strategy of the host-directed therapy for tuberculosis: the importance of interferon-gamma in the pathogenesis and therapy of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 1, pp. 72–81. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81

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

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

Расширение лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) к основным и наиболее активным резервным препаратам создает серьезные трудности для эффективного лечения больных туберкулезом. Рост частоты множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ) МБТ побудил ВОЗ к пересмотру дефиниций и группировки препаратов по их эффективности [68, 69].

Большие надежды фтизиатров на успешное лечение больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом (ТБ) связаны с высокоэффективными, уникальными по механизму действиями препаратами – бедаквилин, деламанид, линезолид, особенно важными для краткосрочных схем лечения [17]. Однако и к этим препаратам у МБТ формируется устойчивость [49, 61, 46]. Появление устойчивости МБТ к любому новому соединению с противотуберкулезной актив-

ностью – проявление биологического приспособления к выживаемости, что может негативно сказаться на эффективности лечения туберкулеза, особенно с МЛУ/ШЛУ. По мнению Arrigoni R, et al. (2022), из-за роста числа штаммов МЛУ МБТ в последнее время стали интенсивно изучать возможности использования натуральных и биологических препаратов, таких, как пробиотики, полифенолы, антимикробные пептиды и интеферон-гамма *(IFN-γ)* [26].

При разработке схем лекарственной химиотерапии туберкулеза практически не учитываются собственные резервы организма человека, в то время как защитные иммунные реакции постоянно протекают в условиях непрерывной борьбы с метаболической активностью МБТ [38]. На усиление иммунных механизмов, которые ограничивают рост МБТ, прогрессирование воспаления, повреждение легочной ткани, направлена стратегия «терапии хозяина» *(HDT – host-directed therapy)* [51, 58, 59, 50]. *HDT* не нацелена напрямую на патогены, что позволяет избежать расширения их лекарственной устойчивости. При ней повышение эффективности лечения достигается использованием вспомогательных средств [27, 57], ориентированных на усиление ответов в инфицированных иммунных клетках хозяина, то есть регулируются провоспалительные или противовоспалительных цитокины и иммунометаболические процессы [47, 62].

В обзоре [50] подробно рассматриваются точки приложения и механизмы действия различных лекарственных средств, направленных на защиту клеток хозяина при развитии туберкулезной инфекции. Способностью влиять на кинетику провоспалительных или противовоспалительных цитокинов обладают некоторые противотуберкулезные препараты [54, 43, 30, 59, 12]. Однако наиболее значимым подходом к изменению иммунологического профиля в процессе туберкулезного воспаления и его лечения имеет применение иммунотропных препаратов [19, 15, 24], значение которых возросло с ростом распространенности МЛУ/ШЛУ туберкулеза и невысоким успехом лечения [1]. В статье [45] выделена центральная роль цитокина *IFN-γ* в ответе организма хозяина на МБТ, связанная с функциями макрофагов и цитокиновой регуляцией иммунного ответа, и предложены многочисленные точки приложения для *HDT* по применению препарата рекомбинантного *IFN-γ*.

Роль *IFN-γ* в патогенезе туберкулезной инфекции

Биологические свойства МБТ, особенно вирулентность, влияют на параметры иммунитета, а исход туберкулезного процесса определяется состоянием лимфоцитарно-макрофагального звена иммунной системы и продукцией цитокинов, осуществляющих координацию иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа. МБТ для облегчения выживания в макрофагах перестраивают энергетический метаболизм, нарушая основные функции митохондрий по производству АТФ и активных форм кислорода. Переключение метаболизма на гликолиз и выработка провоспалительных цитокинов являются неотъемлемой частью способности макрофага вызывать эффективный иммунный ответ против МБТ [35]. Цитокином с плейотропными свойствами, действующим на все ключевые точки при туберкулезной инфекции, является интерферон II типа (интерферон-гамма *(IFN-γ)*) [44]. *IFN-γ* стимулирует сотни генов в макрофагах, индуцирует антимикробные эффекторные ответы, включая индуцибельную синтазу оксида азота, путь оксида азота и кислорода, фагоцитоз и аутофагию [53, 39]. Оксид азота, продуцируемый *IFN-γ*-активированными макрофагами, индуцирует апоптоз инфицированных макрофагов путем активации каспазы, что в конечном итоге приводит к проницаемости внешней мембраны митохондрий и высвобождению цитохрома С [66]. Авторы ссылаются на экспериментальные исследования по использованию ингибиторов каспазы, в результате которых установлено, что рост МБТ в инфицированных макрофагах ограничивает *NO*-индуцированный апоптоз, опосредованный *IFN-γ*, а не прямая токсичность *NO*.

Под действием *IFN-γ* макрофаги активируются, приобретая фенотип М1 [55], обладающий большей бактерицидной способностью, и накапливаются в очаге первичной инфекции [65]. Стимулированные *IFN-γ* макрофаги производят большое количество *IL-12*, который индуцирует дифференцировку *CD4+ Th0* Т-лимфоцитов в *Th1*, стимулирует их пролиферацию и ингибирует пролиферацию клеток *Th2*.

Синтез *IFN-γ* осуществляют *CD4+ Th1*-лимфоциты, цитотоксические *CD8+* Т-лимфоциты, натуральные киллеры (NK), макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты [64]. Вспомогательным источником *IFN-γ* могут быть нейтрофилы. У больных туберкулезом нейтрофилы продуцируют два типа интерферонов: интерфероны 1 типа, способствующие прогрессированию заболевания, и *IFN-γ*, стимулирующий уничтожение МБТ, путем переключения сигнальных путей [9].

CD4+ Th1 –лимфоциты, продуцирующие большие количества *IFN-γ, TNFα и IL-2*, играют основную регулирующую роль в развитии иммунного ответа и типа туберкулезного воспаления (продуктивного или экссудативного). *CD8+ T*-лимфоциты, помимо продуцирования *IFN-γ* и других провоспалительных цитокинов, обладают прямой цитотоксической активностью в отношении инфицированных макрофагов [25]. Однако по мере прогрессирования инфекции в *CD8 +* в Т-клетках нарушается функция митохондрий, увеличивается зависимость от гликолиза, из-за дефицита биоэнергии происходит иммунный сбой [63]. Ослабление иммунного ответа является главным условием развития заболевания, а впоследствии служит причиной замедленного раз-

вития регрессии специфических изменений и длительного течения инфекционного процесса на фоне комплексной антибактериальной терапии даже при использовании максимальных доз лекарственных препаратов [28].

Для продуктивного типа туберкулезного воспаления характерны относительно высокие уровни *CD4+, CD8+* -Т-лимфоцитов и провоспалительных интерлейкинов *(IL -β, IL -2, IL -12, TNFα, IFN-γ)*. Снижение количества *CD4+, CD8+* лимфоцитов, концентрации *IFN-γ* и преобладание синтеза противовоспалительных цитокинов *(IL-4, -5, -6, -8, -10, -13)* характерно для экссудативного типа воспаления [1].

Генетические и фенотипические особенности продукции *IFN-γ* у больных туберкулезом

Результаты исследований, посвященных анализу концентрации *IFN-γ* в крови и его продукции *in vitro* у больных туберкулезом, носят противоречивый характер. Показано, что у 89% больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом отмечена сниженная способность клеток крови к синтезу *IFN-γ* на фоне повышенного синтеза противовоспалительных *IL-4 и IL-10*, что объясняют истощением клеток лимфоцитарно-макрофагального звена, возникшим в результате взаимодействия с МБТ [4].

Выраженное угнетение продукции *IFN-γ* периферическими мононуклеарами при стимуляции антигеном BCG и клетками цельной крови в ответ на антиген *ESAT-6* наблюдалось у больных инфильтративным туберкулезом с тяжелым, прогрессирующим и осложненным течением заболевания. У пациентов с благоприятно протекающим процессом данные показатели незначительно отличались от практически здоровых лиц, что обусловлено снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток у тяжелых больных [18].

Наличие распространенности процесса и лекарственной резистентности МБТ оказывает существенное влияние на уровень секреции эндогенного *IFN-γ* и его продукции в ответ на микобактериальные антигены. Как продемонстрировано в исследовании [42], у пациентов с МЛУ вырабатывались более низкие уровни *IFN-γ* на стимуляцию *ESAT-6* (553 ± 11 пг/мл) по сравнению с пациентами с лекарственно-чувствительным туберкулезом (1179 ± 163 пг/мл, $p < 0,05$). При изучении показателей иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом установлено снижение *IFN-γ*, что более резко выражено при поражении обоих легких [8]. По мнению авторов, падение его продукции при хроническом неблагоприятном течении заболевания объясняется функциональным истощением антигенспецифических Т-клеток или подавлением МБТ функциональной активности Т-лимфоцитов.

При этом в исследованиях [14] установлено, что индукция лимфоцитов *in vitro* цитокинами *IL-12/IL-27* приводила к увеличению секреции *IFN-γ* при инфильтративном туберкулезе в 2,1 раза, при диссеминированном – в 3,0 раза по сравнению с ее базовым уровнем. Гиперсекреция *IFN-γ* была сопряжена с низким содержанием субпопуляции Т-лимфоцитов с внутриклеточным содержанием *IFN-γ (CD3+IFN-γ+)* и увеличением доли интерферонпродуцирующих клеток, не имеющих фенотипического маркера Т-клеток *(CD3-IFN-γ+)*. Аналогичные результаты получили авторы другого исследования [20], позволившего сделать вывод о сочетании гиперсекреции *IFN-γ* с уменьшением в крови пациентов общего количества Т-лимфоцитов и числа Т-лимфоцитов с внутриклеточным содержанием *IFN-γ*. При этом значительно увеличилось количество *CD3*-негативных клеток *(CD3-IFN-γ+)*, особенно при диссеминированном лекарственно-устойчивом туберкулезе легких. Как установлено [3], что гиперсекреция *IFN-γ* лимфоцитами in vitro на фоне увеличении численности *(CD3-IFN-γ+)* клеток дает основание полагать, что основными клетками-продуцентами цитокина при туберкулезе являются не Т-лимфоциты, а *NK*-клетки. Ранее подобный вывод делали ряд авторов, которые считали, что увеличение числа *NK*-клеток и усиление их цитокинпродуцирующей активности направлено на компенсацию недостаточной функциональной активности *CD4+* лимфоцитов, однако продуцируемый *NK*-клетками *IFN-γ* не обладает специфическими эффектами своего Т-лимфоцитарного гомолога [2, 6, 21].

Существенно влиять на реакцию клеток-мишеней на *IFN-γ* могут индивидуальные генетические особенности пациента. Еще в 1993 г. в экспериментальных исследованиях было показано, что мыши с дефицитом *IFN-γ* более восприимчивы к инфекции *M.tuberculosis*, и процесс носит генерализованный характер [41, 34]. Описаны различия в гистологической картине во время начальной фазы инфекции между контрольными мышами и мышами с измененным геном *IFN-γ* независимо от способа заражения. Важные отличия включали раннее повышенное накопление гранулоцитов и более быструю и выраженную интерстициальную пневмонию у мышей с дефектным геном без значительных различий в количестве высеваемых из легких МБТ [60]. Как показано в статье [31], дети с редкими мутациями в генах *IFN-γ* были очень восприимчивы к БЦЖ и нетуберкулезным микобактериальным инфекциям.

При взаимодействии *IFN-γ* со специфическим рецептором *(IFN-γR)* запускается *STAT-1* – сигнальный путь, в процессе которого образуются гомодимеры или гетеродимеры, связывающиеся в ядре клеток с промоторной областью участков ДНК, активируемых *IFN-γ* [36]. Продукты транскрипции *IFN-γ*-стимулируемых генов также связываются с последовательностью генов, непосредственно запускающих сигнальные пути интерферонов I типа

(IFN-α и –β), что свидетельствует о тесном взаимодействии интерфероновых систем двух типов [10].

В промоторной зоне гена *IFN-γ* наиболее известен полиморфизм *+874A/T*, который относится к заменам *SNP (single-nucleotide polymorphism)* и характеризуется сменой аденинового (А) нуклеотида на тиминовый (Т). В ходе иммуногенетического исследования [13] было выявлено, что среди больных туберкулезом чаще встречались гомозиготы по аллелю А (56%) и гетерозиготы АТ (59,2%), а наиболее редким генотипом был ТТ (14,5%,). У здоровых доноров чаще определялся генотип гомозиготный по аллелю Т (58,2%). Установлено, что у больных инфильтративным туберкулезом легких определялось повышение спонтанной продукции *IFN-γ* мононуклеарами периферической крови по сравнению со здоровыми, причем максимальный уровень продукции ассоциирован с гомозиготным по аллелю А генотипом, а наиболее низкий–при гомозиготном ТТ генотипе. Положительная ассоциация генотипов АА, АТ, А с туберкулезом легких, по мнению авторов, свидетельствует о повышенном риске развития туберкулезной инфекции. Однако Etokebe G.E., et al. приводят данные, что полиморфизм гена *IFN-γ* предполагает лишь связь с тяжестью заболевания, а не с предрасположенностью к туберкулезу [40]. В исследованиях [23] показано, что генетически детерминированная гипосекреция *IFN-γ* у больных инфильтративным туберкулезом легких при гомозиготном по аллелю А генотипе является неблагоприятным фактором, опосредующим ослабление эффекторной функции макрофагов.

В обзоре [15] приведены сведения о естественных мутациях в генах сигнальных молекул и рецепторов *IFN-γ*. Так, в случае редкой гетерозиготной мутации в *STAT1* сигнальном пути пациенты подвержены микобактериальным инфекциям, но сохраняют адекватный ответ на вирусные инфекции. Авторы ссылаются на данные статьи [29], в которой показано, как функциональное состояние поверхностных рецепторов на клетках к *IFN-γ* или мутации рецептора *IFN-γR1* влияют на предрасположенность к различным микобактериальным инфекциям. В случае снижения аффинности связывания рецептора с лигандом при нормальном количестве рецепторов (аутоссомно-рецессивный тип наследования) ответ на воздействие *IFN-γ* снижается, что может привести к развитию диссеминированного туберкулеза. При этом отмечается хороший результат лечения туберкулеза при использовании препаратов рекомбинантного *IFN-γ*. В исследованиях *in vitro* [48] выявили дефекты макрофагов моноцитарного происхождения от пациентов с МЛУ туберкулезом в виде снижения уровня экспрессии рецепторов *IFN-γR1* и неспособности контролировать пролиферацию *M. tuberculosis*. При добавлении *IFN-γ* к культуре макрофагов экспрессия *IFN-γR1* нормализовалась до уровня здоровых лиц. Авторы сделали вывод, что для лечения пациентов с плохим ответом на противотуберкулезную терапию необходимо включать *IFN-γ* в качестве адъювантной терапии.

Терапевтическое действие *IFN-γ* при туберкулезе

По мнению авторов статьи [45], приоритет эндогенного *IFN-γ* в патогенезе туберкулеза привел к клиническим испытаниям по оценке эффективности рекомбинантного *IFN-γ* и определению перспективы применения в качестве адъюванта к химиотерапии. Основываясь на результатах исследований, приводимых в обзоре [1], рекомбинантный *IFN-γ* следует назначать с первых месяцев лечения больных туберкулезом, когда иммунологический дисбаланс и снижение уровня эндогенного цитокина наиболее выражено, особенно у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом.

Первое исследование по оценке эффективности и безопасности аэрозольного применения *IFN-γ* у 5 пациентов с МЛУ туберкулезом показало клиническое улучшение, бактериоскопическое снижение микобактериальной нагрузки в мокроте и хорошую переносимость лечения. Через 2 мес. после прекращения лечения у всех пациентов наблюдалось уменьшение размеров полостей в легких [33]. Несколько позже авторами были получены в клетках жБАЛ данные, что назначение *IFN-γ* на фоне химиотерапии у больных туберкулезом повышает уровень *STAT-1* и регуляторных факторов, отвечающих за транскрипцию интерферона. *IFN-γ* активно стимулировал передачу сигнала и экспрессию генов в альвеолярных макрофагах, что стало научным обоснованием потенциального использования *IFN-γ* в качестве адъювантной терапии при туберкулезе [32].

В пилотном исследовании 8 пациентам с лекарственно-устойчивым туберкулезом дополнительно к химиотерапии вводили внутримышечно ежедневно в течение одного месяца по 1 х 10^6 МЕ рекомбинантного *IFN-γ*, а затем – три раза в неделю до 6 месяцев. К концу лечения наблюдали увеличение индекса массы тела, отрицательные анализы мокроты бактериоскопически и в посевах, уменьшение размеров поражений в легких, а у 1 пациента – закрытие полостей распада [67].

В исследовании [52] в результате ингаляционной терапии *IFN-γ* в дозе 2 млн ед. по 3 раза в неделю в течение 6 месяцев у всех 6 пациентов мокрота оставалась стойко положительной (бактериоскопия). При этом авторы отмечают, что эти пациенты были ранее неэффективно леченными в течение 29 и более мес. Тем не менее, у 5 из 6 пациентов было достигнуто рентгенологическое улучшение, в том числе у 3 – в виде уменьшения размера полостей. Авторы считают, что ингаляционная терапия *IFN-γ* может быть эффективной в некоторых сложных случаях МЛУ-ТБ.

В кубинском исследовании [56] у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом легких (в основном МАК), получавших инъекции *IFN-γ* дополнительно к антибактериальной терапии, наблюдалось улучшение легочных симптомов, высокий процент успешного лечения и более значительное рентгенографическое улучшение выявлено через 18 мес.

В клинических исследованиях [37] сравнивали эффективность лечения больных туберкулезом, получавших дополнительно к химиотерапии *IFN-γ-1b* аэрозольно (n=30) или подкожно (n=27) с больными, получавшими только химиотерапию (n=30). Установлено снижение выраженности клинических симптомов, троекратное увеличение уровня *CD4+* Т-лимфоцитов в крови в обеих группах, получавших *IFN-γ-1b*. У пациентов в группе аэрозольного применения *IFN-γ* значимо чаще была отрицательная бактериоскопия мокроты через 4 недели (p = 0,03), наблюдалась тенденция снижения частоты положительных посевов мокроты, снизился уровень цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в супернатантах жБАЛ.

В 2005 году зарегистрирован первый отечественный инновационный препарат на основе рекомбинантного *IFN-γ* под торговой маркой «Ингарон®» производства ООО «Научно-производственное предприятие «Фармаклон». Ингарон является синтетическим аналогом эндогенного *IFN-γ*, мало различаясь по структуре белка, и практически выполняет функцию замещения цитокина [7]. Ингарон зарегистрирован в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [16]. Препарат выпускается в двух формах – инъекционной и интраназальной, что расширяет возможности его применения при вирусных инфекциях, передаваемых воздушно-капельным путем, особенно в комплексе с интерферонами I типа в профилактике и терапии гриппа [22]. Для лечения больных туберкулезом разработаны 2 схемы применения Ингарона [7].

Проведено клиническое исследование у 30 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, преимущественно с инфильтративной формой, которые получали по 500 000 МЕ препарата Ингарон внутримышечно (через день), в течение месяца дополнительно к стандартной химиотерапии – основная группа [11]. В группе контроля, аналогичной по клиническим характеристикам, 30 больных получали только стандартную химиотерапию. Эффективность лечения с использованием Ингарона проявилась уже через 1 месяц: купирован интоксикационный синдром у 90,0% пациентов основной группы и у 56,7% группы контроля; нормализовались показатели клинического анализа крови у 70,0% против 43,3% соответственно ($p<0,05$). Через 3 месяца интенсивной фазы лечения абациллирование наступило у 90% больных основной группы и у 63,3% больных группы контроля ($p<0,05$). Темпы закрытия каверн в легких у больных основной группы существенно превысили показатели в группе контроля: 23,3% через 2 месяца и 50% через 4 месяца лечения против 10% и 36,7% соответственно ($p<0,05$). Отмечали положительное влияние препарата Ингарон по коррекции иммунологического дисбаланса, выявленного у всех пациентов до лечения: увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов (на 25%) и *CD4+* лимфоцитов (в 1,7 раза) и повышение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета (по РБТЛ). Следуя принципу клинического приоритета, авторами сделано заключение о высокой эффективности препарата в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением и существенном улучшении качества жизни больных, а изменения иммунного статуса служат в качестве дополнительного критерия, отражающего динамику воспалительного процесса [11].

В схемах лечения туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией у взрослых применяется комбинация *IFN-γ* и *IFN-α*. На 30 дней: *IFN-γ* 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день и *IFN-α* 3 000 000 МЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно в течение 30 дней – всего 45 инъекций препаратов (15 и 30 инъекций *IFN-γ* и *IFN-α* соответственно). При необходимости через 1–2 мес. курс лечения повторяют [7].

Проведена оценка эффективности комплексного применения препарата *IFN-γ* (Ингарон, 500 тыс МЕ) и *IFN-α* (Интераль, 3 млн МЕ) через день в течение 8 недель на фоне стандартной химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Отмечено позитивное влияние иммуномодулирующей терапии на частоту прекращения бактериовыделения и репаративные процессы, способствовавшие морфологическому выздоровлению. Результаты иммунологической эффективности зависели от исходного уровня *CD4+* Т-лимфоцитов: при количестве клеток более 350 кл/мкл наблюдалось их повышение на 19,5%; при низком исходном уровне – снижение на 9%. [5].

В настоящее время продолжаются клинические исследования (*clinicaltrials.gov, NCT05359315*) на базе Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России по оценке эффективности и переносимости комплексной терапии с Ингароном при туберкулезе легких с МЛУ.

Заключение

Возможности иммунотропных препаратов целесообразно использовать в условиях постоянно меняющихся свойств возбудителя (генотип, вирулентность, устойчивость к противотуберкулезным препаратам) при длительном, склонном к осложнениям и рецидивам течении заболевания с формированием вторичной иммунологической недостаточности, требующей коррекции [19]. Как дополнение к химиотерапии *HDT* можно вводить в начале стандартной схемы лечения для исправ-

ления общего иммунологического дисбаланса или ближе к концу лечения, чтобы повысить «иммунитет хозяина» для предотвращения потенциального рецидива. Поскольку МБТ модулируют «иммунитет хозяина» посредством множества различных путей, может потребоваться многоцелевой подход для регулирования иммунного баланса, что делает стратегию *HDT* частью персонализированного лечения туберкулеза. Использование рекомбинантного *IFN-γ* как плейотропного цитокина является одним из перспективных подходов к иммунотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммуннотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе// Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 3. – С. 343–351.
2. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2007.
3. Есимова И. Е. Молекулярные механизмы дисрегуляции рецептор- и цитокин-опосредованной активации Т-лимфоцитов при туберкулезе легких.- Автореф…. Дисс. Д. м. н..- (14.03.03 – патологическая физиология, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология) – Томск – 2018. URL:https://search.rsl.ru/ru/record/01008715107 [Дата обращения 1 декабря 2023 г.]
4. Захарова М.В., Стаханов В.А., Мезенцева М.В. Особенности цитокинового профиля и интерферонового статуса больных инфильтративным туберкулезом легких// Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9,№ 1. – С. 47–50
5. Иванов А.К., Сологуб Т.В., Пантелеев А.М., Суханов Д.С., Романцов М.Г.,Коваленко А.Л. Комплексное лечение больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ, с применением циклоферона// Экспер и клин фармакол. – 2010. – № 7. – С. 32–35.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
7. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон. Москва : Димитрейд График Групп; 2007.
8. Кноринг Б.Е., Давыдова Н.И., Басек Т.Ф., Ница Н.А., Елькин А.В. Показатели иммунитета в зависимости от выраженности деструктивных изменений в легких// Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, № 4-5. – С.329-336.
9. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза // Инфекция и иммунитет. – 2021. –Т. 11,№ 5. – С. 809–819. https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACR-1670
10. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. , Рао М., Алексеева Л.А., Мейрер М., Лобзин Ю.В.. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа// Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7, №4. – С.10-22.
11. Масленников А.А., Оболонкова Н.И. Эффективность ингарона в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением// Научный результат. Сер. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, № 7. – С. 10 – 16.
12. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64
13. Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В., Новицкий В.В., Некрасов Е.В., Филинюк О.В., Чурина Е.Г., Михеева К.О., Хасанова Р.Р., Серебрякова В.А., Сухаленцева Н.А. Аллельный полиморфизм гена IFNγ при туберкулезе легких// Медицинская иммунология. – 2010, – Т. 12, № 3, – С. 259-264
14. Писаренко М.С. Особенности секреции интерферона-гамма при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т.9, № 3. – С. 444-447; URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32371 [Дата обращения: 09.01.2023]
15. Правда Н.С., Будрицкий А.М. Комплексная терапия с применением иммунотропных препаратов при туберкулезе и система интерферона-гамма// Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 4, № 4. С. 5–14.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Yu. `Immunotherapeutic role of interferon-γ at tuberculosis. *Immunologiya*, 2022, vol. 43, no. 3, pp. 343-351. (In Russ.)
2. Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Strelis A.K. *Immunopatologiya tuberkuleza legkikh*. [Immune pathology of pulmonary tuberculosis]. Tomsk, Tomsk University Publ., 2007.
3. Esimova I.E. *Molekulyarnyye mekhanizmy disregulyatsii retseptor- i tsitokin-oposredovannoy aktivatsii T-limfotsitov pri tuberkuleze legkikh. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Molecular mechanisms of dysregulation of receptor- and cytokine-mediated activation of T-lymphocytes in pulmonary tuberculosis. Synopsis of Doct. Diss.]. Tomsk, 2018. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01008715107 Accessed December 1, 2023.
4. Zakharova M.V., Stakhanov V.A., Mezentseva M.V. Features of the cytokine profile and interferon status of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2011, vol. 9, no. 1, pp. 47-50. (In Russ.)
5. Ivanov A.K., Sologub T.V., Panteleev A.M., Sukhanov D.S., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Comprehensive treatment of HIV-positive tuberculosis patients with cycloferon. *Eksper. I Klin Farmakol.*, 2010, no. 7, pp. 32-35. (In Russ.)
6. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny*. [Cytokines]. St. Peterburg, Foliant Publ, 2008.
7. Kiselev O.I., Ershov F.I., Deeva E.G. *Interferon-gamma: novy tsitokin v klinicheskoy praktike. Ingaron.* [Interferon-gamma: a new cytokine in the clinical practice. Ingaron]. Moscow, Dimitreyd Graphic Group Publ., 2007.
8. Knoring B.E., Davydova N.I., Basek T.F., Nitsa N.A., Elkin A.V. Immune indexes in patients with progressive fibrous-cavernous tuberculosis dependent on severity of destructive changes in the lungs. *Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 4-5, pp. 329-336. (In Russ.)
9. 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.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACR-1670
10. Lutsky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Journal Infektologii,* 2015, vol. 7, no. 4, pp. 10-22. (In Russ.)
11. Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. The effectiveness of Ingaron in comprehensive therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis with bacterial excretion. *Nauchnyy Rezultat. Ser. Meditsina I Farmatsiya,* 2016, vol. 2, no. 7, pp. 10-16. (In Russ.)
12. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54-64. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64
13. Nikulina E.L., Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V., Novitskiy V.V., Nekrasov E.V., Filinyuk O.V., Churina E.G., Mikheeva K. O.O., Khasanova R.R., Serebryakova V.A., Sukhalentseva N.A. Allelic polymorphism of the IFNγ gene in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya,* 2010, vol. 12, no. 3, pp. 259-264. (In Russ.)
14. Pisarenko M.S. Features of interferon-gamma secretion in drug resistant pulmonary tuberculosis. *Fundamentalnye Issledovaniya,* 2013, vol. 9, no. 3, pp. 444-447. (In Russ.) Available: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32371 Accessed January 09, 2023.
15. Pravada N.S., Budritskiy A.M. Comprehensive therapy with immunotropic drugs for tuberculosis and the interferon-gamma system. *Vestnik VGMU,* 2015, vol. 4, no. 4, pp. 5-14. (In Russ.)

16. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. № 3781-р вступающими в силу с 1 января 2022 года «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 год» URL:https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455400 [Дата обращения: 09.01.2024]

17. 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 // Туберкулез и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 12. - С. 57-66.

18. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Особенности продукции цитокинов у больных туберкулезом легких// Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3, – С.18 -20.

19. Суханов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции//Терапевтический архив. – 2013. – 3 . – С.110-117.

20. Уразова О.И., Есимова И.Е., Игнатова М.С., Новицкий В.В., Филинюк О.В. Синтез и секреция интерферона гамма при туберкулезе легких// Вестник науки Сибири. – 2014. – Т. 4, № 14. – С. 286 – 290.

21. Хасанова Р.Р. Роль генотипа инфицирующего штамма Mycobacterium tuberculosis в иммунопатогенезе туберкулеза легких: автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2009. 24 с. URL:https://search.rsl.ru/ru/record/01003466023 [Дата обращения: 06.09.2023].

22. Хрянин А. А., Решетников О. В. Интерферон- гамма: горизонты терапии// Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 3-4. – С.35-40.

23. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Ситникова А.В., Бармина С.Э. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких // Медицинская иммунология. – 2019. –Т. 21, № 1. – С. 149-156.

24. Abate G., Hoft D.F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects // Immunotargets Ther. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P.37-45. https://doi.org/10.2147/ITT.S81892

25. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection // Clin. Dev. Immunol. – 2011. – Vol. 2011. – 1–17. https://doi.org/ 10.1155/2011/814943

26. Arrigoni R., Ballini A., Topi S., Bottalico L., Jirillo E., Santacroce L. Antibiotic Resistance to Mycobacterium tuberculosis and Potential Use of Natural and Biological Products as Alternative Anti-Mycobacterial Agents // Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol.11, № 10. – P.1431. https://doi.org/10.3390/antibiotics11101431

27. Bergman P, Raqib R., Rekha R.S., Agerberth B. and Gudmundsson GH (2020) Host Directed Therapy Against Infection by Boosting Innate Immunity // Front. Immunol. – 2020. – №11. – P.1209. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01209

28. Berns S.A.,Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis // ADMET DMPK. – 2022. – Vol.10, № 1. – P.63-73.

29. Bulat-Kardum L., Etokebe G.E., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Zaputovic L., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis // Scand. J. Immunol. –2006. – Vol. 63, №2. – С. 142-50. https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x

30. Cahill C., Phelan J.J., Keane J. Understanding and Exploiting the Effect of Tuberculosis Antimicrobials on Host Mitochondrial Function and Bioenergetics // Front. Cell. Infect. –2020. – №10. –P.493 https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00493

31. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – № 20. – P.581–620. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851

32. Condos R., Raju B., Canova A., Zhao B.Y., Weiden M., Rom W.N., Pine R. Recombinant gamma interferon stimulates signal transduction and gene expression in alveolar macrophages in vitro and in tuberculosis patients // Infect. Immun. – 2003. – №71. – P.2058 –2064. https://doi.org/10.1128/IAI.71.4.2058-2064.2003

33. Condos R., Rom WN & Schluger NW. 1997 Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol // Lancet. –1997. – № 349. – P.1513–1515

34. Cooper A. M., Dalton D. K., Stewart T. A., Griffin J. P., Russell D. G., Orme I. M. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice // J. Exp. Med. – 1993. – № 178. – P. 2243-2247

16. Edict No. 2406-r On Approval of the List of Vital and Essential Drugs for 2020 by the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 as amended by Edict No. 3781-r On the List of Vital and Essential Drugs for Medical Use for 2022 by the Government of the Russian Federation dated December 23, 2021 coming into force on January 1, 2022. (In Russ.) Available: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455400 Accessed January 09, 2024.

17. 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.)

18. Salina T.Yu., Morozova T.I. Specific cytokine production in pulmonary tuberculosis patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika,* 2013, no. 3, pp. 18-20. (In Russ.)

19. Sukhanov D.S. Immunotropic therapy for tuberculosis infection. *Terapevticheskiy Arkhiv,* 2013, no. 3, pp. 110-117. (In Russ.)

20. Urazova O.I., Esimova I.E., Ignatova M.S., Novitskiy V.V., Filinyuk O.V. Synthesis and secretion of interferon gamma in pulmonary tuberculosis. *Vestnik Nauki Siberi,* 2014, vol. 4, no. 14, pp. 286-290. (In Russ.)

21. Khasanova R.R. *Rol genotipa infitsiruyushchego shtamma Mycobacterium tuberculosis v immunopatogeneze tuberkuleza legkikh. Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [The role of the genotype of the infecting strain of *Mycobacterium tuberculosis* in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. Sysnopsis of Doct. Diss.]. Tomsk, 2009, 24 p. Available: https://search.rsl.ru/ru/record/01003466023 Accessed September 06, 2023.

22. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Interferon-gamma: treatment horizons. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, vol. 61, no. 3-4, pp. 35-40. (In Russ.)

23. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Sitnikova A.V., Barmina S.E.Functional polymorphism of proinflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya,* 2019, vol. 21, no. 1, pp. 149-156. (In Russ.)

24. Abate G., Hoft D.F. Immunotherapy for tuberculosis: future prospects. *Immunotargets Ther.,* 2016, vol. 20, no. 5, pp. 37-45. https://doi.org/10.2147/ITT.S81892

25. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin. Dev. Immunol.,* 2011, vol. 2011, pp. 1-17. https://doi.org/ 10.1155/2011/814943

26. Arrigoni R., Ballini A., Topi S., Bottalico L., Jirillo E., Santacroce L. Antibiotic resistance to *Mycobacterium tuberculosis* and potential use of natural and biological products as alternative anti-mycobacterial agents. *Antibiotics (Basel),* 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1431. https://doi.org/10.3390/antibiotics11101431

27. Bergman P, Raqib R., Rekha R.S., Agerberth B. and Gudmundsson G.H. Host directed therapy against infection by boosting innate immunity. *Front. Immunol.,* 2020, no. 11, pp. 1209. https://doi.org/ 10.3389/fimmu.2020.01209

28. Berns S.A., Isakova J.A., Pekhtereva P.I. Therapeutic potential of interferon-gamma in tuberculosis. *ADMET DMPK,* 2022, vol. 10, no. 1, pp. 63-73.

29. Bulat-Kardum L., Etokebe G.E., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Zaputovic L., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. *Scand. J. Immunol.,* 2006, vol. 63, no. 2, pp. 142-50. https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2005.01694.x

30. Cahill C., Phelan J.J., Keane J. Understanding and exploiting the effect of tuberculosis antimicrobials on host mitochondrial function and bioenergetics. *Front. Cell. Infect.,* 2020, no. 10, pp. 493. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00493

31. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.,* 2002, no. 20, pp. 581-620. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851

32. Condos R., Raju B., Canova A., Zhao B.Y., Weiden M., Rom W.N., Pine R. Recombinant gamma interferon stimulates signal transduction and gene expression in alveolar macrophages in vitro and in tuberculosis patients. *Infect. Immun.,* 2003, no. 71, pp. 2058-2064. https://doi.org/10.1128/IAI.71.4.2058-2064.2003

33. Condos R., Rom W.N., Schluger N.W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet,* 1997, no. 349, pp. 1513-1515. https://doi.org/ 10.1016/S0140-6736(96)12273-X

34. Cooper A.M., Dalton D.K., Stewart T.A., Griffin J.P., Russell D.G., Orme I.M. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.,* 1993, no. 178, pp. 2243-2247.

35. Cox D. J., Coleman A. M., Gogan K. M., Phelan J. J., Maoldomhnaigh O. C., Dunne P. J., et al. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1β, and T helper cell responses to Mycobacterium tuberculosis // Front. Immunol. – 2020. – №11. – P.1609

36. Darnell J.E. Jr, Kerr I.M., Stark G.R. Jak–STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. Science. –1994. – Vol.264, №5164. – P.1415-21.

37. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis //PLoS One. – 2009. – №4:e6984. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0006984

38. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. e00021–18.

39. Ehrt S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and Mycobacterium tuberculosis: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase // J. Exp. Med. –2001. – №194. – P.1123–1140. https://doi.org/10.1084/jem.194.8.1123

40. Etokebe G.E., Bulat-Kardum L., Johansen M.S., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Matanic D., Flego V., Pavelic J., Beg-Zec Z. and Dembic, Z. Interferon-γ Gene (T874A and G2109A) Polymorphisms Are Associated With Microscopy-positive Tuberculosis //Scandinavian Journal of Immunology. – №63. – P.136-141.

41. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J., Dalton D.K., Stewart T.A., Bloom B.R. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection // J. Exp. Med. –1993. – №178. – P.2249 –2254. https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2249

42. Fortes A., Pereira K., Antas PRZ., Franken CLMC., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S, Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff THM., Sampaio EP. Detection of in vitro interferon-γ and serum tumour necrosis factor-α in multidrug-resistant tuberculosis patients //Clin Exp Immunol. –2005. – Vol. 141, № 3. – P. 541–548. . https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02872.x

43. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O; Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophage// Tuberculosis (Edinb). –2018. – №111. – P. 67-70.

44. Ghanavi J., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // Int J Mycobacteriol. –2021. – Vol.10, № 4. – P.349-357.

45. Hawn T. R., Matheson A. I., Maley S.N., Vandalc O. Host-Directed Therapeutics for Tuberculosis: Can We Harness the Host? // Microbiology and Molecular Biology Reviews . –2013.- V. 77, N. 4. – P. 608 – 627.

46. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // J Antimicrob Chemother. – 2020. – Vol.75, № 8. – P.2031-2043.

47. Kaufmann S. H. E., Dorhoi A., Hotchkiss R. S., Bartenschlager R. Host-directed potent target of HDTs is immune checkpoints. These immunomodulatory therapeutic strategies have been studied extensively therapies for bacterial and viral infections // Nat. Rev. Drug Discov. – 2018. – № 17. – P. 35–56.

48. Khan T.A., Mazhar H., Saleha S., Tipu H.N., Muhammad N., Abbas M.N. Interferon-Gamma Improves Macrophages Function against M. tuberculosis in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients // Chemother Res Pract. – 2016. – № 2016. – P.7295390. .https://doi.org/10.1155/2016/7295390

49. Khoshnood S., Goudarzi M., Taki E., Darbandi A., Kouhsari E., Heidary M., Motahar M., Moradi M., Bazyar H. Bedaquiline: Current status and future perspectives // J Glob Antimicrob Resist. – 2021. – № 25. – P.48-59.

50. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T.H.M., Haks M.C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections // Immunological Reviews. – 2021. – Vol. 301, № 1. – P.62-83.

51. Kim Y-R., Yang C-S. Host-Directed Therapeutics as a Novel Approach for Tuberculosis Treatment // J. Microbiol. Biotechnol. – 2017. – Vol. 27, №9. – P. 1549–1558.

52. Koh W.J., Kwon O.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Lee N.Y., Kim T.S., Lee K.S. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // J Korean Med Sci. – 2004. – Vol.19, № 2. –P.167-71.

35. Cox D.J., Coleman A.M., Gogan K.M., Phelan J.J., Maoldomhnaigh O.C., Dunne P.J. et al. Inhibiting histone deacetylases in human macrophages promotes glycolysis, IL-1β, and T helper cell responses to Mycobacterium tuberculosis. *Front. Immunol.,* 2020, no. 11, pp.1609.

36. Darnell J.E. Jr, Kerr I.M., Stark G.R. Jak–STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science,* 1994, vol. 264, no. 5164, pp. 1415-21.

37. Dawson R., Condos R., Tse D., Huie M.L., Ress S., Tseng C.H., Brauns C., Weiden M., Hoshino Y., Bateman E., Rom W.N. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis. *PLoS One,* 2009, no. 4, pp. e6984. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0006984

38. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.,* 2018, vol. 31, no. 4, pp. e00021-18.

39. Ehrt S., Schnappinger D., Bekiranov S., Drenkow J., Shi S., Gingeras T.R., Gaasterland T., Schoolnik G., Nathan C. Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and Mycobacterium tuberculosis: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocyte oxidase. *J. Exp. Med.,* 2001, no. 194, pp. 1123-1140. https://doi.org/10.1084/jem.194.8.1123

40. Etokebe G.E., Bulat-Kardum L., Johansen M.S., Knezevic J., Balen S., Matakovic-Mileusnic N., Matanic D., Flego V., Pavelic J., Beg-Zec Z., Dembic Z. Interferon-γ gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. *Scandinavian Journal of Immunology,* no. 63, pp. 136-141.

41. Flynn J.L., Chan J., Triebold K.J., Dalton D.K., Stewart T.A., Bloom B.R. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Exp. Med.,* 1993, no. 178, pp. 2249 -2254. https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2249

42. Fortes A., Pereira K., Antas P.R.Z., Franken C.L.M.C., Dalcolmo M., Ribeiro-Carvalho M.M., Cunha K.S, Geluk A., Kritski A., Kolk A., Klatser P., Sarno E.N., Ottenhoff T.H.M., Sampaio E.P. Detection of in vitro interferon-γ and serum tumour necrosis factor-α in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Clin. Exp. Immunol.,* 2005, vol. 141, no. 3, pp. 541-548. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02872.x

43. Genestet C., Bernard-Barret F., Hodille E., Ginevra C., Ader F., Goutelle S., Lina G., Dumitrescu O., Lyon TB study group. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophage. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 111, pp. 67-70.

44. Ghanavi J., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.,* 2021, vol. 10, no. 4, pp. 349-357.

45. Hawn T.R., Matheson A.I., Maley S.N., Vandalc O. Host-directed therapeutics for tuberculosis: can we harness the host? *Microbiology and Molecular Biology Reviews,* 2013, vol. 77, no. 4 pp. 608-627.

46. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.,* 2020, vol. 75, no. 8, pp. 2031-2043.

47. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A., Hotchkiss R.S., Bartenschlager R. Host-directed potent target of HDTs is immune checkpoints. These immunomodulatory therapeutic strategies have been studied extensively therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.,* 2018, no. 17, pp. 35-56.

48. Khan T.A., Mazhar H., Saleha S., Tipu H.N., Muhammad N., Abbas M.N. Interferon-gamma improves macrophages function against *M. tuberculosis* in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Chemother. Res. Pract.,* 2016, no. 2016, pp. 7295390. .https://doi.org/10.1155/2016/7295390

49. Khoshnood S., Goudarzi M., Taki E., Darbandi A., Kouhsari E., Heidary M., Motahar M., Moradi M., Bazyar H. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *J. Glob. Antimicrob. Resist.,* 2021, no. 25, pp. 48-59.

50. Kilinc G., Saris A., Ottenhoff T.H.M., Haks M.C. Host-directed therapy to combat mycobacterial infections. *Immunological Reviews,* 2021, vol. 301, no. 1, pp. 62-83.

51. Kim Y.R., Yang C.S. Host-directed therapeutics as a novel approach for tuberculosis treatment. *J. Microbiol. Biotechnol.,* 2017, vol. 27, no. 9, pp. 1549-1558.

52. Koh W.J., Kwon O.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Lee N.Y., Kim T.S., Lee K.S. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.,* 2004, vol. 19, no. 2, pp. 167-71.

53. MacMicking JD. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity // Nat. Rev. Immunol. – 2012. – Vol.12. – P.367–382.

54. Manca C., Koo M-S, Peixoto B., Fallows D., Kaplan G., Subbian S. 2013. Host targeted activity of pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis infection //PLOS ONE. –2013. – № 8. –P.e74082.

55. Martinot A.J. Microbial Offense vs Host Defense: Who Controls the TB Granuloma? //Vet. Pathol. – 2018. – № 55. – P.14–26.

56. Milanés-Virelles M.T., García-García I., Santos-Herrera Y., ValdésQuintana M., Valenzuela-Silva C.M., Jiménez-Madrigal G., RamosGómez T.I., Bello-Rivero I., Fernández-Olivera N., Sánchez-de la Osa R.B., Rodríguez-Acosta C., González-Méndez L., Martínez-Sánchez G., López-Saura P.A., MACGAM Study Group. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical mycobacteriosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study //BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol.8, №17. https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-17.

57. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M., Arifuzzaman A.S., Rahim Z., Khan L, et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial // PLoS ONE. – 2015. – № 10. – P.e0138340.

58. Paik S., Kim J.K., Chung C., Jo E.K. Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis //Virulence. –2019. – Vol.10, № 1. – P. 448-459.

59. Park H.E., Lee W., Shin M.K., Shin S.J. Understanding the Reciprocal Interplay Between Antibiotics and Host Immune System: How Can We Improve the Anti-Mycobacterial Activity of Current Drugs to Better Control Tuberculosis? // Front Immunol. – 2021. – № 12. – P. 703060.

60. Pearl J.E., Saunders B., Ehlers S., Orme I.M., Cooper A.M. Inflammation and lymphocyte activation during mycobacterial infection in the interferon-gamma-deficient mouse //Cell Immunol. – 2001. – Vol.211, № 1. – P.43-50.

61. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J. Natural polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis conferring resistance to delamanid in drugnaive patients // Antimicrob Agents Chemother. –2020. – № 64. – P.e00513-20.

62. Restrepo BI. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients // Tuberculosis (Edinb). – 2016. – № 101S. – P.S69-S72.

63. Russell S. L., Lamprecht D. A., Mandizvo T., Jones T. T., Naidoo V., Addicott K. W., et al. Compromised Metabolic Reprogramming Is an Early Indicator of CD8(+) T Cell Dysfunction during Chronic Mycobacterium tuberculosis Infection // Cell Rep. – 2019. – Vol. 29, № 11. –P. 3564-3579.e5.

64. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses //Adv Immunol. – 2007. – № 96. – P.41-101.

65. Sekyere J.O., Maningi N., Fourie P.B. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2020. –№ 1467. – P. 21–47.

66. Shanmuganathan G., Orujyan D., Narinyan W., Poladian N., Dhama S., Parthasarathy A., Ha A., Tran D., Velpuri P., Nguyen K.H., Venketaraman V. Role of Interferons in Mycobacterium tuberculosis Infection //Clin Pract. – 2022. – Vol.12, № 5. – P.788-796.

67. Suárez-Méndez R., García-García I., Fernández-Olivera N., Valdés-Quintana M., Milanés-Virelles M.T, Carbonell D., Machado-Molina D., Valenzuela-Silva C.M, López-Saura P. Adjuvant interferon gamma in patients with drug – resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study // BMC Infect Dis . – 2004. – № 4. – P. 44. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-4-44

68. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment © World Health Organization 2019; Working Group on New TB Drugs. PMID: 30946559 ISBN 978-92-4-155052-9

69. WHO Updates Definition of XDR-TB https://www.who .int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis Available at : https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis [Accessed 12 dec 2023]

53. MacMicking J.D. Interferon-inducible effector mechanisms in cell-autonomous immunity. *Nat. Rev. Immunol.,* 2012, vol. 12, pp. 367-382.

54. Manca C., Koo M.S, Peixoto B., Fallows D., Kaplan G., Subbian S. 2013. Host targeted activity of pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLOS ONE*, 2013, no. 8, pp. e74082.

55. Martinot A.J. Microbial Offense vs Host Defense: Who controls the TB granuloma? *Vet. Pathol.*, 2018, no. 55, pp. 14-26.

56. Milanés-Virelles M.T., García-García I., Santos-Herrera Y., ValdésQuintana M., Valenzuela-Silva C.M., Jiménez-Madrigal G., RamosGómez T..I, Bello-Rivero .I, Fernández-Olivera N., Sánchez-de la Osa R.B., Rodríguez-Acosta C., González-Méndez L., Martínez-Sánchez G., López-Saura P.A., MACGAM Study Group. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical mycobacteriosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Infect. Dis.*, 2008, vol. 8, no. 17. https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-17.

57. Mily A., Rekha R.S., Kamal S.M., Arifuzzaman A.S., Rahim Z., Khan L, et al. Significant effects of oral phenylbutyrate and vitamin D3 adjunctive therapy in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. *PLoS ONE,* 2015, no. 10, pp. e0138340.

58. Paik S., Kim J.K., Chung C., Jo E.K. Autophagy: a new strategy for host-directed therapy of tuberculosis. *Virulence,* 2019, vol. 10, no. 1, pp. 448-459.

59. Park H.E., Lee W., Shin M.K., Shin S.J. Understanding the reciprocal interplay between antibiotics and host immune system: how can we improve the anti-mycobacterial activity of current drugs to better control tuberculosis? *Front Immunol.,* 2021, no. 12, pp. 703060.

60. Pearl J.E., Saunders B., Ehlers S., Orme I.M., Cooper A.M. Inflammation and lymphocyte activation during mycobacterial infection in the interferon-gamma-deficient mouse. *Cell Immunol.,* 2001, vol. 211, no. 1, pp. 43-50.

61. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J. Natural polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis conferring resistance to delamanid in drugnaive patients. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2020, no. 64, pp. e00513-20.

62. Restrepo B.I. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2016, no. 101S, pp. S69-S72.

63. Russell S.L., Lamprecht D.A., Mandizvo T., Jones T.T., Naidoo V., Addicott K.W. et al. Compromised metabolic reprogramming is an early indicator of CD8(+) T cell dysfunction during chronic Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Rep.,* 2019, vol. 29, no. 11, pp. 3564-3579.e5.

64. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv. Immunol.,* 2007, no. 96, pp. 41-101.

65. Sekyere J.O., Maningi N., Fourie P.B. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung–gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2020, no. 1467, pp. 21-47.

66. Shanmuganathan G., Orujyan D., Narinyan W., Poladian N., Dhama S., Parthasarathy A., Ha A., Tran D., Velpuri P., Nguyen K.H., Venketaraman V. Role of interferons in Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin. Pract.*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 788-796.

67. Suárez-Méndez R., García-García I., Fernández-Olivera N., Valdés-Quintana M., Milanés-Virelles M.T, Carbonell D., Machado-Molina D., Valenzuela-Silva C.M, López-Saura P. Adjuvant interferon gamma in patients with drug – resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. *BMC Infect. Dis.,* 2004, no. 4, pp. 44. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-4-44

68. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment © World Health Organization 2019; Working Group on New TB Drugs. PMID: 30946559 ISBN 978-92-4-155052-9

69. WHO Updates Definition of XDR-TB. https://www.who .int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis Available: https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis Accessed December 12, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Можокина Галина Николаевна
Д.м.н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
Тел.: +7 (926) 653-45-16
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Д.м.н., заместитель директора по научной работе
Тел.: +7 (903) 207-61-78
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Абрамченко Анна Валентиновна
Младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (917) 544-90-18
E-mail: av.abramchenko@ mail.ru

Романова Мария Игоревна
Младший научный сотрудник
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-4132-0049

Васильева Ирина Анатольевна
Д.м.н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Galina N. Mozhokina
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Phone: +7 (926) 653-45-16
Email: mojokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
Phone: +7 (903) 207-61-78
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Anna V. Abramchenko
Junior Researcher of Research Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (917) 544-90-18
Email: av.abramchenko@ mail.ru

Maria I. Romanova
Junior Researcher
Email: RomanovaMI@nmrc.ru
ORCID: 0000-0002-4132-0049

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 09.04.2023

Submitted as of 09.04.2023

© А.В. ТАХТАМЫШЕВА, 2023
УДК 616.24:615.33:571.27
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-1-82-86

Применение ингаляционных антибиотиков как одна из мер борьбы с резистентностью бактерий (на примере кистозного фиброза)

А.В. ТАХТАМЫШЕВА

ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи № 9 г. Донецка», г. Донецк, ДНР

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре анализируется 33 источника литературы по эффективности ингаляционных антибиотиков у пациентов с кистозным фиброзом и определению их влияния на резистентность бактерий.

Ключевые слова: ингаляционные антибиотики, муковисцидоз, кистозный фиброз, резистентность бактерий.

Для цитирования: Тахтамышева А.В. Применение ингаляционных антибиотиков как одна из мер борьбы с резистентностью бактерий (на примере кистозного фиброза) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 82–86. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-82-86

Treatment with Inhaled Antibiotics as One of the Measures to Combat Bacterial Resistance (Cystic Fibrosis is Used as an Example)

A.V. TAKHTAMYSHEVA

Donetsk Center for Primary Medical Sanitary Care no. 9, Donetsk, DPR

ABSTRACT

This review analyzes 33 publications on the effectiveness of inhaled antibiotics in patients with cystic fibrosis and evaluates their effect on bacterial resistance.

Key words: inhaled antibiotics, cystic fibrosis, bacterial resistance.

For citation: Takhtamysheva A.V. Treatment with inhaled antibiotics as one of the measures to combat bacterial resistance (cystic fibrosis is used as an example). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 1, pp. 82–86. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-82-86

Для корреспонденции:
Тахтамышева Анна Валентиновна
E-mail: a.takhtamysheva@mail.ru

Correspondence:
Anna V. Takhtamysheva
Email: a.takhtamysheva@mail.ru

Для пациентов с кистозным фиброзом (КФ) эффективное воздействие на бактериальную флору является одним из важнейших факторов, влияющим на прогрессирование заболевания, чему препятствует развивающаяся резистентность к лекарственным препаратам. Одним из перспективных методов решения данной проблемы является изменение способа доставки лекарственных средств, а именно внедрение в практику ингаляционных антибиотиков. Воздействие непосредственно на очаг инфекции может снижать риск развития резистентности, а также частоту возникновения системных побочных реакций.

Поиск публикаций проведен в базах данных elibrary.ru, PubMed, Lancet за период 2012–2022 гг. Использовались следующие поисковые запросы: «ингаляционные антибиотики», «ингаляционный тобрамицин», «ингаляционный колистин», «муковисцидоз», *«inhaled antibiotics», «inhaled colistin», «inhaled tobramycin», «cistosis fibrosis».* В анализ включены обзоры литературы, клинические исследования, клинические испытания, мета-анализы, всего – 33 публикации за период 2012– 2022 гг.

Применение ингаляционных антибиотиков

Ингаляционная антибактериальная терапия (ИАТ) является оптимальным выбором при некоторых легочных инфекциях. На сегодняшний день в РФ зарегистрированы два ингаляционных антибиотика: тобрамицин (Тоби® Подхалер®, Тобрамицин ПСК, Тобрамицин-Гобби, Брамитоб) и колиместат натрия (Колиметат, Колимистин, Колистимет АФ). У обоих, согласно аннотации, одно показание – длительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aureginosa* у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше. Однако практика успешного применения данных препаратов у пациентов с бронхоэктазами, микобактериозами, нозокомиальной пневмонией, находящихся на ИВЛ, позволяет расширить спектр применения данных лекарственных препаратов

[25, 2]. Описаны случаи успешного применения препаратов, не предназначенных для ингаляционного использования, через небулайзер при лечении нозокомиальных пневмоний, микобактериозов [3, 14]. Применение ИАТ может снижать риск развития резистентности бактерий за счет достижения более высоких концентраций лекарственного вещества непосредственно в очаге инфекции благодаря быстрому достижению максимальной ингибирующей концентрации (МИК) [31]. За последние годы возрос интерес к еще одному показателю, влияющему на эффективность антибиотиков – их способности проникать в эпителиальную выстилку легких, при этом ингаляционные антибиотики имеют ряд преимуществ перед пероральными и парентеральными [32]. Проникая в эпителиальную выстилку, препарат останавливает рост биопленок бактерий, что крайне важно в борьбе с резистентностью [23, 22]. Также за счет целенаправленного воздействия на легкие снижается вероятность токсических реакций, возникающих при системном воздействии [18].

Трудности при использовании ингаляционных антибиотиков

Применение ингаляционных антибиотиков сопряжено с рядом затруднений.

Во-первых, не существует единого мнения о способах доставки лекарственного вещества. Ингаляции могут осуществляться при помощи небулайзера или через дозирующий порошковый ингалятор (ДПИ). Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки. Небулайзер не требует совершения особого ингаляционного маневра, то есть пациент дышит спокойно, в привычном темпе, без дополнительных усилий, что важно при лечении детей и людей с выраженной дыхательной недостаточностью [7]. Однако ингаляции с помощью небулайзера более длительны, могут занимать от 10 до 20 минут, требуется время на подготовку и очистку устройства. Неправильная очистка небулайзера сопряжена с риском загрязнения и дополнительного инфицирования. К тому же, для разных ингаляционных антибиотиков требуются разные типы небулайзеров, некоторые требуют регулярного технического обслуживания или замены. ДПИ не громоздки, ингаляции не требуют длительного времени и специального обслуживания, но необходим особый ингаляционный маневр, что подразумевает обучение пациента и контроль техники ингаляций. Из-за этого ДПИ не подходит для пациентов с выраженной легочной недостаточностью [28].

Во-вторых, точный расчет дозы препарата, достигающей дистальных отделов дыхательных путей, невозможен, что значительно снижает контроль эффективности лечения [4]. В настоящее время отсутствуют тесты *in vitro* для оценки реакции пациента на ингаляционную антибактериальную терапию. Имеются указания на то, что определение чувствительности к противомикробным препаратам может играть роль в руководстве терапией, но какие именно тесты лучше всего коррелируют друг с другом, еще предстоит изучить в клинических исследованиях или на животных моделях [10].

Ингаляционные антибиотики при муковисцидозе

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – заболевание, характеризующееся хронической инфекцией дыхательных путей с прогрессирующим снижением функции легких [12]. На протяжении жизни больные муковисцидозом сталкиваются с различной патогенной флорой, но наиболее распространенными и опасными являются *Staphylococcus aureus, P.aeruginosa, Burkholderia cepacia, MRSA*. Было доказано, что данные инфекции связаны со значительным снижением функции легких и высокой летальностью. Связано это в основном с формированием резистентных штаммов бактерий, плохо поддающихся стандартной этиотропной терапии [13]. В большинстве исследований, посвященных длительному применению ингаляционных антибиотиков, не удалось доказать возникновение приобретенной резистентности у пациентов с муковисцидозом, что дает большие надежды в борьбе с устойчивостью. Кроме тобрамицина и колиместат натрия, зарегистрированных в РФ, в Европе зарегистрированы ингаляционные формы азтреонам-лизина и левофлоксацина. Последний вызывает особый интерес, так как в настоящее время продолжаются исследования фазы III для оценки безопасности и эффективности ингаляционного левофлоксацина по сравнению с более изученным тобрамицином [11, 6]. Данные, полученные в ходе этих испытаний, вероятнее всего, будут иметь решающее значение для внедрения ингаляционного левофлоксацина в рутинную практику разных стран [27].

Хроническое инфицирование *P.aeruginosa* является основным показанием к применению ингаляционных антибиотиков. При КФ наблюдается активная выработка мукоидных агентов с последующим образованием альгината и биопленки, что приводит к снижению функции легких и формированию резистентных штаммов [29]. Ингаляции тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг или в капсулах с порошком для ингаляций – 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами («включение/выключение»: 28 дней приема, 28 дней перерыв) неоднократно показали свою эффективность в лечении хронического воспаления, вызванного *Pseudomonas aureginosa*, как клинически (уменьшение симптомов, повышение ОФВ1), так и лабораторно (снижение содержания либо отсутствие возбудителя в мокроте) [5, 21, 1].

Недостатком данной схемы является возобновление или ухудшение клинической симптоматики в период «выключения» у некоторых пациентов [8]. При применении данной схемы лечения повышения частоты резистентности возбудителя не отмечено [21, 29]. Распространенным приемом является дополнение приема пероральных или парентральных антибиотиков ингалялционными [16, 25].

Нередко при лечении муковисцидоза приходится прибегать к применению препаратов *off-label*, то есть вне инструкции. Антибиотики, предназначенные для инъекционного введения, применяют ингаляционно, чаще с помощью *mesh*-небулайзеров [33, 19, 16]. В мировой практике таким образом применяют амикацин, ванкомицин, цефтазидим, меропенем, имипенем [26, 9, 15, 24, 17]. Данные препараты оказались клинически эффективными и снижали концентрацию возбудителя в мокроте. Однако инъекционные формы препаратов часто содержат фенол и не подходят по физико-химическим свойствам для создания аэрозоля, также при их применении у пациентов может возникнуть бронхоспазм [20].

Заключение

Хотя в настоящее время точно не известно, получают ли пациенты с муковисцидозом больше пользы от аэрозольной терапии, чем от пероральной или парентеральной, тем не менее, очевидно, что системное воздействие на пациентов сведено к минимуму, а следовательно, и снижен риск системных побочных реакций. Аэрозольная терапия является перспективным методом и может уменьшить бремя лечения пациентов с муковисцидозом. Существуют данные о клинической эффективности ингаляционных антибиотиков, при этом вопрос формирования резистентности бактерий остается открытым ввиду отсутствия точных методов определения чувствительности к препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ведению пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом). Москва; 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 [Дата обращения 10 декабря 2023г.]
2. Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М., Половников С. Г. Ингаляционные антибиотики в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии / // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9. – № 6. – С. 61-70. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61
3. Чукина М. А., Лукина М. В., Андрущишина Т. Б., и др. Ингаляционное применение амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией в отделении интенсивной терапии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 137-144.
4. Bassetti M., Luyt C.E., Nicolau D.P., Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient // Ann Intensive Care. – 2016. – Vol.6, № 1. – P.35. https://doi.org/10.1186/s13613-016-0140-x PMID: 27090532
5. Choi J., Novak K., Thompson R. Evaluation of Inhaled Tobramycin in Early Eradication of Pseudomonas aeruginosa in Infants With Cystic Fibrosis // J Pediatr Pharmacol Ther. – 2020. – Vol 25, №8. – P.709-716. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.8.709 PMID: 33214782
6. ClinicalTrials.gov: NCT01270347 Trial of Aeroquin Versus Tobramycin Inhalation Solution (TIS) in Cystic Fibrosis (CF) Patients (TIS) Available at: ehttps://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01270347 [Accessed 15 Dec 2022].
7. Daniels T., Mills N., Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol.30, № 4. – P.CD007639. https://doi.org/10.1002/14651858 PMID:23633344
8. Dasenbrook E.C., Konstan M.W., VanDevanter D.R. Association between the introduction of a new cystic fibrosis inhaled antibiotic class and change in prevalence of patients receiving multiple inhaled antibiotic classes // J Cyst Fibros. – 2015. – Vol.14, №3. – P.370-5. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.11.005 PMID: 25496726
9. Dezube R., Jennings M.T., Rykiel M., Diener-West M., Boyle M.P., Chmiel J.F., Dasenbrook E.C. Eradication of persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis // J Cyst Fibros. – 2019. – Vol.18, №3. – P.357-363. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.07.005 PMID: 30131297
10. Ekkelenkamp M.B., Díez-Aguilar M., Tunney M.M., Elborn J.S., Fluit A.C., Cantón R. Establishing Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Clinical Breakpoints for Inhaled Antibiotic Therapy // Open Forum Infect Dis. // 2022. – Vol.9,№4. – P.ofac082. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac082 PMID: 35265731

REFERENCES

1. *Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s kistoznym fibrozom (mukovistsidozom).* [Guidelines on management of cystic fibrosis patients]. Moscow, 2021. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 Accessed December 10, 2023.
2. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G. Inhaled antibiotics in the treatment of nosocomial pneumonia. *Obschaya Reanimatologiya,* 2013, vol. 9, no. 6, pp. 61-70. (In Russ.) https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-61
3. Chukina M.A., Lukina M.V., Andruschishina T.B. et al. Inhaled amikacin in patients with nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii,* 2019, vol. 18, no. 1, pp. 137-144. (In Russ.)
4. Bassetti M., Luyt C.E., Nicolau D.P., Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann. Intensive Care,* 2016, vol. 6, no. 1, pp. 35. https://doi.org/10.1186/s13613-016-0140-x PMID: 27090532
5. Choi J., Novak K., Thompson R. Evaluation of inhaled tobramycin in early eradication of Pseudomonas aeruginosa in infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.,* 2020, vol. 25, no. 8, pp. 709-716. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.8.709 PMID: 33214782
6. ClinicalTrials.gov: NCT01270347 Trial of aeroquin versus tobramycin inhalation solution (TIS) in cystic fibrosis (CF) patients (TIS). Available: ehttps://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01270347 Accessed December 15, 2022
7. Daniels T., Mills N., Whitaker P. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.,* 2013, vol. 30, no. 4, pp. CD007639. https://doi.org/10.1002/14651858 PMID:23633344
8. Dasenbrook E.C., Konstan M.W., VanDevanter D.R. Association between the introduction of a new cystic fibrosis inhaled antibiotic class and change in prevalence of patients receiving multiple inhaled antibiotic classes. *J. Cyst. Fibros.,* 2015, vol. 14, no. 3, pp. 370-5. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.11.005 PMID: 25496726
9. Dezube R., Jennings M.T., Rykiel M., Diener-West M., Boyle M.P., Chmiel J.F., Dasenbrook E.C. Eradication of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros., 2019, vol. 18, no. 3, pp. 357-363. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.07.005 PMID: 30131297
10. Ekkelenkamp M.B., Díez-Aguilar M., Tunney M.M., Elborn J.S., Fluit A.C., Cantón R. Establishing antimicrobial susceptibility testing methods and clinical breakpoints for inhaled antibiotic therapy. *Open Forum Infect. Dis.,* 2022, vol. 9, no. 4, pp. ofac082. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac082 PMID: 35265731

11. Elborn J.S., Flume P.A., Cohen F., Loutit J., VanDevanter D.R. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection // J Cyst Fibros. – 2016. – Vol.15, №5. – P.634-40. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.01.005 PMID: 26935334

12. Goetz D., Ren C.L. Review of Cystic Fibrosis // Pediatr Ann. – 2019. – Vol.48,№4. –P.e154-e161. https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01 PMID: 30986316

13. Hatziagorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K; ECFSPR. Electronic address: ECFS-Patient.Registry@uz.kuleuven.ac.be; ECFSPR. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry // J Cyst Fibros. –2020. – Vol.19, № 3. – P.376-383. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006 PMID: 31492646

14. Henriette Zweijpfenning S.M., Chiron R., Essink S., Schildkraut J., Akkerman O.W., Aliberti S., Altenburg J., Arets B., van Braeckel E., Delaere B., Gohy S., Haarman E., Lorent N., McKew G., Morgan L., Wagner D., van Ingen J., Hoefsloot W. Safety and Outcomes of Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Mycobacterium abscessus Pulmonary Disease: A NTM-NET study // Chest. – 2022. – Vol.162, №1. –P.76-81. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.015 PMID: 35063454

15. Hoo Z.H., Curley R., Campbell M.J., Walters S.J., Hind D., Wildman MJ. Accurate reporting of adherence to inhaled therapies in adults with cystic fibrosis: methods to calculate "normative adherence" // Patient Prefer Adherence. – 2016. – Vol. 23, №10. –P.887-900. https://doi.org/10.2147/PPA.S105530 PMID: 27284242

16. Jennings M.T., Boyle M.P., Weaver D., Callahan K.A., Dasenbrook E.C. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in individuals with cystic fibrosis--the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial // Trials. –2014. –№ 15. – P.223. https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-223 PMID: 24925006

17. Jones L.A., Doucette L., Dellon E.P., Esther C.R., McKinzie C.J. Use of inhaled imipenem/cilastatin in pediatric patients with cystic fibrosis: A case series // J Cyst Fibros. – 2019. – Vol.18, №4. – e42-e44. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.017 PMID: 31060800

18. Karampitsakos T., Papaioannou O., Kaponi M., Kozanidou A., Hillas G., Stavropoulou E., Bouros D., Dimakou K. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis // Pulm Pharmacol Ther. – 2020. – №60. – P.101885. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101885 PMID: 31891761.

19. Kiefer A., Bogdan C., Melichar V.O. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme // BMC Pulm Med. – 2018. – Vol.18, №1. –P.20. https://doi.org/10.1186/s12890-018-0588-6 PMID: 29370836

20. Kuzovlev, A. N. Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review) / A. N. Kuzovlev, A. V. Grechko // General Reanimatology. – 2017. – Vol. 13. – № 5. – P. 69-84. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-69-84

21. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 4, №4. – P.CD004197. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5 PMID: 28440853

22. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo Models of Bacterial Biofilm-Related Infections // Pathogens. –2013. – Vol 2, № 2. – P.288-356. https://doi.org/10.3390/pathogens2020288 PMID: 25437038

23. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics // Microbiol Mol Biol Rev. – 2014. – Vol.78, 3. –P. 510-43. https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14 PMID: 25184564

24. Møller R., Nielsen B.U., Faurholt-Jepsen D., Katzenstein T.L., Skov M., Philipsen L.KD, Pressler T., Johansen H.K, Qvist T. Use of inhaled antibiotics among Danish patients with cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. – 2022. – Vol.57, №7. – P.1726-1734. https://doi.org/10.1002/ppul.25942 PMID: 35478387

25. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections // Ann Am Thorac Soc. – 2014. – Vol.11, № 3. – P.425-34. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-395FR PMID: 24673698

26. Riveiro V., Casal A., Álvarez-Dobaño J.M., Lourido T., Suárez-Artime P., Rodríguez-García C., Ferreiro L., Toubes M.E., Valdés L. Response to inhaled ceftazidime in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic bronchial infection unrelated to Pseudomonas aeruginosa.– Clin Respir J. – 2022. – Vol. 16, №11. –P. 768-773. https://doi.org/10.1111/crj.13534 PMID: 36017771

11. Elborn J.S., Flume P.A., Cohen F., Loutit J., VanDevanter D.R. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. *J. Cyst. Fibros.,* 2016, vol. 15, no. 5, pp. 634-40. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.01.005 PMID: 26935334

12. Goetz D., Ren C.L. Review of cystic fibrosis. *Pediatr. Ann.,* 2019, vol. 48, no. 4, pp. e154-e161. https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01 PMID: 30986316

13. Hatziagorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K; ECFSPR. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J. Cyst. Fibros.,* 2020, vol. 19, no. 3, pp. 376-383. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006 PMID: 31492646

14. Henriette Zweijpfenning S.M., Chiron R., Essink S., Schildkraut J., Akkerman O.W., Aliberti S., Altenburg J., Arets B., van Braeckel E., Delaere B., Gohy S., Haarman E., Lorent N., McKew G., Morgan L., Wagner D., van Ingen J., Hoefsloot W. Safety and outcomes of amikacin liposome inhalation suspension for Mycobacterium abscessus pulmonary disease: A NTM-NET study. *Chest, 2022,* vol. 162, no. 1, pp. 76-81. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.015 PMID: 35063454

15. Hoo Z.H., Curley R., Campbell M.J., Walters S.J., Hind D., Wildman MJ. Accurate reporting of adherence to inhaled therapies in adults with cystic fibrosis: methods to calculate "normative adherence". *Patient Prefer Adherence,* 2016, vol. 23, no. 10, pp. 887-900. https://doi.org/10.2147/PPA.S105530 PMID: 27284242

16. Jennings M.T., Boyle M.P., Weaver D., Callahan K.A., Dasenbrook E.C. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis – the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials,* 2014, no. 15, pp. 223. https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-223 PMID: 24925006

17. Jones L.A., Doucette L., Dellon E.P., Esther C.R., McKinzie C.J. Use of inhaled imipenem/cilastatin in pediatric patients with cystic fibrosis: A case series. *J. Cyst. Fibros.,* 2019, vol. 18, no. 4, pp. e42-e44. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.017 PMID: 31060800

18. Karampitsakos T., Papaioannou O., Kaponi M., Kozanidou A., Hillas G., Stavropoulou E., Bouros D., Dimakou K. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. *Pulm. Pharmacol. Ther.,* 2020, no. 60, pp. 101885. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101885 PMID: 31891761

19. Kiefer A., Bogdan C., Melichar V.O. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm. Med.,* 2018, vol. 18, no. 1, pp. 20. https://doi.org/10.1186/s12890-018-0588-6 PMID: 29370836

20. Kuzovlev A.N. Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review). A.N. Kuzovlev, A.V. Grechko. *General Reanimatology,* 2017, vol. 13, no. 5, pp. 69-84. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-69-84

21. Langton Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.,* 2017, vol. 4, no. 4, pp. CD004197. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5 PMID: 28440853

22. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo Models of Bacterial Biofilm-Related Infections. *Pathogens,* 2013, vol. 2, no. 2, pp. 288-356. https://doi.org/10.3390/pathogens2020288 PMID: 25437038

23. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.,* 2014, vol. 78, 3. pp. 510-43. https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14 PMID: 25184564

24. Møller R., Nielsen B.U., Faurholt-Jepsen D., Katzenstein T.L., Skov M., Philipsen L.KD, Pressler T., Johansen H.K, Qvist T. Use of inhaled antibiotics among Danish patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.,* 2022, vol. 57, no. 7, pp. 1726-1734. https://doi.org/10.1002/ppul.25942 PMID: 35478387

25. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.,* 2014, vol. 11, no. 3, pp. 425-34. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-395FR PMID: 24673698

26. Riveiro V., Casal A., Álvarez-Dobaño J.M., Lourido T., Suárez-Artime P., Rodríguez-García C., Ferreiro L., Toubes M.E., Valdés L. Response to inhaled ceftazidime in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic bronchial infection unrelated to Pseudomonas aeruginosa. *Clin. Respir. J.,* 2022, vol. 16, no. 11, pp. 768-773. https://doi.org/10.1111/crj.13534 PMID: 36017771

27. Stockmann C., Sherwin C.M., Ampofo K., Spigarelli M.G. Development of levofloxacin inhalation solution to treat Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis // Ther Adv Respir Dis. – 2014. – Vol.8, № 1. – P. 13-21. https://doi.org/10.1177/1753465813508445 PMID: 24334337

28. Tiddens H.A., Bos A.C., Mouton J.W., Devadason S., Janssens H.M. Inhaled antibiotics: dry or wet? // Eur Respir J. – 2014. – Vol.44, № 5. – P.1308-18. https://doi.org/10.1183/09031936.00090314 PMID: 25323242.

29. Vázquez-Espinosa E., Girón R.M., Gómez-Punter R.M., García-Castillo E., Valenzuela C., Cisneros C., Zamora E., García-Pérez F.J, Ancochea J. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis // Ther Clin Risk Manag. – 2015. –№ 11. – P.407-15. https://doi.org/10.2147/TCRM.S75208 PMID: 25792839

30. Wang M., Ridderberg W., Hansen C.R., Høiby N., Jensen-Fangel S., Olesen H.V., Skov M., Lemming L.E., Pressler T., Johansen H.K., Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of Achromobacter in cystic fibrosis // J Cyst Fibros. – 2013. – Vol.12, № 6. – P. 638-43. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.013 PMID: 23727271

31. Weldrick P.J., Hardman M.J., Paunov V.N. Enhanced Clearing of Wound-Related Pathogenic Bacterial Biofilms Using Protease-Functionalized Antibiotic Nanocarriers // ACS Appl Mater Interfaces. – 2019. – Vol.11, 47. – P.43902-43919. https://doi.org/10.1021/acsami.9b16119 PMID: 31718141

32. White L., Mirrani G., Grover M., Rollason J., Malin A., Suntharalingam J. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis // Respir Med. – 2012. – Vol. 106, № 3. – P.356-60. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.018 PMID: 22204744.

33. Zobell J.T., Epps K.L., Young D.C., Montague M., Olson J., Ampofo K., Chin M.J., Marshall B.C., Dasenbrook E. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. – 2015. – Vol. 50, №6. – P. 552-9. https://doi.org/10.1002/ppul.23132 PMID: 25559432

27. Stockmann C., Sherwin C.M., Ampofo K., Spigarelli M.G. Development of levofloxacin inhalation solution to treat Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.,* 2014, vol. 8, no. 1, pp. 13-21. https://doi.org/10.1177/1753465813508445 PMID: 24334337

28. Tiddens H.A., Bos A.C., Mouton J.W., Devadason S., Janssens H.M. Inhaled antibiotics: dry or wet? *Eur. Respir. J.,* 2014, vol. 44, no. 5, pp. 1308-18. https://doi.org/10.1183/09031936.00090314 PMID: 25323242

29. Vázquez-Espinosa E., Girón R.M., Gómez-Punter R.M., García-Castillo E., Valenzuela C., Cisneros C., Zamora E., García-Pérez F.J., Ancochea J. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. *Ther. Clin. Risk Manag.,* 2015, no. 11, pp. 407-15. https://doi.org/10.2147/TCRM.S75208 PMID: 25792839

30. Wang M., Ridderberg W., Hansen C.R., Høiby N., Jensen-Fangel S., Olesen H.V., Skov M., Lemming L.E., Pressler T., Johansen H.K., Nørskov-Lauritsen N. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of Achromobacter in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.,* 2013, vol. 12, no. 6, pp. 638-43. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.013 PMID: 23727271

31. Weldrick P.J., Hardman M.J., Paunov V.N. Enhanced Clearing of Wound-Related Pathogenic Bacterial Biofilms Using Protease-Functionalized Antibiotic Nanocarriers. *ACS Appl. Mater. Interfaces,* 2019, vol. 11, 47. pp. 43902-43919. https://doi.org/10.1021/acsami.9b16119 PMID: 31718141

32. White L., Mirrani G., Grover M., Rollason J., Malin A., Suntharalingam J. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.,* 2012, vol. 106, no. 3, pp. 356-60. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.018 PMID: 22204744

33. Zobell J.T., Epps K.L., Young D.C., Montague M., Olson J., Ampofo K., Chin M.J., Marshall B.C., Dasenbrook E. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.,* 2015, vol. 50, vol. 6, pp. 552-9. https://doi.org/10.1002/ppul.23132 PMID: 25559432

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи № 9»
283005, ДНР, г. Донецк, ул. Диккенса, 1

Тахтамышева Анна Валентиновна
Врач-терапевт
Тел. +7 (925) 600-13-08
+7 (949) 376-72-53
E-mail: a.takhtamysheva@mail.ru

Поступила 03.02.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Donetsk Center for Primary Medical Sanitary Care no. 9,
1 Dikkens St., Donetsk, 283005, DPR

Anna V. Takhtamysheva
General Practitioner
Phone: +7 (925) 600-13-08
+7 (949) 376-72-53
Email: a.takhtamysheva@mail.ru

Submitted as of 03.02.2023

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

ЛП-002281-221013

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

[Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация Здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2022

Sirturo™

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.

Generium

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

phs Фармстандарт

Реклама