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

5

2024

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

Таблетки
СИРТУРО
бедаквилин
100 мг
188 таблеток

Закрываем проблему МЛУ туберкулеза

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

Реклама

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

phs Фармстандарт

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

5

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:

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

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

5

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:

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

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, № 5, 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: 05 ноября 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. 5, 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: November 05, 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

Распространенность латентной туберкулезной инфекции среди проживающих в социальных домах
Э.Т. Халафова, Е.М. Богородская 6

Выявление нетуберкулезных микобактерий и лечение микобактериозов в Архангельской области в 2010–2020 гг.
П.И. Елисеев, Т.И. Гурьева, Е.И. Никишова, Е.С. Химова, А.О. Марьяндышев 12

Особенности ведения больных ревматологическими заболеваниями при ограниченном туберкулезе органов дыхания
О.М. Гордеева, С.Г. Суркова, И.Ю. Шабалина, Н.Л. Карпина 22

Территории инфекционного риска по туберкулезу в мегаполисе: границы, объекты, параметры, модели
И.А. Божков, М.А. Севастьянов, И.Ю. Силиди, Н.В. Корнева, С.А. Стерликов 30

Эффективность и безопасность бедаквилин-содержащих режимов лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией
С.Б. Борисова, Н.Ю. Бородина 40

Генерализованный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией
Е.И. Веселова, Е.Н. Кузнецова, А.Б. Перегудова, В.В. Тинькова, А.А. Казюлина, И.А. Васильева 50

Опыт хирургического лечения туберкулезных и неспецифических спондилитов с использованием барьерной коллагеновой мембраны для стимулирования остеогенеза в зоне формирования костного блока
Е.О. Перецманас, А.А. Беззубов, Н.Н. Николаев, В.А. Чуманов, И.В. Голубенков 58

Фенотипическая устойчивость к рифампицину у *Mycobacterium tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro
Д.В. Беляев, Т.В. Умпелева, Д.В. Дианов, Л.С. Лавренчук, Т.Ю. Ботева, Д.В. Вахрушева 64

Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом
А.А. Герасимова, А.А. Вязовая, М.Ю. Майская, А.М. Пантелеев, И.В. Мокроусов 70

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Случаи микобактериозов с поражением внутригрудных лимфатических узлов у детей младшего возраста
М.Ф. Губкина, С.С. Стерликова, И.Ю. Петракова, Н.В. Юхименко, Ю.Ю. Хохлова 76

Случай успешного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при использовании криореканализации перед установкой эндобронхиального клапана у пациентки с многоэтапным оперативным лечением
С.В. Склюев, Е.М. Жукова, Н.В. Ставицкая 84

ОБЗОР

Представления о популяционной генетике и филогеографии *Mycobacterium tuberculosis*
Б.А. Тхоренко, А.В. Мейер, Т.В. Пьянзова, А.В. Лямин, М.Б. Лавряшина 91

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Residents of Social Housing
E.T. Khalafova, E.M. Bogorodskaya 6

Detection of Non-Tuberculous Mycobacteria and Treatment of Mycobacteriosis in Arkhangelsk Oblast in 2010–2020
P.I. Eliseev, T.I. Gurieva, E.I. Nikishova, E.S. Khimova, A.O. Maryandyshev 12

Specific Management of the Patients with Rheumatological Diseases and Limited Respiratory Tuberculosis
O.M. Gordeeva, S.G. Surkova, I.Yu. Shabalina, N.L. Karpina 22

Tuberculosis Infection Risk Areas in a Big Urban Center: Boundaries, Objects, Parameters, and Models
I.A. Bozhkov, M.A. Sevastyanov, I.Yu. Silidi, N.V. Korneva, S.A. Sterlikov 30

Effectiveness and Safety of the Regimens Containing Bedaquiline in Patients with TB and HIV-infection
S.B. Borisova, N.Yu. Borodina 40

Generalized Mycobacteriosis in HIV Patients
E.I. Veselova, E.N. Kuznetsova, A.B. Peregudova, V.V. Tinkova, A.A. Kazyulina, I.A. Vasilyeva 50

Experience of Surgical Treatment of Tuberculous and Nonspecific Spondylitis with a Barrier Collagen Membrane to Stimulate Osteogenesis in the Site of Bone Block Formation
E.O. Peretsmanas, A.A. Bezzubov, N.N. Nikolaev, V.A. Chumakov, I.V. Golubenkov 58

Phenotypic Resistance to Rifampicin of *Mycobacterium tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro Mutation
D.V. Belyaev, T.V. Umpeleva, D.V. Dianov, L.S. Lavrenchuk, T.Yu. Boteva, D.V. Vakhrusheva 64

Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Patients with HIV-Associated Tuberculosis
A.A. Gerasimova, A.A. Vyazovaya, M.Yu. Mayskaya, A.M. Panteleev, I.V. Mokrousov 70

CLINICAL OBSERVATIONS

Cases of Mycobacteriosis with Intrathoracic Lymph Node Involvement in Infants
M.F. Gubkina, S.S. Sterlikova, I.Yu. Petrakova, N.V. Yukhimenko, Yu.Yu. Khokhlova 76

A Case of Successful Treatment of Drug Resistant Tuberculosis Using Cryorecanalization before Implantation of the Endobronchial Valve in a Patient with Multi-Stage Surgical Treatment
S.V. Sklyuev, E.M. Zhukova, N.V. Stavitskaya 84

REVIEW

Insights into Population Genetics and Phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis*
B.A. Tkhorenko, A.V. Meyer, T.V. Pyanzova, A.V. Lyamin, M.B. Lavryashina 91

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 5, 2024

© Э.Т. ХАЛАФОВА, Е.М. БОГОРОДСКАЯ, 2024

УДК 616.24-002.5:614.4
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-6-11

Распространенность латентной туберкулезной инфекции среди проживающих в социальных домах

Э.Т. ХАЛАФОВА [1], Е.М. БОГОРОДСКАЯ [1,2]

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить распространенность латентной туберкулезной инфекции среди лиц, проживающих в социальных домах.

Материалы и методы. Проведен анализ распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) среди проживающих в двух социальных домах г. Москвы, всего обследовано 936 человек. Этим лицам выполнена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). При положительном результате пробы для исключения туберкулеза проведено исследование, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки и 3-кратную бактериоскопию мокроты на кислотоустойчивые микобактерии. Результаты показали отсутствие туберкулеза, и состояние этих лиц расценено как латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ).

Результаты. Среди проживающих в социальных домах ЛТИ встречалась у мужчин чаще, чем у женщин, ОШ=1,72 (95% ДИ 1,16–2,57). У лиц с умственной отсталостью ЛТИ выявлялась чаще, чем у лиц с шизофренией: 20,68% против 12,44%, $p<0,05$. Наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ХОБЛ, вирусные гепатиты, патология ЖКТ, онкология, аутоиммунные заболевания) не являются факторами риска наличия ЛТИ у лиц с психической патологией.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, распространенность, положительная реакция на кожную пробу, аллерген туберкулезный рекомбинантный.

Для цитирования: Халафова Э.Т., Богородская Е.М. Распространенность латентной туберкулезной инфекции среди проживающих в социальных домах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 6–11. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-6-11

Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Residents of Social Housing

E.T. KHALAFOVA[1], E.M. BOGORODSKAYA[1,2]

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

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

ABSTRACT

The objective: to assess the prevalence of latent tuberculosis infection among people living in social housing.

Subjects and Methods. Prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) was analyzed among residents of two social homes in Moscow; totally 936 people were examined. These individuals were given a skin test with the tuberculous recombinant allergen (TRA). To exclude tuberculosis, those with a positive response underwent examination and tests including chest computed tomography and 3 consecutive sputum smears for acid-fast mycobacteria. If tuberculosis was ruled out according to the results, the condition of these individuals was classified as latent tuberculosis infection (LTBI).

Results. Among those living in social housing, LTBI was more common in men than in women, OR=1.72 (95% CI 1.16–2.57). In persons with mental retardation, LTBI was detected more often than in those with schizophrenia: 20.68% versus 12.44%, $p<0.05$. The presence of concomitant diseases (diabetes mellitus, COPD, viral hepatitis, gastrointestinal pathology, oncology, and autoimmune diseases) is no risk factor for LTBI in people with mental pathology.

Key words: latent tuberculosis infection, prevalence, positive reaction to skin test, recombinant tuberculosis allergen.

For citation: Khalafova E.T., Bogorodskaya E.M. Prevalence of latent tuberculosis infection among residents of social housing. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 6–11. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-6-11

Для корреспонденции:
Халафова Эльвира Теймуровна
E-mail: orudzhova.elvira@bk.ru

Correspondence:
Elvira T. Khalafova
Email: orudzhova.elvira@bk.ru

Введение

Потенциальным резервуаром туберкулеза в стране являются больные активным туберкулезом; лица, инфицированные *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), в том числе с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [1]. Больные психическими заболеваниями вследствие низкого уровня жизни, порой недостаточного питания, длительного пребывания в закрытых учреждениях, тесного контакта с окружающими более подвержены реактивации ЛТИ [5, 12]. Описан более высокий риск развития туберкулеза среди больных психическими заболеваниями, чем среди населения в целом (превышает в 1,5 раза (ОШ=1,52; 95%ДИ:1,29-1,79, p<0,001)); распространенность туберкулеза у больных психическими расстройствами в 1,52 раза выше, чем у лиц без данной патологии [7]. Авторы отмечают малое количество публикаций о результатах иммунологических проб на туберкулез среди психиатрических больных, и указывают на высокую частоту положительной реакции на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест) в 13,5% [13]. Тогда как информация об инфицированности МБТ контингента социальных домов, риске прогрессирования туберкулезной инфекции до заболевания может иметь ключевое значение для прогноза течения эпидемического процесса среди указанных больных.

Цель исследования

Определить распространенность латентной туберкулезной инфекции среди лиц, проживающих в социальных домах.

Материалы и методы

Для отбора на диспансерное наблюдение и профилактические мероприятия лицам, проживающим в социальных домах, были проведены кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест), далее – АТР [3]. На проведение пробы с АТР получено информированное согласие дееспособного лица. Информированное согласие недееспособного лица, проживающего в социальном учреждении, получено от опекуна или директора социального дома, или лица, его заменяющего. Кожная проба с АТР впервые проведена 936 постояльцам в 2019 г., у которых не было информации о контакте с больным туберкулезом. Среди проживающих в социальном доме мужчин было 504 (53,8%), женщин – 432 (46,2%), средний возраст – 61,5 лет.

Положительная реакция на пробу с АТР выявлена у 121 человека, размер папулы представлен в перечне 1. В противотуберкулезном учреждении ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» всем было проведено дообследование для исключения заболевания туберкулезом, которое включало компьютерную томографию органов грудной клетки

Перечень 1. **Размер папул при положительной кожной пробе с АТР у лиц, проживающих в социальных домах**

List 1. **Size of induration with a positive result of TRA tests in people living in social housing**

Размеры папулы в мм	абс. (%)
1-5	10 (8,2)
6-11	31 (25,6)
12-15	35 (28,9)
<15	45 (37,3)
Итого	121 (100)

КТ ОГК и 3-кратную бактериоскопию мокроты на кислотоустойчивые микобактерии. Во всех случаях заболевание туберкулезом было исключено, то есть случаи расценены как ЛТИ.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Microsoft Excel. Использован метод описательной статистики с определением среднего значения, вычислением 95% доверительного интервала (95% ДИ), расчета отношения шансов. Рассчитывали коэффициент корреляции для установления взаимного влияния двух переменных.

Результаты исследования

Возрастно-половой анализ. Среди лиц с ЛТИ мужчин было 79/121 чел. (65,29%, 95% ДИ 56,6-73,48), женщин – 42/121 чел. (34,71%, 95% ДИ 26,52-43,39), ОШ=1,72 (95%ДИ 1,16–2,57). Изучен возрастно-половой состав у лиц с ЛТИ, получены данные о том, что частота ЛТИ увеличивается с возрастом у пациентов обоих полов. Наибольшая частота ЛТИ выявлена в возрастной группе от 56 до 75 лет (рис. 1). В возрасте 76 лет и старше частота ЛТИ снижалась.

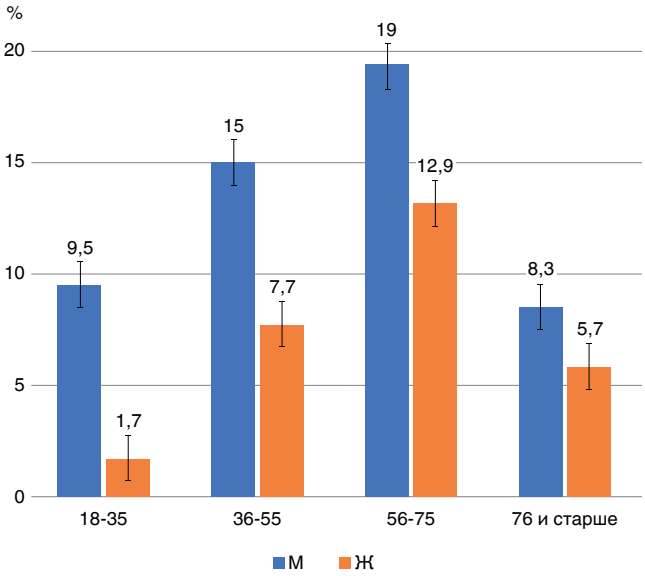


Рис. 1. *Доля лиц с ЛТИ в зависимости от пола и возраста (%), n=936*

Fig. 1. *Proportion of people with LTBI by gender and age (%), n=936*

Таблица 1. **Распространенность ЛТИ (в %) у контингента социальных домов и показатели распространенности туберкулеза с бактериовыделением в г. Москве в год заселения в учреждение (на 100 тыс. населения) в два 5-летних периода**

Table 1. **Prevalence of LTBI (%) among the population of social housing and prevalence of tuberculosis with positive sputum smears in Moscow in the year when the individual was admitted to social housing (per 100,000 population) in two 5-year periods**

Год заселения	Число лиц, заселенных в течение года, абс	Средний возраст в 2019 г., в годах, M±m	Впервые положительная проба с АТР в 2019 г.			Распространенность ТБ с МБТ+ в г. Москве, на 100 тыс.	Коэфф. корреляции
			абс.	%	95% ДИ		
2010	137	70,2 ±13,2	36	26,28	19,63-34,22	25,80	0,94
2011	121	63,1± 9,8	19	15,7	10,29-23,23	20,60	
2012	106	56,3±9,6	14	13,21	8,24-20,25	18,10	
2013	122	58,0±12,3	16	13,11	8,24-19,06	15,7	
2014	91	54,5±10,2	10	10,99	6,08-19,06	13,90	
2015	35	43,5 ±18,6	4	11,43	4,54-25,95	11,80	0,83
2016	35	53,5 ±18,0	4	11,43	4,5-25,95	10,20	
2017	40	38,9±17,4	5	12,5	5,46-26,11	8,30	
2018	72	54,2 ±12,7	5	6,94	3,0-15,25	6,50	
2019	61	23,9 ± 5,1	3	4,92	1,69-13,49	4,80	

В нашем исследовании отсутствуют данные о результатах пробы с АТР при заселении в социальный дом, такие пробы у взрослых в тот период не проводились. Предположительно, все пациенты могли быть инфицированы *Mycobacterium tuberculosis* еще до заселения в социальный дом, так как случаев заболевания туберкулезом в учреждении не было в течение 10 лет, а все вновь прибывшие проходили рентгенографию легких. Проведен анализ годов заселения постояльцев, длительности пребывания в социальном доме, распространенности в нем ЛТИ в течение двух пятилеток (2015-2019 гг. и 2010-2014 гг.). Эти данные сравнили с распространенностью туберкулеза с бактериовыделением в г. Москве в год заселения пациентов в социальный дом (табл. 1).

Как видно из табл. 1, самая высокая частота ЛТИ в 2019 г. была выявлена среди лиц, заселенных в 2010 г. – 26,28%, что совпало с самой высокой распространенностью ТБ (МБТ+) в Москве (2010 г.). Уже среди заселенных в следующем 2011 г. отмечено значительное уменьшение частоты выявления ЛТИ (в 2019 г.), что совпало со снижением распространенности ТБ (МБТ+) в Москве (2011 г.). Тенденция к снижению частоты выявления ЛТИ в 2019 г. сохранялась по всем последующим годам заселения и совпадала по направленности с распространенностью ТБ (МБТ+) в Москве в эти годы. Среди лиц, проживающих в закрытом учреждении в течение 6-10 лет, средний показатель распространения ЛТИ выше, чем среди лиц, проживающих в учреждении в течение 1-5 лет (соответственно 16,46% (95% ДИ 13,66-19,71) и 7,4% (95% ДИ 4,46-11,03); p <0,05).

Проанализировав показатель распространенности туберкулеза с бактериовыделением (ТБ (МБТ+)) в г. Москве за два 5-летних периода, получили данные, что в период с 2010 по 2014 гг. средний показатель составлял 18,8, а в 2015-2019 гг. – 8,32 на 100 тыс. населения. Оба периода показали достоверную корреляционную зависимость между распространением ЛТИ среди лиц, заселившихся в социальный дом, и показателем распространенности ТБ (МБТ+) в популяции постоянного населения г. Москвы: 0,94 – в 1-й период (с 2010 по 2014 гг.) и 0,84 – во 2-й период (с 2015 по 2019 гг.).

В то же время распространенность ЛТИ среди пациентов, проживающих в социальном доме в течение 11 лет (с 2009 по 2019 гг.), оказалась низкой – 4,31%, при том, что в год первого заселения в социальный дом в 2009 г. показатель распространенности ТБ (МБТ+) был максимальным из всех изучаемых периодов и составил 28,2 на 100 тыс., установленной в последующие годы зависимости не было. При этом отмечено, что средний возраст 116 лиц, заселенных в 2009 г., составил к 2019 г. 76,2 ±7,7лет. Возможно, у них имело место формирование физиологического иммунодефицита, встречающееся у пожилых людей и проявляющееся анергией на иммунологические пробы на туберкулез [6]. Снижение чувствительности к иммунологическим пробам становится заметной с пятого десятилетия жизни человека и прогрессивно снижается к седьмому десятилетию [6].

Была изучена длительность психического заболевания, которое стало причиной проживания человека в социальном доме. Предположили, что у лиц с длительным сроком психического заболевания ЛТИ может выявляться чаще. Длительность психического заболевания от 1 до 5 лет была у 196 человек (из них ЛТИ выявлена у 12 (6,1%; 95% ДИ 3,12-9,9); от 6 до 10 лет – у 275 человек (из них ЛТИ выявлена у 31 чел. (11,2%; 95% ДИ 7,81-15,27); более 11 лет – 465 (из них ЛТИ – у 78 чел. (16,7%; 95% ДИ 13,52-20,3). Проверили гипотезу с помощью расчета отношения шансов. Стаж болезни более 11 лет против стажа 1-5 лет увеличивает риск наличия ЛТИ в 3,09 раза (ОШ=3,09; 95% ДИ 1,64-5,82), а против стажа 6-10 лет – в 1,58 раза (ОШ=1,58; 95% ДИ 1,02-2,48).

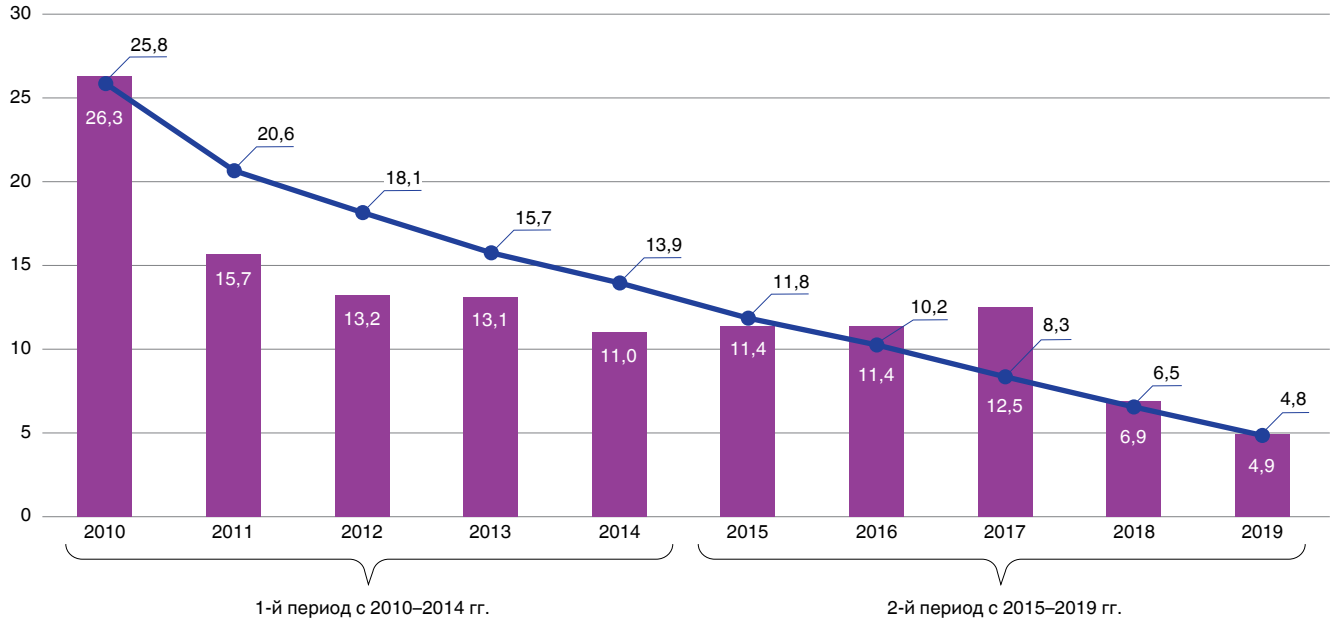


Рис. 2. *Зависимость распространения ЛТИ у жителей социальных домов (в %), заселившихся в дом в разные периоды, от показателя распространенности ТБ (МБТ+) среди постоянных жителей Москвы (на 100 тыс. населения, линия). Коэффициент корреляции – 0,90*

Fig. 2. *Correlation between LTBI prevalence among residents of social housing (%) who moved into a social home in different periods, and TB prevalence (MTB+) among permanent residents of Moscow (per 100,000 population, line). Correlation coefficient – 0.90*

На полученный результат может повлиять наше предыдущее предположение о возможном инфицировании МБТ пациентов до заселения в социальный дом, так как длительность болезни теоретически должна коррелировать с продолжительностью проживания в социальном доме, то есть заселение в более ранний период, сочетавшийся с большей распространенностью ТБ(МБТ+) в Москве. Однако в данном исследовании проверить это не удалось. Тем не менее, ряд авторов указывает на снижение клеточного иммунитета у психических больных [4, 9], в результате чего они становятся более восприимчивыми к инфекциям. Авторы указывают на низкий уровень Th1 (p=0,010), сниженное соотношение $CD4^+/CD8^+$ (p=0,029) у этих больных, и эти изменения более заметны у лиц с длительным стажем психического заболевания.

В табл. 2 отражены данные об основном заболевании по нозологическим группам у проживающих в социальных домах и имеющих ЛТИ. В группу органической патологии головного мозга входят энцефалопатии, сосудистые заболевания головного мозга, опухоли, множественный склероз.

Получены данные о более частом выявлении ЛТИ у лиц с умственной отсталостью, чем у больных шизофренией: 20,68% против 12,44%, p<0,05. По-видимому, это обусловлено глубокой дезадаптацией и длительным стажем основного заболевания, так как лица с умственной отсталостью, как правило, являются инвалидами детства. Также, ввиду психического состояния, они не могут соблюдать санитарно-гигиенические правила, что увеличивает риск инфицирования МБТ. Обследованные нами жители социальных домов, помимо основного заболевания, имели два и более других хронических

Таблица 2. **Нозологические группы болезней, ставших причиной проживания в социальных домах, *n*=936**

Table 2. **Nosological groups of diseases that resulted in residing in social housing, *n*=936**

Показатели	Шизофрения		Органическая патология		Умственная отсталость	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
ЛТИ+	52	12,44 (9,45-15,77)*,**	14	5,56 (3,07-8,71)	55	20,68 (16,05-25,74)*
ЛТИ-	366	87,5 (84,2-90,5)	238	94,4 (91,2-96,9)	211	79,3 (74,2-83,9)
Итого	418	44,66 (41,49-47,85)	252	26,92 (24,13-29,81)	266	28,42 (25,58-31,55)

* *различия статистически значимы с группой больных органической патологией, p< 0,05;*
** *различия статистически значимы с группой больных с умственной отсталостью*
* *differences from the group of patients with organic pathologies are statistically significant , p < 0.05;*
** *differences from the group of patients with mental retardation are statistically significant*

***Таблица 3*. Сопутствующие заболевания у лиц, проживающих в социальных домах, *n*=936**

***Table 3*. Concomitant diseases in people living in social housing, *n*=936**

Нозология		Всего	ЛТИ+	ЛТИ-	ОШ (95% ДИ)
Сахарный диабет	есть	87	12	75	1,08 (0,57-2,06)
	нет	849	109	736	
ХОБЛ	есть	129	20	109	1,28 (0,76-2,16)
	нет	807	101	706	
Вирусные гепатиты	есть	52	7	45	1,05 (0,46-2,39)
	нет	884	114	770	
Патология ЖКТ	есть	75	10	65	1,03 (0,52-2,08)
	нет	861	111	750	
Онкология	есть	38	6	32	1,27 (0,52-3,12)
	нет	898	115	783	
Аутоиммунные заболевания	есть	21	3	18	1,10 (0,32-3,8)
	нет	915	119	788	

заболеваний, патогенетически не связанных между собой (мультиморбидных) (табл. 3).

Как следует из табл. 3, наличие сопутствующего заболевания не является фактором риска инфицирования МБТ у лиц с психической патологией, $p>0,05$.

Заключение

Проживающие в социальных домах лица относятся к группе повышенного риска распространения ЛТИ. Лица мужского пола с психическими заболеваниями чаще имеют ЛТИ, чем женщины с психическими заболеваниями, $p<0,05$. Вероятность наличия ЛТИ возрастает с увеличением длительности психического заболевания, $p<0,05$. ЛТИ встречается значимо чаще у лиц с умственной отсталостью, чем с шизофренией или органической патологией. Сопутствующая патология (сахарный диабет, ХОБЛ, вирусные гепатиты, патология ЖКТ, онкология, аутоиммунные заболевания) не являются факторами риска ЛТИ у лиц, проживающих в социальных домах.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Туктарова Л.М., Г. С. Оганезова, Н. В. Мусаткина, Н. В. Литвинова Скрининг туберкулезной инфекции в группах риска у взрослого населения города Москвы // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 13-21. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21
2. Морозова Т. И. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска взрослого населения Саратовской области // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 92-100. https://doi.org/10.21518/ms2023-054
3. Приказ Департамента Здравоохранения г. Москвы № 308 от 17.04.2015 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу» URL: https://garant.ru [Дата обращения 15.09.2024]
4. Aghanwa H.S., Gregory E. Erhabor, Demographic/socioeconomic factors in mental disorders associated with tuberculosis in southwest Nigeria // Journal of Psychosomatic Research. – 1998. – Vol. 45, № 4. – P.353-360. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00006-3
5. Dorken E., Grzybowski S., Edward A. A. Significance of the Tuberculin Test in the Elderly // Chest. –1987. – Vol. 92, № 2. – P. 237-240. https://doi.org/10.1378/chest.92.2.2
6. Hayward S.E., Deal A., Rustage K., et al. The relationship between mental health and risk of active tuberculosis: a systematic review-2021 // MJ Open. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. e048945. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048945
7. Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review // Psychological Bulletin. –1993. – Vol. 113, № 3. – P. 472-486. https://doi.org/10.1037/0033-2909.113.3.472
8. Johnston R.N., Ritchie R.T., Murray I.H. Declining tuberculin sensitivity with advancing age // Br Med J. –1963. – Vol. 2, № 5359. – P. 720 – 724. https://doi.org/10.1136/bmj.2.5359.720

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Slogotskaya L.V., Tuktarova L.M., Oganezova G.S., Musatkina N.V., Litvinova N.V. Screening for tuberculosis infection in risk groups in the adult population of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-13-21
2. Morozova T.I. Latent for tuberculosis infection in risk groups in adult population Saratov Region. *Meditsinsky Soviet*, 2023, vol. 17, no. 4, pp. 92-100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-054
3. Edict no. 308 by Moscow Health Department dated April 17, 2015 On Use of Skin Test with Tuberculous Recombinant Allergen in Standard Dilution in Public Medical Units of the City of Moscow when Examining Risk Groups for Tuberculosis. (In Russ.) Available: https://garant.ru Accessed September 15, 2024
4. Aghanwa H.S., Gregory E. Erhabor, Demographic/socioeconomic factors in mental disorders associated with tuberculosis in southwest Nigeria. *Journal of Psychosomatic Research*, 1998, vol. 45, no. 4, pp. 353-360. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00006-3
5. Dorken E., Grzybowski S., Edward A.A. Significance of the tuberculin test in the elderly. *Chest*, 1987, vol. 92, no. 2, pp. 237-240. https://doi.org/10.1378/chest.92.2.2
6. Hayward S.E., Deal A., Rustage K. et al. The relationship between mental health and risk of active tuberculosis: a systematic review-2021. *MJ Open*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. e048945. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048945
7. Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin*, 1993, vol. 113, no. 3, pp. 472-486. https://doi.org/10.1037/0033-2909.113.3.472
8. Johnston R.N., Ritchie R.T., Murray I.H. Declining tuberculin sensitivity with advancing age. *Br. Med J.*, 1963, vol. 2, no. 5359, pp. 720–724. https://doi.org/10.1136/bmj.2.5359.720

9. Kuo S.C., Chen Y.T., Li S.Y., Lee Y.T., Yang A.C., Chen T.L., et al. Incidence and outcome of newly-diagnosed tuberculosis in schizophrenics: a 12-year, nationwide, retrospective longitudinal study // BMC Infect Dis. – 2013. – № 13. – P. 351. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-13-351

10. Meng-Rui Lee, Ya-Ping Huang, Yu-Ting Kuo, Chen-Hao Luo, Yun-Ju Shih, Chin-Chung Shu, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis // Clinical Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 64, № 6. – P. 719-727. https://doi.org/ 10.1093/cid/ciw836

11. Sikjær M.G., Løkke A., Hilberg O. The influence of psychiatric disorders on the course of lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis // RespirMed. – 2018. – № 135. – P. 35-41. https://doi.org/ 10.1016/j.rmed.2017.12.012

12. Steiner J., Jacobs R., Panteli B., et al. Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2010. – № 260. – P. 509-518. https://doi.org/10.1007/s00406-010-0098-x

13. Theron G., Peter J., Zijenah L., Chanda D., Mangu C., Clowes P., et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study // BMC Infect Dis. – 2015. – № 15. – P. 253. https://doi.org/ 10.1186/s12879-015-0964-2

9. Kuo S.C., Chen Y.T., Li S.Y., Lee Y.T., Yang A.C., Chen T.L. et al. Incidence and outcome of newly-diagnosed tuberculosis in schizophrenics: a 12-year, nationwide, retrospective longitudinal study. *BMC Infect Dis.*, 2013, no. 13, pp. 351. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-13-351

10. Meng-Rui Lee, Ya-Ping Huang, Yu-Ting Kuo, Chen-Hao Luo, Yun-Ju Shih, Chin-Chung Shu et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis. *Clinical Infection Diseases*, 2017, vol. 64, no. 6, pp. 719-727. https://doi.org/ 10.1093/cid/ciw836

11. Sikjær M.G., Løkke A., Hilberg O. The influence of psychiatric disorders on the course of lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis. *Respir Med.*, 2018, no. 135, pp. 35-41. https://doi.org/ 10.1016/j.rmed.2017.12.012

12. Steiner J., Jacobs R., Panteli B. et al. Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2010, no. 260, pp. 509-518. https://doi.org/10.1007/s00406-010-0098-x

13. Theron G., Peter J., Zijenah L., Chanda D., Mangu C., Clowes P. et al. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study. *BMC Infect Dis.*, 2015, no. 15, pp. 253. https://doi.org/ 10.1186/s12879-015-0964-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Халафова Эльвира Теймуровна
Исполняющая обязанности заместителя заведующей по медицинской части филиала по ВАО и СВАО
E-mail: orudzhova.elvira@bk.ru
https://orcid.org/0009-0007-8355-3581

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Богородская Елена Михайловна
Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4552-5022

Поступила 08.05.2024

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

Elvira T. Khalafova
Acting Deputy Head for Medical Activities of the Branch of Eastern and North-Eastern Administrative Districts
Email: orudzhova.elvira@bk.ru
https://orcid.org/0009-0007-8355-3581

Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
2/1 Build. 1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993

Elena M. Bogorodskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4552-5022

Submitted as of 08.05.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24.-002.5:575.21
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-12-20

Выявление нетуберкулезных микобактерий и лечение микобактериозов в Архангельской области в 2010–2020 гг.

П.И. ЕЛИСЕЕВ[1,2], Т.И. ГУРЬЕВА[2,3], Е.И. НИКИШОВА[2], Е.С. ХИМОВА[2,3], А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ[2,4]

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

[2] **ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ**

[3] **ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ**

[4] **ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка показателей выявляемости нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) и заболеваемости микобактериозами, а также результатов лечения микобактериозов в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.

Материалы и методы. Все пациенты, у которых микобактерии были выявлены при микроскопии и/или посевах на питательные среды с отрицательным результатом на *M. tuberculosis,* были обследованы на НТМБ. Пациентам с НТМБ, у которых были две положительные культуры и/или клинические данные, указывающие на заболевание, назначали лечение микобактериоза.

Результаты. В Архангельской области с 2010 по 2020 гг. НТМБ были обнаружены у 138 человек, средний показатель составил 1,09 случая на 100 тыс. населения. В большинстве случаев (56/138; 40%) регистрировались микобактерии, принадлежащие к комплексу *M. avium* (*M. avium* и *M. Intracellulare*) (МАК). У 19/138 (14%) человек вид НТМБ определить не удалось. Диагноз «микобактериоз» был зарегистрирован у 67/138 (49%) человек, средний показатель – 0,53 случая на 100 тыс. населения. В 45/67 (67%) случаях заболевание было вызвано МАК. У 71/138 (51%) пациента с НТМБ диагноз микобактериоз не был зарегистрирован. Лечение было начато у 60/67 (90%) больных микобактериозом, у 58/60 (97%) схема содержала кларитромицин. Результаты: лечение завершено у 37 (62%) пациентов, прервано – у 10 (16%), отмена лечения по медицинским показаниям – у 5 (8%), умер от микобактериоза – 1 (2%), умерли от других причин – 4 (7%), выбыли – 2 (3%), неэффективное лечение – 1 (2%).

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, *mycobacteria*, Архангельская область

Для цитирования: Елисеев П.И., Гурьева Т.И., Никишова Е.И., Химова Е.С., Марьяндышев А.О. Выявление нетуберкулезных микобактерий и лечение микобактериозов в Архангельской области в 2010–2020 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 12–20. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-12-20

Detection of Non-Tuberculous Mycobacteria and Treatment of Mycobacteriosis in Arkhangelsk Oblast in 2010–2020

P.I. ELISEEV[1,2], T.I. GURIEVA[2,3], E.I. NIKISHOVA[2], E.S. KHIMOVA[2,3], A.O. MARYANDYSHEV[2,4]

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

[2] **Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia**

[3] **Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia**

[4] **Northern (Arctic) Federal University Named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess detection rates of non-tuberculous mycobacteria (NTM), incidence of mycobacteriosis, and results of mycobacteriosis treatment in Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020.

Subjects and Methods. All patients in whom mycobacteria were detected by microscopy and/or culture with a negative result for *M. tuberculosis* were examined for NTM. Patients with NTM who had two positive cultures and/or clinical findings suggestive of the disease received treatment of mycobacteriosis.

Results. In Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020, NTM were detected in 138 people, with an average rate of 1.09 cases per 100,000 population. Mycobacteria belonging to the *M. avium* complex (*M. avium and M. intralcelulare*) (MAC) were reported in the majority of cases (56/138; 40%). In 19/138 (14%) patients, the type of NTM could not be determined. The diagnosis of mycobacteriosis was registered in 67/138 (49%) people, with an average rate of 0.53 cases per 100,000 population. In 45/67 (67%) cases, the disease was caused by MAC. In 71/138 (51%) patients with NTM, no mycobacteriosis was diagnosed. Treatment was started in 60/67 (90%)

patients with mycobacteriosis, and in 58/60 (97%) the regimen contained clarithromycin. Results were as follows: treatment was completed in 37 (62%) patients, 10 (16%) patients were defaulters, treatment was canceled for medical reasons in 5 (8%) cases, 1 (2%) patient died of mycobacteriosis, 4 (7%) patients died of other causes, 2 (3%) patients were transferred out, and treatment failed in 1 (2%) patient.

Key words: mycobacteriosis, non-tuberculous mycobacteria, *mycobacteria*, Arkhangelsk region

For citation: Eliseev P.I., Guryeva T.I., Nikishova E.I., Khimova E.S., Maryandyshev A.O. Detection of non-tuberculous mycobacteria and treatment of mycobacteriosis in Arkhangelsk Oblast in 2010–2020. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 12–20. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-12-20

Для корреспонденции:
Елисеев Платон Иванович
E-mail: pediatrics@yandex.ru

Correspondence:
Platon I. Eliseev
Email: pediatrics@yandex.ru

Введение

В странах, где заболеваемость туберкулезом (ТБ) ниже, чем в Российской Федерации, повышается интерес к нетуберкулезным микобактериям (НТМБ) и к вызванным ими заболеваниям – микобактериозам. Отмечается повышение заболеваемости микобактериозами (МБ) во всем мире [8], в некоторых странах оно превышает число заболевших ТБ [18]. В Российской Федерации остаются высокими показатели заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции [10], одного из основных факторов риска развития МБ [18]. Как правило, при обнаружении в диагностическом материале пациента с патологией легких кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом микроскопии в большинстве случаев регистрируется ТБ и назначается соответствующее лечение. При этом НТМБ, вызывающие заболевания легких, также могут быть обнаружены методом микроскопии и посева диагностического материала. По данным авторов, в 30% случаев микобактериозов отмечается образование полостей в легких [2], и при обнаружении КУМ в клиническом материале нередко приводит к ошибочному диагнозу ТБ [14].

Заболеваемость МБ в мире варьирует в разных странах, что обусловлено наличием факторов риска развития заболевания, а также диагностическими возможностями медицинской службы. Случаи микобактериозов, как правило, не подлежат обязательной регистрации и отчетности, что приводит к сложностям в достоверной оценке их распространенности [15]. В публикациях приводятся результаты видовой идентификации НТМБ, абсолютные данные по количеству больных МБ, долей выделенных культур НТМБ среди всех культур, а также доля НТМБ среди всех лиц, у которых были обнаружены микобактерии, в том числе МБТ [5]. На сегодняшний день в Российской Федерации обнаружение и идентификация различных видов НТМБ осуществляется в лабораториях противотуберкулезной службы [14]. Лечение МБ проводится комбинацией препаратов в течение длительного периода – 12 месяцев и более, что может сопровождаться нежелательными реакциями на препараты [15]. Стандартных схем лечения для всех видов НТМБ не существует, что создает высокий риск неблагоприятных результатов лечения.

Цель исследования

Оценка показателей выявляемости НТМБ и заболеваемости микобактериозами, а также результатов лечения микобактериозов в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.

Материалы и методы

С 2010 по 2020 гг. в Архангельской области всем больным с подозрением на ТБ легких выполнялись исследования мокроты: двукратные методом микроскопии, 1 посев на жидкие (BACTEC MGIT) и 1 посев на плотные (среда Левенштейна-Йенсена) питательные среды для выявления микобактерий. При обнаружении микобактерий микроскопическим методом выполнялся молекулярно-генетический метод (МГМ) (Genotype MTBDR*plus* или GeneXpert) для идентификации *M. tuberculosis* (МБТ). При отрицательном результате МГМ на МБТ выполнялась дальнейшая идентификация микобактерий из культур с питательных сред методами Genotype Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия). В соответствии с рекомендациями при обнаружении НТМБ в двух и более образцах и/или при наличии клинико-рентгенологической картины микобактериоза регистрировался случай микобактериоза и назначалось соответствующее лечение. Пациенты с микобактериозом находились под наблюдением фтизиатров. Положительная клинико-рентгенологическая динамика в сочетании с отрицательными результатами культурального исследования (не менее двух последовательных отрицательных результатов ежемесячных посевов в конце 9-12 месяцев лечения) были основными критериями эффективности лечения микобактериоза. Неэффективный курс химиотерапии регистрировался у пациентов с положительным посевом во время и в конце лечения. Прерванное

лечение регистрировалось при отказе от химиотерапии на два и более месяцев. Летальный исход регистрировался в случае смерти от любых причин в процессе лечения. Микобактериоз не регистрировался в случаях однократного обнаружения НТМБ и/или при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений МБ.

Заболеваемость МБ рассчитывалась как число впервые выявленных случаев за год на 100 тыс. населения. Лабораторное обнаружение НТМБ рассчитывалось как число впервые выявленных случаев обнаружения НТМБ (независимо от регистрации случая микобактериоза) за год на 100 тыс. населения.

Все лица, прошедшие тестирование на НТМБ, были идентифицированы в региональном регистре туберкулеза и лабораторных журналах с информацией о заболевании НТМБ, лечении и исходах. Дополнительно фиксируемыми данными были возраст; пол; ВИЧ-статус; результаты микроскопии и посева; МГМ на ТБ и НТМБ; виды НТМБ; количество образцов, положительных на НТМБ.

Статистический анализ проводился в электронных таблицах Excel. Для определения типа распределения данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Для возраста было рассчитано среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD). Для сравнения возраста в группах использовался критерий Стьюдента, Хи-квадрат использовался для сравнения числа ВИЧ положительных пациентов в разных группах.

Результаты

Средняя численность населения Архангельской области с 2010 по 2020 гг. составила 1150404 человек (табл. 1). За 11 лет ТБ был зарегистрирован у 5164 человек (впервые выявлен у 4270 человек, рецидив – у 894), из них – 68% мужчины, 32% женщины. Сочетание с ВИЧ-инфекцией было у 235/5164 (4,6%) человек. Средний возраст (M± SD) больных ТБ составил 41,3± 14,2 года. Микобактерии были обнаружены методами микроскопии и посева мокроты у 3036 человек, из них НТМБ выявлены у 138/3036 (4,5%) человек – у 83/138 (60%) мужчин и у 55/138 (40%) женщин (табл. 1). Микроскопия мокроты была положительной у 72/138 (52%) человек. Средний возраст всех лиц с НТМБ составил 53 ±18,2 года. ВИЧ-инфекция была выявлена у 11/138 (8%) человек. Средний показатель лабораторного обнаружения за весь период наблюдения составил 1,09 случая на 100 тыс. населения. Видовое распределение выявленных НТМБ у 138 человек представлено на рис. 1. В большинстве случаев (56/138; 40%) регистрировались микобактерии, принадлежащие к комплексу *M. avium* (*M. avium* и *M. Intracellulare*) (МАК). У 19/138 (14%) человек вид НТМБ определить не удалось. В таких случаях для определения вида возбудителя, вероятно, были бы эффективны методы масс-спектрометрии и секвенирования [7].

Таблица 1. **Показатели лабораторного обнаружения НТМБ и заболеваемости микобактериозами в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.**

Table 1. **NTM laboratory detection rates and incidence of mycobacteriosis in Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020**

Год	Численность населения	Число случаев лабораторного обнаружения НТМБ	Число случаев микобактериоза	Число случаев лабораторного обнаружения НТМБ на 100 тыс. населения	Число случаев микобактериоза на 100 тыс. населения
2010	1254449	12	5	0,96	0,40
2011	1224880	7	3	0,57	0,24
2012	1171096	10	4	0,85	0,34
2013	1159506	14	9	1,21	0,78
2014	1148760	15	4	1,31	0,35
2015	1139950	12	6	1,05	0,53
2016	1130240	10	4	0,88	0,35
2017	1121813	12	5	1,07	0,45
2018	1111031	16	10	1,44	0,90
2019	1100290	18	8	1,64	0,73
2020	1092424	12	9	1,10	0,82
Всего		138	67	1,09	0,53

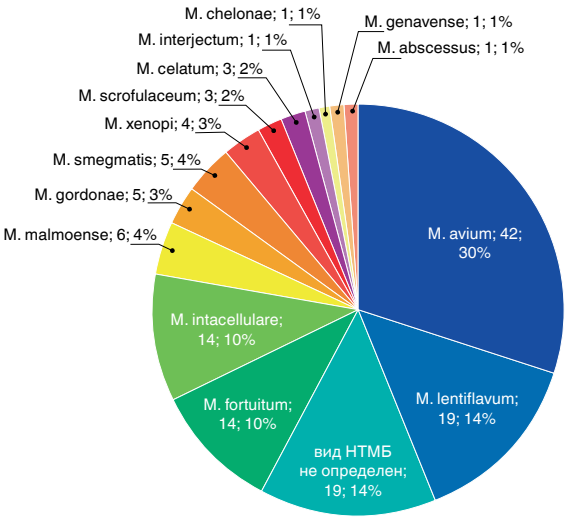


Рис. 1. *Виды НТМБ, обнаруженные в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.*

Fig. 1. *NTM species detected in Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020*

Диагноз «микобактериоз» был зарегистрирован у 67 человек, из них – у 37 (56%) мужчин и 30 (44%) женщин. Средний возраст лиц с микобактериозом составил 60± 16 лет. Микроскопия мокроты была положительной в 49/67 (73%) случаях. Показатель заболеваемости микобактериозами составил в среднем 0,53 случая на 100 тыс. населения за весь период наблюдения. Среди 67 случаев микобактериоза у 45

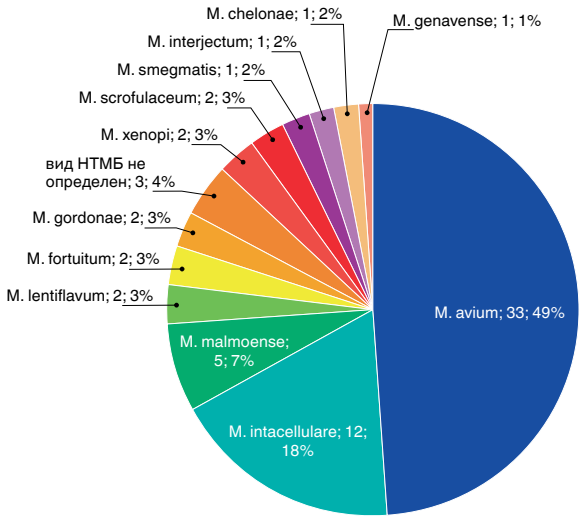


Рис. 2. *Виды НТМБ при регистрации микобактериоза в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.*

Fig. 2. *Reported NTM species when mycobacteriosis was registered in Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020*

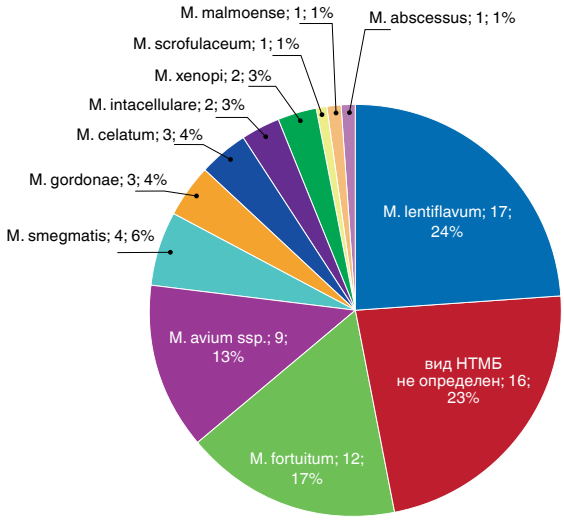


Рис. 3. *Виды НТМБ без регистрации микобактериоза в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.*

Fig. 3. *Reported NTM species when no mycobacteriosis was registered in Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020*

(67%) пациентов заболевание было вызвано МАК (рис. 2). ВИЧ-инфекция была выявлена у 8/67 (12%) человек с микобактериозом: у 5/8 больных – *M. avium,* у 1/8 – *M. smegmatis*, у 1/8 – *M. xenopi*, у 1/8 – *M. malmoence*. ВИЧ-инфекция в Архангельской области в 2010-2020 гг. встречалась чаще (p<0,05) у больных микобактериозом (12%), чем у больных ТБ (4,6%)

У 21/67 (31%) больного с МБ были обнаружены НТМБ в одном образце мокроты, у 46/67 (69%) – в двух и более образцах мокроты. У 5/67 больных с микобактериозом дополнительно была обнаружена ДНК МБТ, в 4 случаях был зарегистрировано сочетание ТБ и микобактериоза. НТМБ у данных больных обнаруживались более чем в двух разных биологических материалах, при этом у всех пациентов сначала была выявлена ДНК МБТ, а затем с интервалом от 1 месяца до 1 года на фоне лечения ТБ была выявлена ДНК НТМБ. У всех 5 пациентов был ВИЧ-отрицательный статус.

У 71 пациента с НТМБ (46 мужчин, 25 женщин) диагноз микобактериоз не был зарегистрирован. Средний возраст лиц с НТМБ без микобактериоза составил 46± 17лет. Микроскопия мокроты была положительной у 23/71 (32%) человек. Данный показатель был ниже (p<0,05), чем у больных микобактериозом (73%). У 3/71 (4%) человек была выявлена ВИЧ-инфекция (однократно были обнаружены *M. lentiflavum* у 2 пациентов, *M. avium* – у 1 пациента). Не было установлено статистически значимой разницы встречаемости ВИЧ-инфекции среди лиц, выделяющих НТМБ при заболевании микобактериозом, и без него. У людей с НТМБ без микобактериоза НТМБ обнаруживались однократно, за исключением 4 пациентов с двукратным положительным анализом (2 случая – *M. fortuitum*, 1 случай – *M. lentiflafum*, 1 случай – вид НТМБ не определен). У пациентов без микобактериоза часто отмечались *M. lentiflavum* (17/71 (24%)) и *M. fortuitum* (12/71 (17%)) случаев, которые ассоциируются с контаминацией, а также микобактерии, у которых вид определить не удалось. В целом, при обнаружении *M. lentiflavum* и *M. Fortuitum*, в подавляющем большинстве случаев (89% и 86% соответственно) микобактериоз не регистрировался (Рис. 3). Обнаружение НТМБ расценивалось как результат контаминации или колонизации. У 46/71 человек из данной группы, включая 1 человека с ВИЧ-инфекцией, у которого однократно были обнаружены *M. avium*, был зарегистрирован ТБ, из них у 34/46 была обнаружена ДНК МБТ. У 43/46 больных НТМБ были обнаружены однократно на фоне лечения ТБ, у 3 больных выявлены 2 случая *M. fortuitum* и 1 случай – вид НТМБ не определен, НТМБ были обнаружены в двух образцах мокроты. У 25/71 человек не были зарегистрированы ни туберкулез, ни микобактериоз, при этом у всех отмечалось однократное обнаружение НТМБ, за исключением 1 пациента с *M. Lentiflavum*, у которого НТМБ были обнаружены в двух образцах, собранных с интервалом в один день.

Лечение было начато у 60/67 (90%) больных микобактериозом. Умерли от микобактериоза до начала лечения 7/67 (10%) больных. Ввиду отсутствия тестов лекарственной чувствительности НТМБ в Архангельской области лечение назначалось эмпирически. В 58/60 случаев микобактериозов назначалась схема лечения, содержащая кларитромицин. Схемы и результаты лечения представлены в табл. 2.

Результаты лечения 60 больных с диагнозом «микобактериоз»: лечение завершено в 37 (62%) случаях; прерванное лечение – 10 (16%); отмена лечения по медицинским показаниям – 5 (8%); умерли от микобактериоза – 1 (2%); умерли от других причин – 4 (7%); выбыли – 2 (3%); неэффективное лечение – 1 (2%).

Таблица 2. **Схемы химиотерапии и результаты лечения больных микобактериозом в Архангельской области с 2010 по 2020 гг.**

Table 2. **Chemotherapy regimens and treatment results in mycobacteriosis patients in Arkhangelsk Oblast from 2010 to 2020**

№	Вид НТМБ	Режим химиотерапии	Результат лечения
1	*M. avium*	REClr*	Прерванное лечение по мед. показаниям
2	*M. intracellulare*	KmZRMfxPtoPasCs/RZMfxPtoPasCs	Лечение завершено
3	*M. intracellulare*	REClr	Лечение завершено
4	*M. intracellulare*	REClr	Лечение завершено
5	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
6	*M. avium*	HREZClr	Умер от микобактериоза до начала лечения
7	*M. fortuitum*	AmClrLfx	Лечение завершено
8	*M. avium*	KmMfxPtoClr	Прерванное лечение
9	*M. avium*	REClrKm	Лечение завершено
10	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
11	*M. chelonae*	ZMfxPtoPasClrAm	Лечение завершено
12	*M. intracellulare*	REClr	Лечение завершено
13	*M. avium*	ClrHR	Лечение завершено
14	*M. intracellulare*	HREZClr амоксиклав, имипинем	Лечение завершено
15	*M. avium*	KmREClr	Прерванное лечение
16	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
17	*M. intracellulare*	REClr	Выбыл
18	*M. intracellulare*	REClr	Лечение завершено
19	*M. avium*	AmRClrE	Лечение завершено
20	*M. avium*	ClrMfxAmPasCs	Лечение завершено
21	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
22	*M. lentiflavum*	AmRbClrMfx/RbClrMfx	Лечение завершено
23	*M. avium*	RbEClr	Лечение завершено
24	*M. avium*	RbEClr	Лечение завершено
25	*M. malsoense*	REClr	Лечение завершено
26	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
27	*M. intracellulare*	RLfxCm	Лечение завершено
28	*M. avium*	–	Умер от микобактериоза до начала лечения
29	*M. avium*	–	Умер от микобактериоза до начала лечения
30	*M. genavense*	ClrRELfx	Лечение завершено
31	*M. intracellulare*	REClr	Лечение завершено
32	*M. avium*	–	Умер до начала лечения от сочетания микобактериоза и ИБС
33	*M. malsoense*	RELfxClr	Лечение завершено
34	*M. avium*	RClrLfx	Неэффективный курс лечения
35	*M. avium*	REClr	Прерванное лечение по мед. показаниям
36	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
37	*M. interjectum*	–	Умер от микобактериоза до начала лечения
38	*M. intracellulare*	REClr	Прерванное лечение по мед. показаниям
39	*M. gordonae*	HRELfxClr	Смерть от других причин
40	*M. avium*	RClrLfx	Лечение завершено
41	*M. lentiflavum*	REClr	Прерванное лечение
42	*M. avium*	REClr	Прерванное лечение по мед. показаниям
43	*M. avium*	REClrLfx	Лечение завершено
44	*M. gordonae*	REClr	Лечение завершено
45	*M. malsoense*	–	Умер от микобактериоза до начала лечения
46	*Mycobacterium spec.*	REClr	Умер от микобактериоза

Продолжение таб. 2

Table 2. Continued

№	Вид НТМБ	Режим химиотерапии	Результат лечения
47	*M. avium*	REClr	Лечение завершено
48	*Mycobacterium spec.*	REClr	Лечение завершено
49	*Mycobacterium spec.*	EZCmLfxCsPto/EZLfxCs PtoRClr	Лечение завершено
50	*M. scrofulaceum*	REClr	Лечение завершено
51	*M. intracellulare*	REClr	Прерванное лечение
52	*M. avium*	REClr	Прерванное лечение
53	*M. scrofulaceum*	REClr	Прерванное лечение
54	*M. avium*	–	Умер от микобактериоза до начала лечения
55	*M. avium*	ClrRbE	Умер от ВИЧ-инфекции
56	*M. avium*	AmClrLfx	Лечение завершено
57	*M. xenopi*	EMfx азитромицин	Прерванное лечение
58	*M. malsoense*	REClr	Умер от ВИЧ-инфекции
59	*M. intracellulare*	REClr	Прерванное лечение по мед. показаниям
60	*M. xenopi*	REClr	Лечение завершено
61	*M. smegmatis*	LfxEClr	Выбыл
62	*M. fortuitum*	REClr	Прерванное лечение
63	*M. avium*	AmEClr	Прерванное лечение
64	*M. malsoense*	REClr	Лечение завершено
65	*M. avium*	CmLfxEClr	Умер от других заболеваний
66	*M. avium*	EClrLfx	Лечение завершено
67	*M. avium*	REClr	Прерванное лечение

Сокращения: R – рифампицин, Clr – кларитромицин, E – этамбутол, H – изониазид, Z – пиразинамид, Lfx – левофлоксацин, Am – амикацин, Cm – каприомицин, Mfx – моксифлоксацин, Rb – рифабутин, Km – канамицин, Pto – протионамид, Pas – ПАСК, Cs – циклосерин.

Abbreviations: R – rifampicin, Clr – clarithromycin, E – ethambutol, H – isoniazid, Z – pyrazinamide, Lfx – levofloxacin, Am – amikacin, Cm – capriomycin, Mfx – moxifloxacin, Rb – rifabutin, Km – kanamycin, Pto – prothionamide, Pas – PAS, Cs – cycloserine.

Заключение

На сегодняшний день накоплено достаточно информации по НТМБ и микобактериозам, в том числе в Российской Федерации [4, 6, 16], а также разработаны рекомендации и алгоритмы по диагностике и лечению микобактериозов [3, 5, 17].

Видовая принадлежность микобактерий проводится в Архангельской области с 2010 г., что позволяет дифференцировать НТМБ и МБТ. За весь период наблюдения с 2010 по 2020 гг. НТМБ были обнаружены у 138 человек (1,09 на 100 тыс. населения), что составило 4,5% от всех случаев выявления микобактерий и сопоставимо с результатами исследований, проведенных в других регионах. По данным авторов, доля НТМБ в Москве с 2006 по 2015 гг. увеличилась с 2,5 до 10,6% от всех выделенных культур микобактерий [8]. В Оренбургской области сообщалось о 119 пациентах с НТМБ, зарегистрированных с 2011 по 2019 гг., что составило 1,2% среди больных ТБ [9]. В республике Марий Эл сообщается об обнаружении НТМБ у 65 человек в 2015-2016 гг., при этом диагноз микобактериоз был зарегистрирован у 22 человек, а доля культур НТМБ составила 3% от всех культур микобактерий в регионе [11].

Ежегодно в Архангельской области выявлялось 10 и более человек с НТМБ, за исключением 2011 г. (выявлены у 7). Микобактериоз был зарегистрирован у 67/138 (49%) лиц с обнаружением НТМБ (0,53 на 100 тыс. населения). Эффективность лечения составила 37/60 (62%) за весь период наблюдения, при этом 7/67 (10%) больных умерли от микобактериоза до начала лечения. По данным литературы, эффективное лечение пациентов с НТМБ, в частности *M. avium*, составляло более 60% [19]. Данные по результатам лечения когорт пациентов с НТМБ в Российской Федерации на момент подготовки статьи нами обнаружены не были.

Как правило, основными возбудителями микобактериозов являются представители МАК [20] при этом в регионах Российской Федерации НТМБ, принадлежащие к МАК, могут составлять более половины всех НТМБ [12, 13]. В нашем исследовании также чаще всего (56/138; 40%) обнаруживались микобактерии, принадлежащие к МАК – *M. avium* (42/138; 30%) и *M. intracellulare* (14/138; 10%). Обращает на себя внимание высокая частота обнару-

жения *M. lentiflavum* (19/138; 14%) и *M. fortuitum* (14/138; 10%), что может говорить о возможной контаминации и колонизации. Исследование, проведенное в республике Коми, также показало высокий процент *M. lentiflavum* [12, 13], а результаты, полученные в регионах Сибири, говорят о высокой доле *M. fortuitum* [1].

В нашем исследовании у 39/138 (28%) человек была обнаружена как ДНК МБТ, так и ДНК НТМБ. В исследованиях других авторов также сообщается об одновременном обнаружении в клиническом материале как МБТ, так и НТМБ [15]. Лабораторное обнаружение НТМБ не всегда указывает на заболевание, а может быть следствием колонизации или контаминации образца. Так, например, в странах Северной Америки НТМБ ежегодно обнаруживаются с частотой 6-22 на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость НТМБ составляет 5-10/100 тыс. [20]. Таким образом, может представлять интерес расчет показателей и представление данных как о лабораторном обнаружении НТМБ, так и о регистрации случаев заболевания. В нашем исследовании у 71/138 (51%) пациента с НТМБ (46 мужчин, 25 женщин) диагноз микобактериоз не был зарегистрирован. Высокий процент НТМБ (19/138; 14%), у которых не был определен вид, требует внедрения секвенирования и методов масс-спектрометрии.

В данном исследовании мы впервые рассчитали показатели как выявляемости НТМБ, так и заболеваемости микобактериозами в Архангельской области. Результаты лечения за весь период наблюдения говорят о низком уровне эффективности химиотерапии, а также высокой смертности от микобактериозов до начала лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Альховик О.И., Мешков И.О., Петренко Т.И., Евдокимова Л.С. Выявление нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 5-11. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11
2. Амансахедов Р.Б., Дмитриева Л.И., Смирнова Т.Г., Егорова А.Д., Эргешов А.Э. Рентгеносемиотика различных форм нетуберкулезных микобактериозов легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2022. – Т. 103, № 1-3. – С. 30-37. https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-30-37
3. Жестков А.В., Лямин А.В., Исматуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В. Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 66-91. https://doi.org/10.36488/cmac.2021.1.66-91
4. Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 276-282.
5. Клинические рекомендации Микобактериозы органов дыхания. Министерство здравоохранения Российской федерации. 2022 URL: www.spulmo.ru [Дата обращения: 20.09.2024]
6. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. Департамент здравоохранения г. Москвы, Московский гор. науч.-практический центр борьбы с туберкулезом. – Москва: МНПЦБТ, 2008. – 254 с.
7. Лямин А.В., Исматуллин Д.Д., Жестков А.В., Ковалев А.М., Барышникова Л.А., Неняйкин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала // Инфекция и иммунитет. – 2017. –Т. 7, № 3. – С. 285-291. https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-3-285-291
8. Макарова М. В., Гунтупова Л. Д. Нетуберкулезные микобактерии // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 97-102. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102
9. Межебовский В.Р., Шмакова Е.В., Межебовский А.В., Пашкова Н.А., Тен М.Б., Лабутин И.В., Федосеев В.Ю. Распространенность нетуберкулезных микобактерий среди населения Оренбургской области // Оренбургский медицинский вестник. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 55-57.
10. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15-24. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24

REFERENCES

1. Alkhovik O.I., Meshkov I.O., Petrenko T.I., Evdokimova L.S. Identification of non-tuberculous mycobacteria circulating in different regions of Siberia and analysis of their drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 5-11. (In Russ.)https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11
2. Amansakhedov R.B., Dmitrieva L.I., Smirnova T.G., Egorova A.D., Ergeshov A.E. Radiological semiotics of different types of nontuberculous pulmonary mycobacterioses. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2022, vol. 103, no. 1-3, pp. 30-37. (In Russ.) https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-30-37
3. Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Martinovich A.A., Khaykina E.V. Review of the international clinical practice guidelines for the treatment of lung infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 66-91. (In Russ.) https://doi.org/10.36488/cmac.2021.1.66-91
4. Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulabukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacterioses: the current state of the problem. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, vol. 19, no. 4, pp. 276-282. (In Russ.)
5. *Klinicheskie rekomendatsii. Mikobakteriozy organov dykhaniya.* [Guidelines on respiratory mycobacteriosis]. The Russian Ministry of Health. 2022 Available: www.Spulmo.ru Accessed September 20, 2024
6. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. *Netuberkulyoznye mikobakterii.* [Non-tuberculous mycobacteria]. Moscow Government Department of Health, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, MNPTsBT Publ., 2008, 254 p.
7. Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenyaykin S.S. The comparative analysis of methods for identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens. *Infektsiya I Immunitet*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 285-291. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-3-285-291
8. Makarova M.V., Guntupova L.D. Non-tuberculous mycobacteria. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 97-102. (In Russ.) https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102
9. Mezhebovskiy V.R., Shmakova E.V., Mezhebovskiy A.V., Pashkova N.A., Ten M.B., Labutin I.V., Fedoseev V.Yu. Prevalence of non-tuberculous mycobacteria among the Orenburg region population. *Orenburgskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 55-57. (In Russ.)
10. Nechaeva O.B. HIV situation in Russia at the beginning of implementation of State Strategy Aimed to Combat the Spread of HIV Infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 5, pp. 15-24. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24

11. Петрова Л. В., Мельникова Е. И., Соловьев Ю. А., Ларионова Е. Е., Севастьянова Э. В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 41-46. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-41-46

12. Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54-59. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59

13. Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А., Соловьева Н. С., Куликова О. Н., Нарвская О. В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 16-22. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22

14. Фазылов В.Х., Петров И.В., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Амирова Т.Х. Проблемы лабораторной диагностики и идентификации видов микобактерий // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 118-126. https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126

15. Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н., Ковалевская М.Н., Саргсян А.П. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами // Пульмонология. –2022. – Т. 32, № 1. – С. 95-102. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102

16. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 9. – С. 39-43.

17. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J. Jr., Andrejak C., et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2000535. https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020

18. Griffith D. E. Nontuberculous Mycobacterial Disease: An Introduction and Historical Perspective. In book Respiratory Medicine. P. 1–14. Berlin: Springer, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93473-0_1

19. Kwak N., Park J., Kim E., Lee C.H., Han S.K., Yim J.J. Treatment Outcomes of Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Clin Infect Dis. – 2017. – Vol.65, № 7. – P. 1077-1084. https://doi.org/10.1093/cid/cix517

20. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin Chest Med. – 2015. – Vol.36, № 1. – P. 13-34. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002

11. Petrova L.V., Melnikova E.I., Solovyov Yu.A., Larionova E.E., Sevastyanova E.V. Detection of non-tuberculous mycobacteria in Mari El Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 41-46. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-41-46

12. Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 54-59. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59

13. Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A., Solovyova N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North Western Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 16-22. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22

14. Fazylov V.Kh., Petrov I.V., Petrova L.V., Petrova F.S., Amirova T.Kh. Problems of laboratory diagnostics and identification of mycobacterium species. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 118-126. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126

15. Shmelev E.I., Zaytseva A.S., Makaryants N.N., Kovalevskaya M.N., Sargsyan A.P. Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 1, pp. 95-102. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102

16. Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Karpina N.L., Larionova E.E., Chernousova L.N. Mycobacteriosis in the practice of pulmonologists and phthisiologists. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 39-43. (In Russ.)

17. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J. Jr., Andrejak C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 2000535. https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020

18. Griffith D.E. Nontuberculous Mycobacterial Disease: An Introduction and Historical Perspective. In: Respiratory Medicine. pp. 1-14. Berlin, Springer, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93473-0_1

19. Kwak N., Park J., Kim E., Lee C.H., Han S.K., Yim J.J. Treatment outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 7, pp. 1077-1084. https://doi.org/10.1093/cid/cix517

20. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 13-34. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
163069, г. Архангельск, проспект Троицкий, д. 51
Тел.: + 7 (8182) 66-05-64

Елисеев Платон Иванович
К. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
E-mail: pediatrics@yandex.ru

Гурьева Татьяна Ивановна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии, врач-фтизиатр ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
E-mail: tanya-gurieva@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Northern State Medical University
51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069
Phone: + 7 (8182) 66-05-64

Platon I. Eliseev
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department, Leading Researcher of Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Email: pediatrics@yandex.ru

Tatiana I. Gurieva
Assistant of Phthisiopulmonology Department, Phthisiologist of Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary
Email: tanya-gurieva@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична
Доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Химова Елена Сергеевна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии, врач-фтизиатр ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
E-mail: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович
Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, ведущий научный сотрудник департамента научных исследований ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»
E-mail: maryandyshev@mail.ru

Elena I. Nikishova
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Elena S. Khimova
Assistant of Phthisiopulmonology Department,
Phthisiologist
of Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary
Email: lenka.ro4eva.2013@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshev
Correspondent Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department,
Leading Researcher of Research Department, Northern (Arctic) Federal University Named after M.V. Lomonosov
Email: maryandyshev@mail.ru

Поступила 16.02.2024

Submitted as of 16.02.2024

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

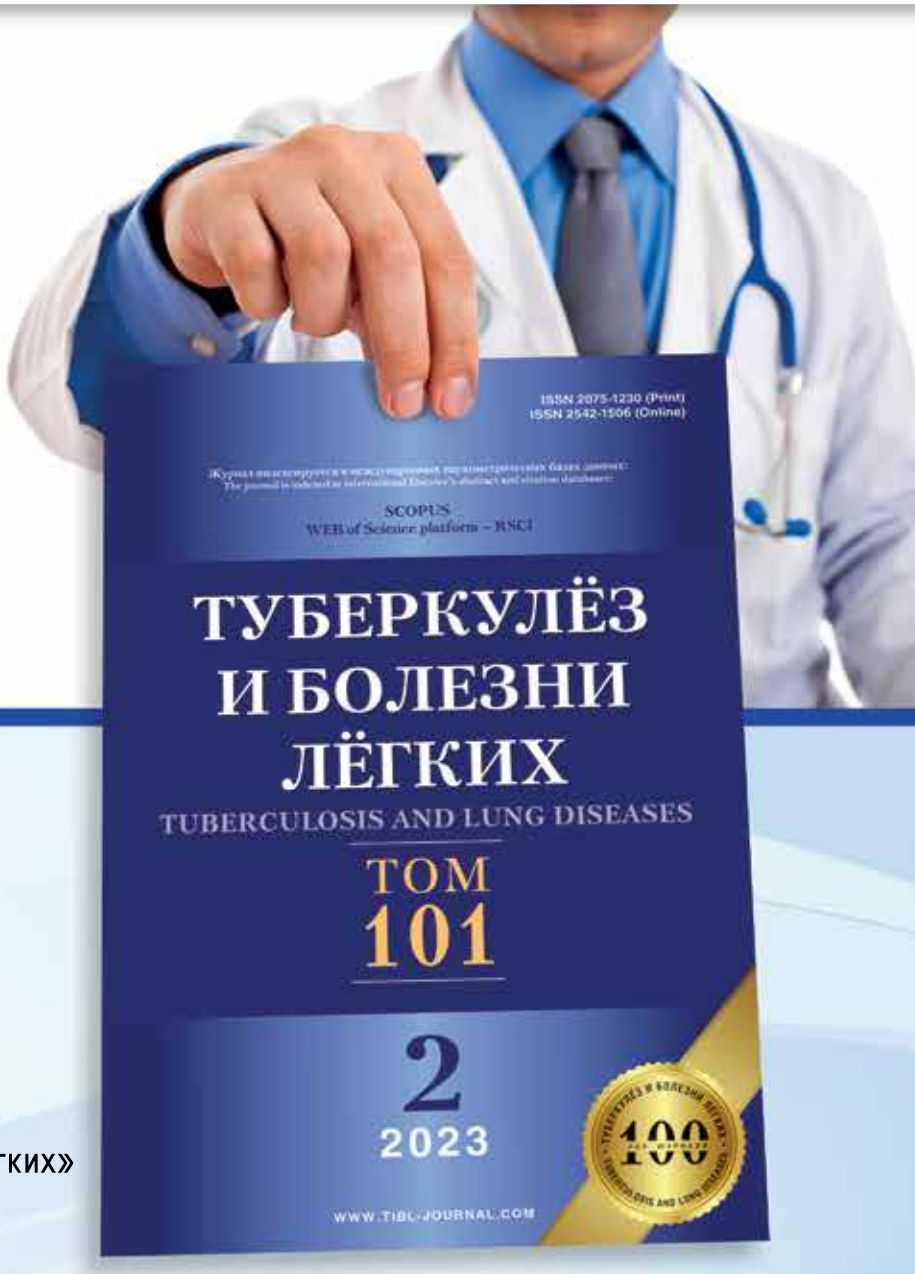
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ

Scopus

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

1923–1931 гг.
«Вопросы туберкулёза»

1932–1935 гг.
«Борьба с туберкулёзом»

1936–2003 гг.
«Проблемы туберкулёза»

2003–06.2009 г.
«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»

с 07.2009 г.
журнал выходит под названием
«Туберкулёз и болезни лёгких»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-002.77
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-22-29

Особенности ведения больных ревматологическими заболеваниями при ограниченном туберкулезе органов дыхания

О.М. ГОРДЕЕВА, С.Г. СУРКОВА, И.Ю. ШАБАЛИНА, Н.Л. КАРПИНА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ особенностей ведения больных с ревматологическим заболеванием и ограниченным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ ведения и лечения 46 больных с ограниченным туберкулезом органов дыхания, из них у 22 (группа «случай») было ревматологическое заболевание и у 24 (группа «контроль») такового не было. Значимых отличий по возрастно-половому составу, распространенности туберкулеза в группах не было.

Результаты. Установлено, что в группе «случай» чаще встречались и другие заболевания – 81,8% против 37,5% в группе «контроль» (p<0,05). В этой же группе преобладали лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями – 36,4% против 4,2% в группе «контроль» (p<0,05). В группе «случай» большинство больных наблюдались у ревматолога по поводу ревматоидного артрита – 14/22 чел. (63,6%). На момент выявления туберкулеза все больные с ревматологической патологией получали иммуносупрессивную терапию, они продолжили ее прием в период диагностики и лечения туберкулеза. В обеих группах наблюдения отмечена высокая доля использования инвазивных методик для верификации туберкулеза органов дыхания 45,4% и 62,5% соответственно (p>0,05). По частоте встречаемости лекарственно-устойчивого туберкулеза статистически значимой разницы между группами не выявлено (p>0,05). Установлена возможность успешной химиотерапии ТБ на фоне лечения ревматоидного заболевания (группа «случай), статистически значимых различий в эффективности с группой «контроль» не было (p>0,05).

Ключевые слова: туберкулез, ревматоидные заболевания, лечение туберкулеза.

Для цитирования: Гордеева О.М., Суркова С.Г., Шабалина И.Ю., Карпина Н.Л. Особенности ведения больных ревматологическими заболеваниями при ограниченном туберкулезе органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 22–29. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-22-29

Specific Management of the Patients with Rheumatological Diseases and Limited Respiratory Tuberculosis

O.M. GORDEEVA, S.G. SURKOVA, I.YU. SHABALINA, N.L. KARPINA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze specific management of the patients with rheumatological diseases and limited respiratory tuberculosis.

Subjects and Methods. Management and treatment of 46 patients with limited respiratory tuberculosis was compared and analyzed. Of those, 22 patients (Case Group) had rheumatological diseases and 24 patients (Control Group) had no such disorders. There were no significant differences in age, gender, and dissemination of tuberculosis between the groups.

Results. Other diseases were found to be more common in Case Group – 81.8% versus 37.5% in Control Group (p<0.05). In the same group, persons with three or more concomitant diseases predominated – 36.4% versus 4.2% in Control Group (p <0.05). In Case Group, the majority of patients were managed by a rheumatologist due to rheumatoid arthritis – 14/22 people (63.6%). At the time of tuberculosis detection, all patients with rheumatological pathology were receiving immunosuppressive therapy; they continued taking it while tuberculosis was diagnosed and treated. In both observation groups, a high proportion of invasive techniques used to verify respiratory tuberculosis was noted: 45.4% and 62.5%, respectively (p>0.05). There was no statistically significant difference in incidence of drug-resistant tuberculosis between the groups (p>0.05). It was established that successful anti-tuberculosis chemotherapy was possible during treatment of rheumatoid diseases (Case Group); there were no statistically significant differences in effectiveness versus Control Group (p>0.05).

Key words: tuberculosis, rheumatoid diseases, treatment of tuberculosis.

For citation: Gordeeva O.M., Surkova S.G., Shabalina I.Yu., Karpina N.L. Specific management of the patients with rheumatological diseases and limited respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 22–29. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-22-29

Для корреспонденции:
Гордеева Ольга Михайловна
E-mail: hobbetxe@mail.ru

Correspondence:
Olga M. Gordeeva
Email: hobbetxe@mail.ru

Введение

Несмотря на эпидемическую стабилизацию туберкулеза (ТБ) в России в последние годы, по-прежнему остается актуальной проблема развития туберкулеза у пациентов с ревматологическими заболеваниями (РЗ) на фоне приема иммуносупрессивной терапии, в том числе на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Применение иммуносупрессивных препаратов способно обеспечить ремиссию ревматологических заболеваний, значительно повысить продолжительность и качество жизни таких больных.

Однако лежащий в основе патогенеза ревматологических заболеваний дисбаланс генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов определяет таких больных как исходно компрометированных в отношении инфекционных заболеваний [6]. В то же время применяемая для лечения ревматологических заболеваний длительная и массивная иммуносупрессивная терапия провоцирует снижение фагоцитарной способности макрофагов, замедление пролиферации соединительно-тканных элементов, нарушение продукции антител, усиление распада белка и замедление его синтеза. Вследствие влияния такой терапии на организм резко подавляется его сопротивляемость к инфекционным заболеваниям, в том числе к туберкулезу [1].

Детальный скрининг доступной литературы показал, что данные о распространении ТБ на фоне лечения РЗ немногочисленны. Согласно публикациям, распространенность латентной туберкулезной инфекции среди лиц с ревматологическими заболеваниями колеблется в широких пределах от 13 до 33% [8, 9, 12, 17]. Так, в публикации Liu Y.J. и соавторов (2019 г.) у пациентов с воспалительными поражениями суставов при выполнении квантиферонового теста диагностировали латентную туберкулезную инфекцию в 23% наблюдений [13]. Опубликованные данные свидетельствуют, что риск реактивации латентной инфекции до туберкулеза повышен у пациентов с РЗ, принимающих стандартные базисные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды [2, 14, 20]. В 2020 г. канадскими учеными опубликованы данные анализа литературных источников с 1990 до 2018 гг., подтверждающие необходимость наблюдения фтизиатром больных с РЗ, получающих метотрексат, особенно с одновременным приемом кортикостероидов или других иммунодепрессантов. Авторы предлагают назначение изониазида в качестве превентивной терапии, но с поправкой на побочные реакции в виде нейтропении и гепатотоксичности [10]. Начиная с 2000-2010 гг., в источниках хранения научной информации стали появляться сообщения о выявлении туберкулеза на фоне применения ГИБП. По данным испанского регистра BIOBADASER, частота выявления туберкулеза у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ингибиторами ФНО- α возрастала в 6,2 раза [11, 12, 19].

Все эти данные свидетельствовали о необходимости усиления внимания к проблеме туберкулеза у больных с ревматологическими заболеваниями. В 2018 г. было выпущено методическое пособие, в котором изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО-α у больных ревматоидным артритом. В случае подтверждения туберкулезного процесса рекомендовано прекратить терапию ингибиторами ФНО-α и назначить противотуберкулезное лечение в соответствии с требованиями стандартного протокола. При этом возобновлять лечение ингибиторами ФНО-α не рекомендуется. Больным с посттуберкулезными изменениями назначают превентивное лечение туберкулеза. Назначение ингибиторов ФНО-а допускается не ранее, чем через 4 недели после окончания превентивного противотуберкулезного лечения [5].

По результатам исследования, выполненного на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, были изданы рекомендации (2018 г.), в которых указано, что в случае подтверждения туберкулеза у больного с ревматическим заболеванием следует немедленно прекратить лечение ГИБП и назначить режим противотуберкулезного лечения в соответствии со существующими стандартами [7].

В соответствии с современными литературными источниками [2, 6, 8] в качестве превентивного курса противотуберкулезной терапии при монотерапии допустимо использование только изониазида. В качестве двухкомпонентных режимов превентивного курса приемлемы сочетания изониазида с этамбутолом, изониазида с пиразинамидом, изониазида с рифампицином; сочетание рифампицина с пиразинамидом нежелательно из-за более высокого риска гепатотоксичности. Применение резервных препаратов допускается только в исключительных случаях, например, при наличии сведений о ранее перенесенном туберкулезе или контакте с больным туберкулезом с множествен-

ной лекарственной устойчивостью МБТ. Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 недель [4, 5, 7]. ACR (American College of Rheumatology) рекомендуют начать или возобновлять лечение биологическими препаратами через месяц после превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции или в случае ТБ после завершения его лечения. Для пациентов, принимающих биологические препараты, предложена их отмена [17].

Таким образом, в изученной литературе недостаточно информации по ведению и лечению пациентов, имеющих сочетанную патологию – туберкулез с ревматологическими заболеваниями, когда одновременно принимают ПТТ и иммуносупрессивную терапию. Сложным остается вопрос лекарственной переносимости противотуберкулезных препаратов больными с РЗ. В частности, мониторинг функциональных проб печени необходим у пациентов, получающих одновременно изониазид и такие препараты, как метотрексат и лефлуномид. Кроме того, совместное применение с рифампицином может повлиять на фармакокинетику базисных противовоспалительных препаратов (снижая их плазменную концентрацию) и глюкокортикостероидов (снижая их биодоступность) [4], что, в свою очередь, повышает риск обострения ревматологической патологии [15, 16, 18]. Также есть данные, что у таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении туберкулеза, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

Цель исследования

Анализ особенностей ведения больных с ревматологическим заболеванием и ограниченным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ ведения и лечения больных с ограниченным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ревматологическим заболеванием и без такового, наблюдающихся нами в период с 2020 по 2023 гг. Тип исследования: ретроспективное одноцентровое исследование по типу случай-контроль.

Критерии включения пациентов в группу «случай»: возраст 18 лет и старше, наличие ревматологического заболевания (диагноз установлен ревматологом, имеется соответствующее заключение), наличие впервые выявленного ограниченного туберкулеза органов дыхания без бактериовыделения в мокроте или впервые выявленные (при КТ ОГК) посттуберкулезные изменения органов грудной клетки, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии включения пациентов в группу «контроль»: возраст 18 лет и старше, наличие впервые выявленного ограниченного туберкулеза органов дыхания без бактериовыделения в мокроте или впервые выявленные (при КТ ОГК) посттуберкулезные изменения органов грудной клетки, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения в группы «случай» и «контроль»: тяжелое состояние пациента, требующее интенсивной терапии, наличие ВИЧ-инфекции.

При обследовании на туберкулез по мере необходимости использовались мокрота, материалы бронхобиопсий, биопсий и операционный материал. Микробиологическое исследование биологического материала включало: люминесцентную микроскопию, молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) с определением ТЛЧ МБТ, культивирование материала на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT 960 (BD, USA), идентификация выделенных микобактерий и тест лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ в системе BACTEC MGIT 960 к препаратам (изониазид, рифампицин, этионамид, пиразинамид, этамбутол, амикацин, капреомицин, левофлоксацин). У всех больных использовали пациенториентированный подход к тактике лечения, основанный на тщательном выявлении оптимального соотношения риск/польза при назначении противотуберкулезных препаратов, при необходимости осуществлялся совместный мониторинг профильных специалистов. Результаты лечения оценены по окончании курса противотуберкулезной терапии.

Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартных методов описательной статистики. Значимость различий между группами для качественных признаков оценивалась по критерию Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Для статистической обработки результатов использовали программы «MS Excel», «GraphPad» (GraphPad Software Inc., США) и «MedCalc» (MedCalc Software Inc., Бельгия).

Результаты исследования

Всего в исследование включены: 46 пациентов (женщин – 29 (63%), мужчин – 17 (37%)), их возраст варьировал от 21 до 79 лет включительно, средний возраст составил 46,8 лет (SEM= 2,6, SD=17,9, median=44,5). В группу «случай» вошло 22 пациента, в группу «контроль» – 24 пациента. При сравнительном анализе в группах возрастно-полового состава, ИМТ, распространенности туберкулеза органов дыхания значимых отличий не выявлено. Проведен сравнительный анализ числа сопутствующих заболеваний в группах (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в группе «случай» преобладали больные с сопутствующими заболеваниями –

Таблица 1. **Сравнительный анализ числа сопутствующих заболеваний у больных в группах**

Table 1. **Comparative analysis of the number of concomitant diseases in patients from the groups**

Показатели	Группа больных		*p*
	«случай» *n*=22 абс. (%)	«контроль» *n*=24 абс. (%)	
Без сопутствующих заболеваний*	4 (18,2)	15 (62,5)	0,003
С сопутствующими заболеваниями*	18 (81,8)	9 (37,5)	0,003
1 заболевание	5 (22,7)	4 (16,7)	0,72
2 заболевания	5 (22,7)	4 (16,7)	0,72
≥3 заболеваний	8 (36,4)	1 (4,2)	0,0001

* *заболевания помимо туберкулеза и ревматоидного заболевания*

**diseases other than tuberculosis and rheumatoid diseases*

81,8% против 37,5%, *p*=0,003. При этом в группе «случай» преобладали лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями – 36,4% против 4,2% в группе «контроль», *p*=0,0001. В группе «случай» большинство больных наблюдались у ревматолога по поводу ревматоидного артрита – 14/22 (63,6%), другие нозологии имели место в единичных случаях: болезнь Бехтерева – 3/22 чел. (13,6%), системная красная волчанка – 1/22 (4,5%), системная склеродермия – 1/22 (4,5%), геморрагический васкулит – 1/22 (4,5%), полимиозит с артропатией – 1/22 (4,5%), ювенильный артрит – 1/22 (4,5%).

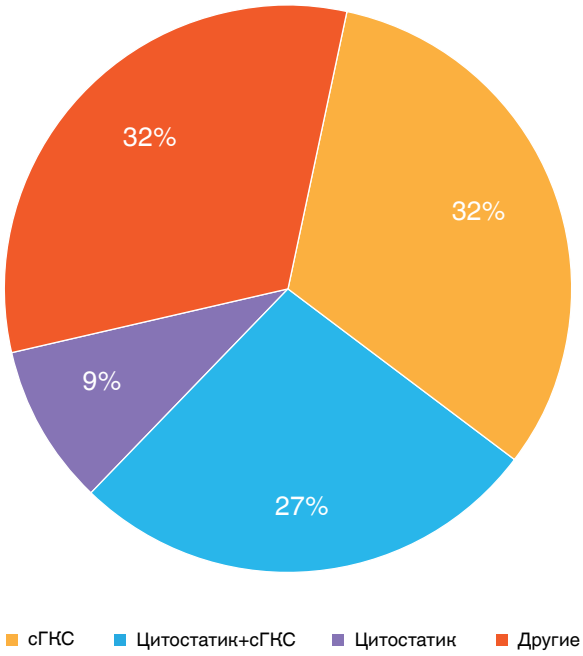


Рис. 1. *Частота различных схем иммуносупрессивной терапии по поводу ревматологического заболевания у пациентов группы «случай»*

Fig. 1. *Frequency of various immunosuppressive therapy regimens for rheumatological disease in patients in Case Group*

По поводу ревматологических заболеваний все больные группы «случай» получали иммуносупрессивные препараты до и во время лечения по поводу туберкулеза, схемы представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, в терапии ревматологических заболеваний в качестве монотерапии у пациентов чаще использовались системные глюкокортикостероиды (сГКС) – 7/22 чел. (31,8%), реже в комбинации с цитостатиком – 6/22 (27,3%). Монотерапия цитостатиком использовалась у 2/22 чел. (9,1%), а 7/22 чел. (31,8%) получали другие виды иммуносупрессивной терапии: монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), монотерапия лефлуномидом, комбинация ГИБП с сГКС, применение цитостатика в комбинации с лефлуномидом, монотерапия сульфасалазином, комбинация сульфасалазина с цитостатиком, комбинация сульфасалазина с ГИБП – по 1/22 чел. (4,5%) на каждый вид лечения. Срок приема иммуносупрессивной терапии варьировал от 2 мес. до 23 лет на момент выявления туберкулеза и в среднем составил 6,38 лет (SEM= 1,3, SD=6,1, median=4,5). Контакт с больным туберкулезом был установлен в анамнезе лишь у 1/46 (4,5%) пациента из группы «случай», а данные ТЛЧ МБТ контактного лица свидетельствовали о лекарственной чувствительности МБТ.

Для диагностики туберкулеза органов дыхания всем больным был применен трехуровневый алгоритм верификации диагноза. К I уровню отнесены результаты общеклинического, клинико-рентгенологического обследования (консультация врача пульмонолога/фтизиатра, анализ крови и мочи, КТ ОГК), иммунодиагностика туберкулеза (кожные тесты – проба Манту с 2 ТЕ ППD-L, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), лабораторные тесты с интерфероном гамма), микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования мокроты для выявления МБТ и ДНК МБТ. Пациентам, которым не удалось поставить диагноз на I уровне обследования и не имевшим противопоказаний к инвазивным методам диагностики, выполнялся II уровень, включавший бронхоскопию с комплексом биопсий (бронхоальвеолярный лаваж, браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия легких), биологический материал направлялся на все перечисленные в I уровне микробиологические методы, а также на цитологическое и гистологическое исследования. При невозможности верификации, опираясь на информацию, полученную на II уровне, и отсутствии противопоказаний проводился III уровень обследования – диагностические операции (плеврэктомия, лимфаденэктомия и др.). Резецированный материал направлялся на все микробиологические, цитологическое и гистологическое исследования, перечисленные в I и II уровнях. В табл. 2 представлены результаты сравнительного

Табл. 2. Эффективность верификации туберкулеза в группах по уровням обследования

Table 2. **Efficiency of tuberculosis verification in groups by examination levels**

Уровень обследования при верификации ТБ	Группа больных		*p*
	«случай» абс (%) из *n*	«контроль» абс (%) из *n*	
I	12 (54,6) из 22	9 (37,5) из 24	0,37
II	3 (30,0) из 10	9/15 (60,0)	0,23
III	7 (100,0) из 7	6/6 (100,0)	1

Примечание: абс (%) из n – число пациентов, прошедших данный уровень.

Note: abs (%) of n – the number of patients who passed this level.

анализа по верификации туберкулеза по уровням обследования.

Как видно из табл. 2, статистически значимых различий в эффективности верификации туберкулеза на каждом уровне обследования между группами не получено ($p>0,05$). В обеих группах отмечена высокая доля использования инвазивных методик для верификации туберкулеза (II+III уровень диагностики) – 45,4% и 62,5% в группах «случай» и «контроль» соответственно, $p>0,05$. В то же время в обеих группах 100% эффективность верификации туберкулеза была получена у всех пациентов, прошедших III уровень обследования, $p>0,05$. При этом следует отметить, что уже на I уровне обследования эффективность верификации ТБ была 54,6% и 37,5%, причем в группе «случай» выше, чем в группе «контроль» $p>0,05$. Таким образом, комплексное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты сохраняет свою актуальность в верификации туберкулеза в группе иммунокомпрометированных больных с ревматологическими заболеваниями

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания у наблюдаемых больных наиболее часто встречалась инфильтративная форма – 13/46 чел (28,3%), реже другие: очаговая – 12/46 чел. (26,1%), туберкулема – 5/46 чел. (10,9%), туберкулез ВГЛУ – 3/46 чел. (6,5%), плеврит туберкулезной этиологии – 2/46 чел. (4,3%), диссеминированная – 2/46 чел. (4,3%), цирротическая – 1/46 чел. (2,2%). Посттуберкулезные изменения органов грудной клетки диагностированы у 8/46 чел. (17,4%). Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов по группам представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, по частоте встречаемости клинических форм туберкулеза у больных в группах «случай» и «контроль» прослеживаются схожие тенденции, ($p>0,05$). Наиболее распространены в обеих группах инфильтративная и очаговая формы. Обращает внимание, что впервые выявленные посттуберкулезные изменения статистически значимо чаще выявлялись у больных группы «случай» – 7/22 чел. (31,8%), чем у больных группы «контроль» (1/24 чел. (4,2%), ($p<0,05$)). Это может свидетельствовать о недостаточном уровне обследования пациентов на более ранних этапах их наблюдения по поводу ревматологических заболеваний.

Таблица 3. **Клинические формы туберкулеза органов дыхания у пациентов по группам**

Table 3. **Clinical forms of respiratory tuberculosis in patients by groups**

Клинические формы туберкулеза органов дыхания	Группа больных		*p*
	«случай» *n*=22 чел. абс. (%)	«контроль» *n*=24 чел. абс. (%)	
Инфильтративная	4 (18,2)	9 (37,5)	0,19
Очаговая	5 (22,7)	7 (29,2)	0,74
ТБ ВГЛУ	2 (9,1)	1 (4,2)	0,6
Туберкулема	3 (13,6)	2 (8,3)	0,65
Плеврит туберкулезной этиологии	0	2 (8,3)	0,49
Диссеминированная	0	2 (8,3)	0,49
Цирротическая	1 (4,5)	0	0,48
Посттуберкулезные изменения*	7 (31,8)	1 (4,2)	0,02

* *статистически значимые различия между группами «случай» и «контроль»*

**statistically significant differences between Case Group and Control Group*

Для всех больных после верификации диагноза «туберкулез» или «посттуберкулезные изменения» возникал вопрос о проведении противотуберкулезной терапии (ПТТ). Данные ТЛЧ МБТ были получены у 22/38 чел. (57,9%), больных туберкулезом. Все 8 пациентов с посттуберкулезными изменениями не имели данных ТЛЧ МБТ. В табл. 4 представлены результаты анализа данных ТЛЧ у наблюдаемых больных.

Как видно из табл. 4, для большей половины больных группы «случай» были получены данные ТЛЧ МБТ – 13/22 чел. (59,1%) против 37,5% в группе «контроль», ($p>0,05$). По частоте встречаемости ЛЧ

Таблица 4. **Результаты анализа данных ТЛЧ у пациентов в группах**

Table 4. **DST results of patients**

Результаты исследования ТЛЧ МБТ	Группа больных				*p*
	«случай» *n*=22 чел. абс. (%)		«контроль» *n*=24 чел. абс. (%)		
Нет данных ТЛЧ	9 (40,9)		15 (62,5)		0,24
ЛЧ	6 (27,3)	59,1%	5 (20,8)	37,5%	0,73
ЛУ к изониазиду	3 (13,6)		1 (4,2)		0,34
МЛУ и пре-ШЛУ	4 (18,2)		3 (12,5)		1

Примечание: ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность МБТ; ЛЧ – лекарственно-чувствительные МБТ; ЛУ – лекарственно-устойчивые МБТ

Note: DST – MTB drug susceptibility test; DS – drug susceptible MTB; DR – drug resistant MTB

МБТ, ЛУ МБ к изониазиду, МЛУ и ШЛУ МБТ статистически значимой разницы между группами не выявлено, (p>0,05). Противотуберкулезная терапия была назначена всем наблюдаемым больным: для больных с ТБ – в рамках лечебного курса, для больных с посттуберкулезными изменениями – в рамках профилактического курса. Всем больным был начат курс ПТТ согласно клиническим рекомендациям, но с учетом нежелательных лекарственных взаимодействий, кроме этого, пришлось делать коррекцию схем при возникновении нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты (табл. 5). В ряде случаев потребовались оперативные вмешательства. Диагностические операции были выполнены у тех больных, у которых по результатам I и II уровня обследования диагноз ТБ не был верифицирован. Эти операции выполнялись в объеме ВАТС-резекции участка легкого, лимфаденэктомии, частичной плеврэктомии. Сравнительный анализ схем противотуберкулезной терапии, числа прооперированных больных, результатов лечения по группам представлен в табл. 5.

Как видно из табл. 5, 54,5% пациентов группы «случай» получали индивидуализированные схемы ПТТ против 37,5% группы «контроль», p>0,05. Также не выявлено статистически значимой разницы между группами по числу оперированных больных (p>0,05). Почти у половины больных с ревматологическими заболеваниями были выполнены оперативные вмешательства – 10/22 чел. (45,5%). По итогам лечения ТБ эффективность была достигнута у большинства больных как в группе «случай», так и в группе «контроль»: излечение – 59,1% и 75% соответственно, без перемен – 31,8% и 8,3%, (p>0,05) (в группе «случай» это все пациенты с постуберкулезными изменениями, в группе «контроль» – 1 пациент с посттуберкулезными изменениями и 1 с туберкулемой). Следует отметить, что по итогам курса ПТТ на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии ни у одного пациента в группе «случай» не было зафиксировано прогрессирование туберкулезного процесса. Больные с РЗ прошли контрольное обследование у фтизиатра: через 1 год после завершения ПТТ – все пролеченные (20/20 чел.), через 2 года – 17/20 чел. (85,0%), через 3 года – 7/20 (35,0%) чел., через 4 года – 4/20 (20,0%) чел. По результатам контрольного обследования признаков рецидива туберкулеза не было ни у одного пациента, что расценено как показатель эффективного курса лечения. Это также доказало возможность одновременного лечения туберкулеза и ревматологического заболевания.

***Таблица 5*. Сравнительный анализ индивидуализации схем противотуберкулезной терапии, числа прооперированных больных, результатов лечения у наблюдаемых больных**

***Table 5*. Comparative analysis of individualization of anti-tuberculosis therapy regimens, the number of patients who underwent surgery, treatment results in observed patients**

Показатели		Группа больных		p
		«случай» n=22 абс. (%)	«контроль» n=24 абс. (%)	
Схемы ПТТ	Стандартные	10 (45,5)	15 (62,5)	0,37
	Индивидуализированные	12 (54,5)	9 (37,5)	0,37
Число прооперированных больных		10 (45,5)	7 (29,2)	0,36
Итоги лечения ТБ	Без перемен	7 (31,8)	2 (8,3)	0,07
	Выздоровление	13 (59,1)	18 (75)	0,35
	Прогрессирование	0	1 (4,2)	1
	Отрыв от лечения	2 (9,1)	3 (12,5)	1

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что в группе «случай» при сочетании туберкулеза органов дыхания и ревматоидного заболевания чаще встречались и другие болезни – в 81,8% против 37,5% в группе «контроль», (p<0,05). В этой же группе преобладали лица с тремя и более сопутствующими заболеваниями – 36,4% против 4,2% в группе «контроль», (p<0,05). В группе «случай» большинство больных наблюдались у ревматолога по поводу ревматоидного артрита – 14/22 чел. (63,6%). На момент выявления туберкулеза все больные с ревматологической патологией получали иммуносупрессивную терапию, преимущественно в виде базисных противовоспалительных препаратов (сГКС в качестве монотерапии – 31,8% и комбинация цитостатика с сГКС – 27,3%), они продолжили ее прием в период диагностики и лечения туберкулеза. В обеих группах наблюдения отмечена высокая доля использования инвазивных методик для верификации туберкулеза органов дыхания – 45,4% и 62,5% соответственно, (p>0,05); среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладали инфильтративная и очаговая, (p>0,05). По частоте встречаемости лекарственно-устойчивого туберкулеза статистически значимой разницы между группами не выявлено, (p>0,05).

По итогам исследования установлена возможность получения эффективного лечения ТБ без перерыва в лечении ревматоидного заболевания, статистически значимых различий с группой «контроль» не было (p>0,05), глубина наблюдения – 4 года после завершения лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. Стероидный туберкулез // Colloquium-journal. –2020. – Т. 57, № 5. – С. 52-54.

2. Белов Б.С., Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Насонов Е.Л. Хронические и оппортунистические инфекции у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы скрининга и профилактики (по материалам рекомендаций EULAR) // Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61, № 1. – С. 16-24.

3. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.

4. Клинические рекомендации "Туберкулез у взрослых"(утв. Минздравом России) (tub-spb.ru). 2022 г. URL: https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid [Дата обращения: 25.09.2024].

5. Методические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. 2018. URL: https://rekomendaciiborisovtuberkulez.doc (live.com) [Дата обращения: 01.08.2024].

6. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии // Вестник РАМН. - 2015. - Т. 70, № 2. - С. 169-182. https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310

7. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные генно-инженерные биологические препараты методические рекомендации / Департамент здравоохранения г. Москвы, [Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом; составители: Борисов С. Е. – д.м.н., профессор и др.]. Москва: [б. и.], 2018. — 32 с.; 21. — (Методические рекомендации); ISBN 978-5-6043340-7-2

8. Agarwal S., Das S.K., Agarwal G.G., Srivastava R. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis Implications on anti-TNF therapies // Interdiscip Perspect Infect Dis. - 2014. - 2014. - P.430134. https://doi.org/10.1155/2014/430134

9. Anton C., Machado F.D., Ramirez J.M.A., Bernardi R.M., Palominos P.E., Brenol C.V., Mello F.C.Q., Silva D.R. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases // J Bras Pneumol. - 2019. - Vol. 45, № 2. - P. e20190023. https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023

10. Davidson A., Gunay A., Colmegna I., Lacaille D., Loewen H., Meltzer M., Tadese Y., Yirsaw Z., Bernatsky S., Hitchon C. Safety of Low Dose Methotrexate (MTX) and Tuberculosis (TB) [abstract] Available at: https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-low-dose-methotrexate-mtx-and-tuberculosis-tb/ [Accessed 01.10.24].

11. Hofland R.W., Thijsen S.F., Verhagen M.A., Schenk Y., Bossink A.W. Tuberculosis during TNF-α inhibitor therapy, despite screening // Thorax. - 2013. - Vol. 68, № 11. - P. 1079-1080. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202974

12. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // New Eng. J. Medicine. - 2001. - Vol. 345, № 15. - P. 1098-1104.

13. Liu Y.J., Xu J., Guo Q., et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2019. -Vol. 99, № 1. - P.20-24. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.005

14. Long W., Cai F., Wang X., Zheng N., Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients // Infect Dis (Lond). - 2020. - Vol. 52, № 2. - P. 80-86. https://doi.org/ 10.1080/23744235.2019.1682187

15. Nam S.H., Oh J.S., Hong S., Shim T.S., Lee C.K., Yoo B., et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis // Joint Bone Spine. -2020. - Vol. 87, № 5. - P.475-479 https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.010

16. McAllister W.A., Thompson P.J., Al-Habet S.M., Rogers H.J. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone // Br Med J (Clin Res Ed). - 1983. - Vol. 286, № 6369. - P. 923-925. https://doi.org/10.1136/bmj.286.6369.923

17. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. Research Axedon Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry // Arthritis & Rheumatology. - 2009. - Vol. 60, № 7. - P. 1884-1894.

REFERENCES

1. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Steroid tuberculosis. *Colloquium Journal*, 2020, vol. 57, no. 5, pp. 52-54. (In Russ.)

2. Belov B.S., Gridneva G.I., Aronova E.S., Nasonov E.L. Chronic and opportunistic infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: screening and prevention issues (based on the materials of the EULAR recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2023, vol. 61, no. 1, pp. 16-24. (In Russ.)

3. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)

4. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Guidelines on tuberculosis in adults].Approved by Russian MoH, 2022. Available: https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid Accessed September 25, 2024

5. *Metodicheskie Rekomendatsii po skriningu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty.* [Guidelines for screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents]. 2018. Available: https://rekomendaciiborisovtuberkulez.doc (live.com) Accessed August 01, 2024.

6. Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik RAMN*, 2015, vol. 70, no. 2, pp. 169-182. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310

7. *Skrining i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. Metodicheskie rekomendatsii.* [Screening and monitoring of tuberculous infection in patients, treated by genetically engineered biological agents. Guidelines]. Moscow Government Department of Health, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, compiled by Borisov S.E., Moscow, 2018, 32 p., 21. ISBN 978-5-6043340-7-2

8. Agarwal S., Das S.K., Agarwal G.G., Srivastava R. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis Implications on anti-TNF therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis.*, 2014, 2014, pp. 430134. https://doi.org/10.1155/2014/430134

9. Anton C., Machado F.D., Ramirez J.M.A., Bernardi R.M., Palominos P.E., Brenol C.V., Mello F.C.Q., Silva D.R. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J. Bras Pneumol.*, 2019, vol. 45, no. 2, pp. e20190023. https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023

10. Davidson A., Gunay A., Colmegna I., Lacaille D., Loewen H., Meltzer M., Tadese Y., Yirsaw Z., Bernatsky S., Hitchon C. Safety of Low Dose Methotrexate (MTX) and Tuberculosis (TB) [abstract] Available: https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-low-dose-methotrexate-mtx-and-tuberculosis-tb/ Accessed 01.10.24.

11. Hofland R.W., Thijsen S.F., Verhagen M.A., Schenk Y., Bossink A.W. Tuberculosis during TNF-α inhibitor therapy, despite screening. *Thorax*, 2013, vol. 68, no. 11, pp. 1079-1080. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202974

12. Keane J., Gershon S., Wise R.P. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Eng. J. Medicine*, 2001, vol. 345, no. 15, pp. 1098-1104.

13. Liu Y.J., Xu J., Guo Q. et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, vol. 99, no. 1, pp. 20-24. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.005

14. Long W., Cai F., Wang X., Zheng N., Wu R. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *Infect. Dis. (Lond)*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 80-86. https://doi.org/ 10.1080/23744235.2019.1682187

15. Nam S.H., Oh J.S., Hong S., Shim T.S., Lee C.K., Yoo B. et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis. *Joint Bone Spine*, 2020, vol. 87, no. 5, pp. 475-479 https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.010

16. McAllister W.A., Thompson P.J., Al-Habet S.M., Rogers H.J. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1983, vol. 286, no. 6369, pp. 923-925. https://doi.org/10.1136/bmj.286.6369.923

17. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. Research Axedon Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis & Rheumatology*, 2009, vol. 60, no. 7, pp. 1884-1894.

18. Vanhoof J., Landewe S., Van Wijngaerden E., Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62, № 12. – P.1241-1242. https://doi.org/10.1136/ ard.2002.004598

19. Van Vollenhoven R., Nishimoto N., Yamanaka H., et al. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68., Suppl. 3. – P. 567.

20. Winthrop K.L., Park S.H., Gul A., Cardiel M.H., Gomez-Reino J.J., Tanaka Y., et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75, № 6. – P. 1133-1138. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207319

18. Vanhoof J., Landewe S., Van Wijngaerden E., Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, vol. 62, no. 12, pp. 1241-1242. https://doi.org/10.1136/ ard.2002.004598

19. Van Vollenhoven R., Nishimoto N., Yamanaka H. et al. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, vol. 68, suppl. 3, pp. 567.

20. Winthrop K.L., Park S.H., Gul A., Cardiel M.H., Gomez-Reino J.J., Tanaka Y. et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, vol. 75, no. 6, pp. 1133-1138. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207319

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-01

Гордеева Ольга Михайловна
К. м. н., научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, заведующая консультативным отделением, врач-фтизиатр
E-mail: hobbetxe@mail.ru

Суркова Софья Геннадьевна
Младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист, пульмонолог
E-mail: sofia.surckova@yandex.ru

Шабалина Ирина Юрьевна
К. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-эндоскопист
E-mail: bronholog@yandex.ru

Карпина Наталья Леонидовна
Д. м. н., заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач-фтизиатр, пульмонолог
E-mail: n.karpina@ctri.ru

Поступила 15.04.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-01

Olga M. Gordeeva
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Head of Consulting Department, Phthisiologist
Email: hobbetxe@mail.ru

Sofya G. Surkova
Junior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Endoscopist, Pulmonologist
Email: sofia.surckova@yandex.ru

Irina Yu. Shabalina
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Endoscopist
Email: bronholog@yandex.ru

Nataliya L. Karpina
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Head of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation, Phthisiologist, Pulmonologist
Email: n.karpina@ctri.ru

Submitted as of 15.04.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:614.1:314.88
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-30-39

Территории инфекционного риска по туберкулезу в мегаполисе: границы, объекты, параметры, модели

И.А. БОЖКОВ[1,2,3,4], М.А. СЕВАСТЬЯНОВ[4,5], И.Ю. СИЛИДИ[6], Н.В. КОРНЕВА[2,4], С.А. СТЕРЛИКОВ[7,8]

[1] **АНОО ДПО «Центр программ и проектов в области развития здравоохранения», г. Санкт-Петербург, РФ**

[2] **ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ**

[3] **ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ**

[4] **ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ**

[5] **СПб СБСУСО «Дом-интернат для престарелых и инвалидов №1», г. Санкт-Петербург, РФ**

[6] **Администрация Калининского района, г. Санкт-Петербург, РФ**

[7] **ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, РФ**

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить модели территории инфекционного риска распространения туберкулеза в мегаполисе с оценкой наличия объектов и параметров, влияющих на вероятность развития очагов туберкулезной инфекции.

Материалы и методы. Исследование ретроспективно-проспективное, проводилось в период с января 2021 по июнь 2022 гг. на базе СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5». Работа выполнена с учетом результатов полевых исследований с последующей камеральной обработкой материалов на территории Калининского и Красногвардейского административных районов СПб.

Результаты. Проведенный многофакторный анализ с выбранными параметрами установил, что статистически значимым фактором, влияющим на тип территории инфекционного риска туберкулеза, является плотность взрослого населения (aOR=1,0002; p=0,0002). Роль плотности образовательных учреждений (aOR=0,9932; p=0,9) и выявленных случаев латентной туберкулезной инфекции (aOR=1,0837; p=0,6) была статистически малозначимой.

Ключевые слова: границы территории, медицинская география, распространение туберкулеза, очаг туберкулеза, санитарная профилактика, территориальные объекты, туберкулез, эпидемиология.

Для цитирования: Божков И.А., Севастьянов М.А., Силиди И.Ю., Корнева Н.В., Стерликов С.А. Территории инфекционного риска по туберкулезу в мегаполисе: границы, объекты, параметры, модели // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 30–39. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-30-39

Tuberculosis Infection Risk Areas in a Big Urban Center: Boundaries, Objects, Parameters, and Models

I.A. BOZHKOV[1,2,3,4], M.A. SEVASTYANOV[4,5], I.YU. SILIDI[6], N.V. KORNEVA[2,4], S.A. STERLIKOV[7,8]

[1] **Center for Health Development Programs and Projects, St. Petersburg, Russia**

[2] **I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

[3] **Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

[4] **St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia**

[5] **Nursing Home for the Elderly and Disabled no. 1, St. Petersburg, Russia**

[6] **Kalininskiy District Administration, St. Petersburg, Russia**

[7] **Russian Research Institute of Health, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

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

ABSTRACT

The objective: to build up models for the areas of infectious risk of tuberculosis spread in a big urban center, to evaluate the presence of objects and parameters influencing the probability of development of tuberculosis infection nudi.

Subjects and Methods. A retrospective and prospective study was conducted from January 2021 to June 2022 in St. Petersburg TB Dispensary no. 5. The study was performed taking into account the results of field surveys, with subsequent processing of materials for the territory of Kalininskiy and Krasnogvardeyskiy Administrative Districts of St. Petersburg.

Results. According to the multivariate analysis of certain parameters, it was found that adult population density was a statistically significant factor influencing the type of tuberculosis infection risk areas (aOR=1.0002; *p*=0.0002). The role of educational facilities density (aOR=0.9932; *p*=0.9), and detected cases of latent tuberculous infection (aOR=1.0837; *p*=0.6), was statistically insignificant.

Key words: area boundaries, medical geography, spread of tuberculosis, tuberculosis nidus, sanitary prevention, territorial objects, tuberculosis, epidemiology.

For citation: Bozhkov I.A., Sevastyanov M.A., Silidi I.Yu., Korneva N.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis infection risk areas in a big urban center: boundaries, objects, parameters, and models. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 30–39. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-30-39

Для корреспонденции:
Корнева Наталья Вячеславовна
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Correspondence:
Natalya V. Korneva
Email: n.korneva82@mail.ru

Введение

На возникновение и течение болезней, эффективность лекарств и их переносимость могут влиять как наследственные факторы, так и образ жизни, состояние здоровья и условия проживания пациентов [18, 21, 22]. Оказание медицинской помощи населению осуществляется в рамках первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) участковыми службами [12]. В России под медицинской помощью понимают комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья, включающих в себя предоставление медицинских услуг [14]. Согласно «Положению об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» [12] оказание ПМСП гражданам осуществляется по территориально-участковому принципу. Среди населения, проживающего на определенной территории, находятся больные туберкулезом (ТБ) и лица, инфицированные микобактерией туберкулеза (МБТ), все они формируют резервуар туберкулезной инфекции (РТИ) [11]. Основным РТИ являются больные туберкулезом легких, у которых после проведенного лечения остались полости распада в легких и (или) сохранилось бактериовыделение [15]. Однако к РТИ также относят так называемый «скрытый резервуар»: невыявленные больные ТБ, носители L-форм МБТ, которые в ослабленном организме вызывают случаи ТБ, а также дормантные МБТ, обитающие на объектах среды [7].

В последнее время в медицине в целом и во фтизиатрии в частности большое распространение получают картографические методы [16]. Они позволяют расширить понятие «очаг туберкулеза» (ОТБ) и учитывают не только место проживания больных ТБ, но и окружающую его территорию, в пределах которой происходит распространение инфекции за счет случайных контактов источника инфекции с населением [15]. Кроме того, методы позволяют оценить эпидемическую ситуацию на участке, целенаправленно и рационально организовать проведение противоэпидемических мероприятий в семейных и территориальных ОТБ [2]. Причем установление контактов в территориальных ОТБ более затруднительно, так как заболеваемость из семейных контактов по сравнению с контактами по территории значительно ниже, а для распространения ТБ существенное значение имел контакт с больными ТБ в пределах двора [3]. В соответствии с п. 21 положения об организации оказания ПМСП взрослому населению [12] специализированная ПМСП, к которой относится и амбулаторная фтизиатрическая помощь, должна организовываться не только с учетом общепринятых показателей заболеваемости, смертности, половозрастного состава населения, но и также относительно его плотности и иных показателей, характеризующих здоровье населения. Соответственно, для корректного исполнения требований указанного приказа необходима оценка как плотности населения, так и иных показателей, в том числе и территориальных, которые могут влиять на здоровье населения. Для расчета и анализа этих параметров необходимо использование географических подходов, включающих единообразное определение границ и площади территорий/микротерриторий, необходимых для расчета плотности населения и изучения территориальных объектов на них. Однако в литературе не приводятся данные или характеристики определения границ изучаемых микротерриторий для определения плотности населения. Это с учетом разнообразия жилой застройки мегаполиса от небольших компактных малоэтажных застроек до строительства высотных пространственно-обширных комплексов, содержащих множество востребованных населением объектов, может являться значимым для эпидемиологии туберкулеза.

Кроме того, второй раздел Международной классификации функционирования и ограничений жизнедеятельности (МКФ), являющейся обязательной для применения в реабилитационной работе (см. Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых») при оценке степени выраженности нарушений функций организма, включает контекстные факторы: а) факторы окружающей

среды; б) личностные факторы. Факторы окружающей среды, включающие территориальные объекты, являются составляющей МКФ и относятся ко всем аспектам окружающего (или внешнего) мира, который формирует условия жизни индивида и таким образом оказывает воздействие на его функционирование. Факторы и объекты могут оказывать воздействие на распространение и развитие туберкулезной инфекции на микротерриториях, находящихся в зонах обслуживания участковых врачей.

Учитывая вышеизложенное, нами выдвинуто предположение о существовании в мегаполисе различных микротерриторий, установленных на основании подходов определения границ в соответствии с теорией географического поля [13], включающих различные объекты и элементы: эпидемические (существующие и имевшиеся на территории ОТБ за последние 10 лет), демографические (количество населения, плотность проживания), социальные (медучреждения, детские сады, школы и т.п.), общественные (остановки, зоны отдыха, кинотеатры, магазины и т.п.), имеющие вариативные взаимосвязи и взаимовлияние друг на друга для риска распространения ТБ.

Проверка данной гипотезы является теоретическим обоснованием одного из направлений развития картографических систем в сфере здравоохранения.

Цель исследования

Определить модели территорий инфекционного риска по туберкулезу (ТИРТ) в мегаполисе с оценкой наличия объектов и параметров в выделенных границах, влияющих на вероятность наличия ОТБ.

Материалы и методы

Исследование ретроспективно-проспективное, проводилось в течение 1,5 лет (с января 2021 по июнь 2022 гг.) на базе СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5» по территории Калининского и Красногвардейского районов и с учетом результатов включало следующие этапы:

1) оценка эпидемиологических показателей с выявлением их неоднородности по каждому из муниципальных образований двух районов (Калининский и Красногвардейский);

2) деление территории (на «Яндекс Картах») двух районов на микротерритории по принципам «географического поля»;

3) полевые исследования типичных для Санкт-Петербурга муниципальных образований с характерными для них типами жилой застройки, инфраструктурной и инженерной обустроенности территории с последующей камеральной обработкой материалов и нанесением на карту социально-значимых объектов;

4) актуализация демографических показателей;

5) ретроспективный анализ числа очагов туберкулеза и случаев латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в каждом доме за 10 лет (с 2012 по 2021 гг.), под случаем ЛТИ понимали наличие положительного результата пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у детей и подростков, без клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза;

6) анализ и статистическая обработка результатов.

Сведения о демографической ситуации, численности населения, параметрах домов, инфраструктурной и инженерной обустроенности территории были предоставлены администрациями муниципальных округов, государственными учреждениями «Жилищное хозяйство»; при необходимости они уточнялись в управляющих компаниях, товариществах собственников жилья, жилкомсервисах. Данные о местах проживания больных ТБ и лиц с ЛТИ получены из медицинской информационной системы и картотеки участковых врачей-фтизиатров, а о местах общественного и социального притяжения на малых территориях – из карты города (проверены и дополнены волонтерами-школьниками из СПб ГБОУ № 214 и № 192 под наблюдением авторов статьи). Часть информации получена из нормативных и правовых актов федерального и регионального уровней, из данных научной литературы. В качестве научных подходов выбраны геосистемный и геоситуационный, сравнительно-географический, проблемно-программный, а в качестве методов – статистический, аналогов и ключей, картографический и геоинформационных технологий.

На основании отчетных статистических данных СПб ГБУЗ «ПТД № 5» за первое полугодие 2022 г. был проведен анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (заболеваемость, смертность, распространенность и другие) как по районам обслуживаемого населения (Калининский и Красногвардейский), так и по отдельным муниципальным образованиям (МО) указанных районов (табл. 1).

При эпидемиологической оценке территории административных районов и МО выявлены нерав-

Таблица 1. **Основные параметры изучаемых районов Санкт-Петербурга на 30.06.2022 г.**

Table 1. **Main parameters of the studied areas of St. Petersburg as of June 30, 2022**

Территория/показатели	Число МО (абс.)	Число ТИРТ (абс.)	Площадь района (км^2)	Число жилых домов (абс.)	Число жилых домов без лифта (абс.)	Число квартир (абс.)	Число жителей (абс.)	Число детей и подростков (абс.)
Калининский район	7	74	40,9	1572	763	256285	567415	84097
Красногвардейский район	5	67	55,6	1317	633	179497	376512	66892

Таблица 2. **Эпидемиологические показатели по МО Калининского района Санкт-Петербурга на 30.06.2022 г.**
Table 2. **Epidemiological rates for Kalininskiy District of St. Petersburg as of June 30, 2022**

Показатели	Муниципальные образования						
	Северный	Академическое	МО 21	Пискаревский	Финляндский округ	Прометей	Гражданка
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	4,1	9,3	1,3	7,8	9,9	10,2	10,9
Распространенность (на 100 тыс. населения)	39,4	36,0	16,9	15,7	25,4	35,8	27,2
ЛТИ (число случаев на 1 км^2)*	3	1,3	1,8	1,4	0,9	3,5	2,9
Очаги туберкулеза (число очагов на 1 км^2)*	9	5	3,3	1,5	1,8	7	4,9

** за 10 лет (2012-2021 гг.)*
** for 10 years (2012-2021)*

номерность и неоднородность расположения как ОТБ, так и основных статистических показателей (заболеваемость туберкулезом – от 1,3 до 10,9 на 100 тыс. населения; распространенность туберкулеза – от 15,7 до 39,4; число ОТБ – от 1,5 до 9 на км^2; число случаев ЛТИ у детей – от 0,9 до 3,5 на км^2), что проиллюстрировано на примере МО Калининского района (табл. 2).

По географическим критериям (см. ниже) были выделены территории инфекционного туберкулезного риска (ТИРТ), для которых рассчитаны показатели, которые, как мы предполагали, оказывают влияние на вероятность наличия в них резервуара туберкулезной инфекции. На первом этапе разделение на территориальные ячейки проводилось на основании административного деления на муниципальные образования, по которым, в соответствии с Федеральным законом от 06.10.2003 № 131-ФЗ (ред. от 14.07.2022 г.) «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023 г.), имеются статистические данные, и указаны определенные и непротиворечивые границы [9]. В законе отражены основные принципы определения границ муниципальных районов, муниципальных образований и городских округов (далее Округа). На втором этапе с использованием критериев микрогеографического поля [13] выделяли линии разграничения в естественно существующих границах изучаемых территорий (улицы, парки, реки, ж/д пути и т.д.). Эти линии были определены индивидуальными границами микротерриторий, учитывающими на примерно однородной статистической поверхности муниципального образования специфические географические единицы. На основании этого деления мы предположили, что эти географические единицы будут отражать предел и особенности распределения явления или признака, где разделительная или барьерная функция обусловлена замыканием процесса перемещения населения; они были приняты как естественные границы ТИРТ. ТИРТ может как соответствовать понятию микрорайона, так и отличаться от него, поскольку имеет место и в тех районах города, в которых явное деление на микрорайоны отсутствует; например, в историческом центре (спально-промышленно-административно-деловая зона), промышленно-транспортно-логистическая зона [1]. Для мониторинга ОТБ применяли методы геоинформационных технологий: на карту микротерритории, полученную из приложения «Яндекс Карты», наносили как точки, отмечающие места проживания больных ТБ и детей с ЛТИ, так и места общественного и социального притяжения на микротерритории, актуализированные по результатам полевого исследования в июне-декабре 2021 г.

В зависимости от наличия ОТБ, являющихся объектами микротерритории, ТИРТ были разделены на три группы: промышленные территории без проживающего населения (далее исключались из исследования); ТИРТ без ОТБ; ТИРТ с ОТБ. Схема включения ТИРТ в исследование и исключения из него представлена на рис. 1.

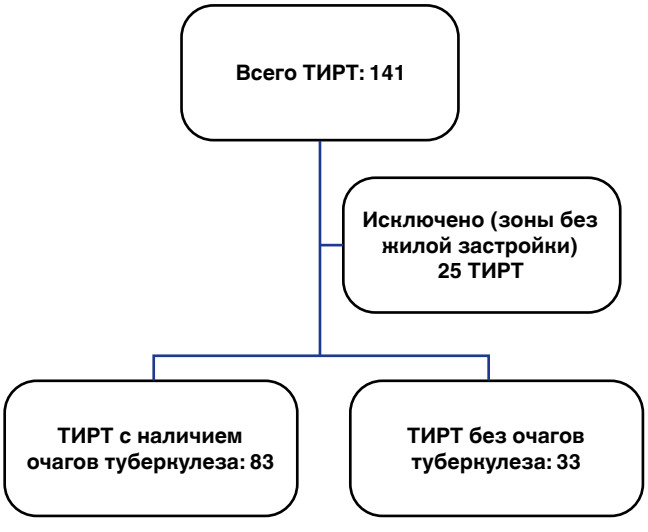


Рис. 1. *Схема включения ТИРТ в исследование и исключения из него*
Fig. 1. *TIRT inclusion and exclusion scheme of the study*

Были сформулированы гипотезы о влиянии микротерриториальных объектов и характеристик на вероятность наличия ОТБ. Установление признаков типологии микротерритории мегаполиса происходило на основании следующих показателей: географическое положение в рамках одного муниципального образования; степень и особенности застройки; количество (плотность) прожи-

вающего населения (взрослых и детей); функциональное назначение; наличие (плотность) точек притяжения населения (магазины, образовательные учреждения (ОУ), медицинские организаций (МО); рекреационные зоны) [6]; наличие очагов туберкулеза; выявленные случаи ЛТИ. Это позволило определить не только взаимовлияние «точек притяжения», но и определить наиболее значимый показатель для всех ТИРТ.

В ходе исследования нами проверялись перечисленные ниже гипотезы. Высокая плотность домов и, следовательно, малая площадь дворов, рост числа домов, имеющих общие дворы [3], облегчает передачу воздушно-капельных инфекций, включая ТБ. Большой возраст домов может способствовать сохранению МБТ, оставшихся от ранее проживавших в нем больных ТБ. Также, поскольку продолжительность жизни больных ТБ может превышать 10, а в отдельных случаях и 20 лет [5], вероятность нахождения ОТБ в домах старой постройки выше, чем в новостройках. В случае преобладания многоэтажных домов возрастает численность населения по отношению к местам общего пользования (лифт, подъезд), что может повышать риск трансмиссии инфекции в условиях ограниченного объема с отсутствием вентиляции [19]. При малом числе магазинов ожидается облегчение передачи воздушно-капельных инфекций, включая ТБ. Кроме того, ожидается вторичная зависимость плотности магазинов в зависимости от покупательной способности населения. Магазины относятся к значимым точкам притяжения [1]. Плотность МО анализировали как точки притяжения пациентов с респираторными заболеваниями, в т.ч. потенциальных больных ТБ. В ТИРТ с наличием очагов туберкулеза ожидается более высокая плотность выявленных лиц с ЛТИ. Методики расчета показателей приведены в табл. 3.

Полевые наблюдения проводились путем сопоставления картосхемы, полученной из приложения «Яндекс Карты», с фактическим состоянием местности с использованием труда волонтеров. Различия между группами ТИРТ определяли с использованием теста Манна-Уитни (распределение всех сопоставляемых признаков отличалось от нормального); критическое значение p принимали равным 0,05. После однофакторного анализа проводили многофакторный анализ с использованием логистической регрессии и ROC-анализ качества полученной регрессионной модели. Статистическую обработку данных проводили с использованием языка R версии 4.2.3 (2023-03-15) – «Shortstop Beagle» с пакетами «ROCR» и «Optimal Cutpoints».

Результаты

Однофакторный анализ проверки гипотез о влиянии различных факторов на группу ТИРТ представлен в табл. 4.

При попытке единовременно проверить независимость всех факторов, по которым удалось отклонить нулевую гипотезу в однофакторном и многофакторном анализах, мы столкнулись с «проклятьем размерности» [10]. Обычно для снижения размерности проводят факторный анализ, однако, поскольку для его проведения данные должны быть распределены нормально, в нашем случае это было невозможно. В связи с этим для снижения размерности данных мы поочередно проводили логистическую регрессию с параметрами, описывающими сходные явления.

К первой группе мы отнесли параметры, описывающие плотность населения и объектов, связанных с населением. При этом мы столкнулись с наличием сходных переменных, которые показали статистически значимый результат в однофакторном ана-

Таблица 3. **Источники данных для расчета показателей**

Table 3. **Sources of data for rates calculation**

Параметр	Источник	Рассчитываемые показатели
Площадь, км^2	План города	
Число домов	План города и результаты полевых наблюдений	Плотность домов (число домов на км^2)
Число квартир	Данные районного жилищного агентства	Плотность квартир (на км^2)
Численность населения	Данные районного жилищного агентства	Плотность населения (на км^2) Плотность взрослых (на км^2) Плотность детей (на км^2)
Возраст дома	Данные районного жилищного агентства	Средний возраст домов (лет)
Количество магазинов	План города и результаты полевых наблюдений	Плотность магазинов (число магазинов на км^2)
Количество остановок общественного транспорта	План города и результаты полевых наблюдений	Плотность остановок (число остановок на км^2)
Количество МО и их филиалов	План города и результаты полевых наблюдений	Плотность МО (число МО на км^2)
Количество зон отдыха (детские площадки, скверы, отмеченные на карте как зоны отдыха)	План города и результаты полевых наблюдений	Плотность зон отдыха (число зон отдыха на км^2)
Число ОУ: школ и детских садов	План города и результаты полевых наблюдений	Плотность ОУ (число ОУ на км^2)
Число случаев ЛТИ	Паспорт участка	Плотность ЛТИ (число случаев ЛТИ на км^2)

***Таблица 4*. Влияние различных факторов на группу ТИРТ**

***Table 4*. Influence of various factors on TIRT Group**

Параметр	*p*	Величина показателя в ТИРТ (медиана [25% и 75% квартили])	
		Без очагов ТБ	С наличием очагов ТБ
Площадь, км^2	0,04	0,5 [0,4-0,9]	0,4 [0,3-0,6]
Плотность домов, абс./км^2	<0,0001	12 [5-27]	62 [43-88]
Ср. возраст домов	0,3	54,7 [30,5-71,3]	48,9 [37,6-56,0]
Ср. кол-во этажей	0,09	6,8 [5,0-12,9]	8,5 [6,3-11,8]
Плотность квартир	<0,0001	1971 [400-4286]	9490 [7262-12764]
Плотность детей	0,06	750 [296-1055]	3300 [2608-4948]
Плотность взрослых	<0,0001	2646 [924-4687]	17403 [11774-25065]
Плотность населения	<0,0001	3320 [1220-5716]	19446 [15082-29559]
Плотность зон отдыха	<0,0001	6,7 [1,0-67,0]	30,0 [14,1-67,0]
Плотность магазинов	0,0002	4,0 [1,8-6,7]	8,0 [5,0-10,0]
Плотность остановок	0,003	8,9 [8,0-15,0]	13,3 [10,0-17,8]
Плотность ОУ	<0,0001	0,0 [0,0-3,0]	7,5 [3,3-13,3]
Плотность МО	0,002	0,0 [0,0-0,0]	0,9 [0,0-3,3]
Плотность ЛТИ	<0,0001	0,0 [0,0-0,0]	2,0[0,0-5,0]

лизе: плотность населения и плотность взрослого населения. Выбор одной из указанных переменных проводился путем построения двух разных регрессионных моделей и сопоставления их по величине AIC; предпочтение отдали модели с наименьшим значением AIC (табл. 5). Модель 1 была предпочтительнее модели 2. При этом в дальнейший анализ был взят параметр «плотность взрослых».

***Таблица 5*. Модели зависимости групп ТИРТ от параметров, описывающих размещение населения**

***Table 5*. Models of dependence of TIRT groups on parameters describing population distribution**

Параметры	Модель 1			Модель 2		
	Параметры	aOR	*p*	Параметры	aOR	*p*
Площадь	+	2,7991	0,09	+	2,6941	0,1
Плотность домов	+	1,0111	0,2	+	1,0106	0,3
Плотность квартир	+	1,0002	0,4	+	1,0001	0,4
Плотность взрослых	+	1,0002	0,05	-	-	-
Плотность населения	-	-	-	+	1,0001	0,07
AIC	88,5			89,1		

Ко второй группе мы отнесли факторы, описывающие точки притяжения – плотность зон отдыха, магазинов, остановок общественного транспорта, ОУ, МО. Статистически малозначимым было влияние на вероятность наличия ОТБ плотности зон отдыха (aOR=1,0124; *p*=0,4), магазинов (aOR=1,0664; *p*=0,2), остановок общественного транспорта (aOR=0,9907; *p*=0,8), а также МО (aOR=1,3178; *p*=0,1). Статистически значимым был параметр плотности ОУ (aOR=1,1802; *p*=0,03), который (вместе с плотностью ЛТИ, которую было невозможно отнести ни к одной из рассматриваемых групп) был включен в дальнейший анализ.

В результате проведенного многофакторного анализа с выбранными параметрами установлено, что статистически значимым фактором, влияющим на группу ТИРТ, является плотность взрослого населения (aOR=1,0002; *p*=0,0002). Роль плотности ОУ (aOR=0,9932; *p*=0,9) и ЛТИ (aOR=1,0837; *p*=0,6) была статистически малозначимой.

При этом мы дополнительно проверили гипотезу: не связана ли вероятность наличия ОТБ с простым параметром численности взрослого населения в ТИРТ? Для этого мы провели логистический регрессионный анализ с двумя параметрами: плотность взрослого населения и численность взрослых. В ходе данного анализа было установлено статистически значимое влияние именно параметра плотности взрослого населения (aOR=1,0002; *p*=0,003), а не его численности (aOR=1,0002; *p*=0,2). Таким образом, вероятность наличия ОТБ может быть описана уравнением логистической регрессии с одним параметром – плотностью взрослого населения (aOR=0.0002; *p*<0,0001), коэффициент для которого составляет 0,0002425, а свободный член – 1,596 (AIC=87).

Оптимальная точка отсечки ROC-кривой, определенная по алгоритму наибольшей близости к значению частоты истинно положительных результатов и наибольшей удаленности частоты ложноположительных результатов (с использованием алгоритма «ROC01» из пакета «OptimalCutpoints»), соответствует значению 0,62 на ROC-кривой; при этом частота ложноположительных результатов

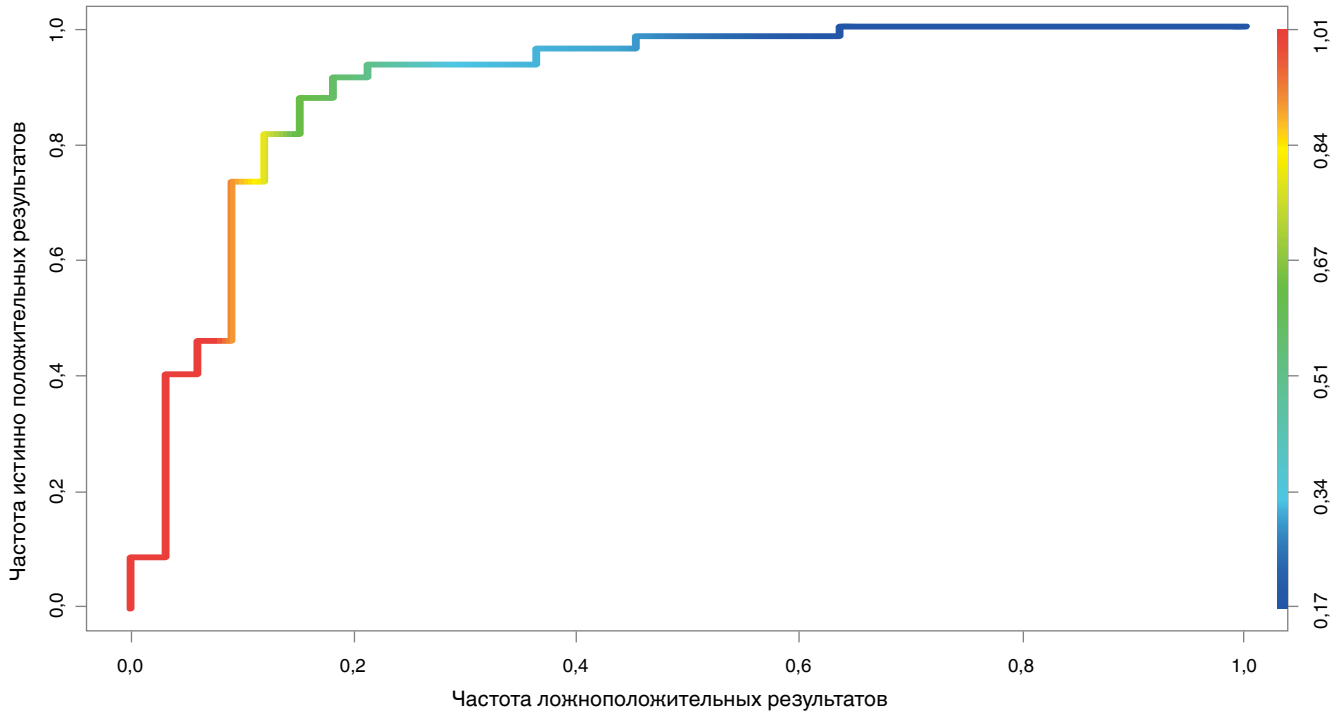


Рис. 2. *ROC-кривая уравнения логистической регрессии, описывающая вероятность наличия очага туберкулезной инфекции в зависимости от плотности населения*

Fig. 2. *ROC curve of the logistic regression equation describing the probability of the presence of a nidus of tuberculosis infection depending on population density*

не будет превышать 0,2 при частоте истинно положительных результатов не менее 0,8 (рис. 2). Исходя из результатов анализа можно оценить площадь под кривой; она составляет 0,903%, что можно расценить как отличную работу полученного классификатора [8].

Обсуждение

Полученные результаты характеризуют зависимость наличия ОТБ в ТИРТ от плотности населения. Взрослые, с одной стороны, имеют больший риск заболевания ТБ [4], но, с другой стороны, достаточно мобильны, чтобы передавать туберкулезную инфекцию далее. Наличие точек притяжения закономерно способствует передачи инфекции, что проявляется в однофакторном анализе; однако это влияние слишком мало для того, чтобы проявиться в многофакторном анализе по мере роста плотности взрослого населения. Аналогичные результаты были получены в исследовании [20] (Индия), в котором плотность населения имела положительную корреляцию с числом зарегистрированных случаев ТБ, а средняя высота местности – отрицательную, а также в исследовании [23] (Китай, внутренняя Монголия), в котором также имели значение рождаемость, число коек, осадки, атмосферное давление и продолжительность солнечного сияния. Влияние плотности населения на распространенность (и распространение) ТБ было отмечено и в исследовании [17]. Несложно заметить, что влияние плотности населения было отмечено в густонаселенных регионах, в которых пространственное взаимодействие имело существенное значение. В то же время отличительной особенностью нашего исследования была проверка гипотезы о наличии независимых факторов в многофакторном анализе, математически обоснованное выделение ведущего фактора – плотности взрослого населения, составление и оценка работоспособности регрессионной модели.

Есть несколько способов использования полученной зависимости вероятности наличия очага/очагов туберкулезной инфекции в соотношении с плотностью населения. Во-первых, в ходе планирования противотуберкулезных мероприятий первоочередное внимание следует уделять территориям, имеющим наиболее высокую плотность населения. Во-вторых, в условиях относительно стабильной эпидемической ситуации по туберкулезу, имеющейся на момент проведения исследования, оптимальная точка отсечения модели (0,62) соответствовала плотности населения 8460 чел. взрослого населения на кв. км. Следовательно, в ходе градостроительных мероприятий в г. Санкт-Петербурге можно ориентироваться на данный параметр и, при прочих равных, выбирать способы застройки жилого пространства без его превышения. В-третьих, при необходимости предоставления жилья больным туберкулезом (при наличии альтернатив), следует выбирать территории с более низкой плотностью населения.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило наличие вариабельных моделей микротерриторий для развития ОТБ. Объекты территорий имеют влияние на распространение ТБ, однако решающим фактором, оказывающим влияние на вероятность наличия ОТБ, является плотность взрослого населения. Следовательно, использование показателя плотности населения на территории, указанного в приказе 543н [12], имеет обоснованное требование и должно быть методически доработано и использовано для организации работы, определения нагрузки и оплаты труда работников амбулаторных учреждений. Кроме того, выявленная мера риска распространения туберкулезной инфекции (aOR=1,0002/чел. на км²) может быть использована в ходе планирования противотуберкулезных мероприятий. Дальнейшие перспективы исследований о влиянии географических факторов на распространение туберкулезной инфекции в мегаполисе, на наш взгляд, связаны с определением меры «прозрачности» границ микротерриторий для источников туберкулезной инфекции и с проведением аналогичных исследований для других инфекционных заболеваний.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов К.Э., Зиновьев А.С., Морачевская К.А. Роль ритейла в трансформации микрорайонного принципа организации городской среды // Известия РАН (Серия Географическая). – 2019. – № 3. – С. 13-27.
2. Белова Е.В., Стаханов В.А. Применение картографического метода для совершенствования наблюдения за очагами туберкулезной инфекции на фтизиопедиатрическом участке // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 154-155.
3. Голованова М.Н. Совершенствование противотуберкулезных мероприятий с помощью компьютерной программы мониторинга очагов туберкулеза. дис…. канд. мед. наук 14.01.16 – фтизиатрия: 137 с.
4. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н., Сердобинцев М.С., Белиловский Е.М., Синицын М.В. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 17-26. https://doi/org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26
5. Громов А.В., Михайлова Ю.В., Стерликов С.А Продолжительность жизни от момента выявления заболевания до наступления летального исхода от болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в территориях с низкой плотностью населения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 1. – С. 472–490. https://doi/org/10.24412/2312-2935-2023-1-472-490
6. Екатеринбург: транспортное планирование, нацеленное на качество. Прогнозирование транспортного спроса и актуализация документов транспортного планирования на примере Екатеринбурга. URL: https://www.ksodd.ru/pdf/science/2019_10_17_%D0%95%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B3%20%D0%A7%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%8F%D0%BA%D0%BE%D0%B2%20%D0%9F.%D0%90..pdf [Дата обращения 11.09.2023].
7. Катола В.М. К вопросу о заболеваемости туберкулезом в России. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 66. – С. 29-33. https://doi/org/10.12737/article_5a1f7127250c61.73430341
8. Ковалев А.А. Логистическая регрессия и ROC-анализ. Методическое пособие. Режим доступа: URL: https://gsmu.by/upload/file/kafedra%20studentu/fizika/log_reg.pdf [Дата обращения: 11.09.2023].
9. Монастырская О.Е., Песляк О.А. Методика определения границ городских агломераций //Вестник БГТУ им. В.Г. Шухова. – 2019. – № 2. – С. 111-121. https://doi/org/10.12737/article_5c73fc21703586.16507052
10. Осмокеску Н. Что такое «проклятие размерности» и как ее снизить. [Электронный ресурс]. URL: https://robotdreams.cc/blog/128-znat-menshe-chtoby-znat-bolshe [Дата обращения: 11.09.2023].

REFERENCES

1. Aksenov K.E., Zinoviev A.S., Morachevskaya K.A. The role of retail in the transformation of the microdistrict organization of the urban environment. *Izvestiya RAN. Seriya Geograficheskaya*, 2019, no. 3, pp. 13-27. (In Russ.)
2. Belova E.V., Stakhanov V.A. Application of the cartographic method to improve monitoring of foci of tuberculosis infection in the phthisiopediatric area. *Zdorovye I Obrazovaniye V XXI Veke*, 2014, vol. 16, no. 4, pp. 154-155. (In Russ.)
3. Golovanova M.N. *Sovershenstvovaniye protivotuberkuleznykh meropriyatiy s pomoshchyu kompyuternoy programmy monitoringa ochagov tuberkuleza. Dis. kand. med. nauk.* [Improving anti-tuberculosis measures using a special software for monitoring tuberculosis nudi. Cand. Diss.]. 137 p.
4. Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Muravyev A.N., Serdobintsev M.S., Belilovsky E.M., Sinitsyn M.V. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation: changes over the XXIth century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 17-26. (In Russ.) https://doi/org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26
5. Gromov A.V., Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A. Life expectancy from the moment of diagnosis of the disease to death from illness caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in areas with low population density. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2023, no. 1, pp. 472-490. (In Russ.) https://doi/org/10.24412/2312-2935-2023-1-472-490
6. *Yekaterinburg: transportnoye planirovaniye, natselennoye na kachestvo. Prognozirovaniye transportnogo sprosa i aktualizatsiya dokumentov transportnogo planirovaniya na primere Yekaterinburga.* [Yekaterinburg: transport planning aimed at quality. Forecasting transport demand and updating transport planning documents using the example of Yekaterinburg]. Available: https://www.ksodd.ru/pdf/science/2019_10_17_%D0%95%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B3%20%D0%A7%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%8F%D0%BA%D0%BE%D0%B2%20%D0%9F.%D0%90.pdf Accessed September 11, 2023
7. Katola V.M. On tuberculosis incidence in Russia. *Byulleten Fiziologii I Patologii Dykhaniya*, 2017, no. 66, pp. 29-33. (In Russ.) https://doi/org/10.12737/article_5a1f7127250c61.73430341
8. Kovalev A.A. *Logisticheskaya regressiya i ROC-analiz. Mrtodicheskoye Posobiye.* [Logic regression and ROC-analysis. A handbook]. Available: Available: https://gsmu.by/upload/file/kafedra%20studentu/fizika/log_reg.pdf Accessed September 11, 2023
9. Monastyrskaya O.E., Peslyak O.A. Methodology for determining the boundaries of urban agglomerations. *Vestnik BGTU Im. V.G. Shukhova*, 2019, no. 2, pp. 111-121. (In Russ.) https://doi/org/10.12737/article_5c73fc21703586.16507052
10. Osmokescu N. *Chto takoye «proklyatiye razmernosti» i kak yeye snizit.* [What is the "curse of dimensionality" and how to reduce it]. (Epub.), Available: https://robotdreams.cc/blog/128-znat-menshe-chtoby-znat-bolshe Accessed September 11, 2023

11. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. Изд. 4-е, перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 448с.

12. Приказ Минздравсоцразвития России от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению»

13. Трофимов А.М., Чистобаев А. И., Шарыгин М. Д., Теория поля и границ в географии. Концепция географического поля // Вестник СПбГУ (Серия 7). –1993. – № 3. – С. 94-101.

14. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ.

15. Цибикова Э.Б., Зубова Н.А., Мидоренко Д.А. Характеристика очагов туберкулезной инфекции и анализ пространственного их распределения для определения численности населения, нуждающегося в проведении флюорографии // Социальные аспекты здоровья населения. –2017. – № 4. – С. 56. https://doi/org/10.21045/2071-5021-2017-56-4-8

16. Челнокова О.Г., Николаев А.Г., Ефремов И.А., Голованова М.Н. Применение информационно-коммуникационных технологий и программных средств в работе фтизиатра // Биотехносфера. – 2016. – № 6. – С. 40-43.

17. Inggarputri Y.R., Trihandini I., Novitasari P.D., Makful M.R. Spatial analysis of tuberculosis cases diffusion based on population density in Bekasi Regency in 2017-2021 // BKM Public Health & Community Medicine. – 2023. – Vol. 39, № 1. – P. e6462. https://doi/org/10.22146/bkm.v39i1.6462

18. Kammerer J.S., Shang N., Althomsons S.P., Haddad M.B., Grant J., Navin Th.R. Using statistical methods and genotyping to detect tuberculosis outbreaks // International Journal of Health Geographics. – 2013. – Vol. 12, № 15. – P. 114–128. https://doi/org/10.1186/1476-072X-12-15

19. Rao M., Johnson A. Impact of Population Density and Elevation on Tuberculosis Spread and Transmission in Maharashtra, India // Journal of Emerging Investigators. – 2021. – № 4. – P.1-5.

20. Schweizerische Akademie der MedizinischenWissenschaften: PersonalisierteMedizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten (2019). Available at: https://www.samw.ch/de/Publikationen/Empfehlungen/Grundlagen-personalisierte-medizin.html [Accessed 11.09.2022].

21. Österreichische Plattform für Personalisierte Medizin: Onlinekurs: Personalisierte Medizin. Available at: https://onlinekurs.personalized-medicine.at/pdf/Onlinekurs.pdf [Accessed 11.09.2023].

22. Jain K.K. Textbook of Personalized Medicine. Springer International Publishing; Third edition. – Cham, Switzerland: Springer, 2021.

23. Wang X., Yin S., Li Y., Wang W., Du M., Guo W., Xue M., Wu J., Liang D., Wang R., Chu D. Spatiotemporal epidemiology of, and factors associated with, the tuberculosis prevalence in northern China, 2010–2014 // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 365. https://doi.org/10.1186/s12879-019-3910-x

11. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. *Ftiziatriya*. [Phthisiology]. 4th ed., supplemented, revised, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 449 p.

12. Edict no. 543n of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated May 15, 2012 On Approval of the Regulations on Organization of Provision of Primary Health Care to Adult Population. (In Russ.)

13. Trofimov A.M., Chistobaev A.I., Sharygin M.D. Theory of field and boundaries in geography. Geographic field concept. *Vestnik SPbGU (Seriya 7)*, 1993, no. 3, pp. 94-101. (In Russ.)

14. Federal Law no. 323-FZ as of 21.11.2011 On Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. (In Russ.)

15. Tsibikova E.B., Zubova N.A., Midorenko D.A. Characteristics of TB focal points and analysis of their geographical distribution to estimate population subject to chest X-ray testing. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya,* 2017, no. 4, pp. 56. (In Russ.) https://doi/org/10.21045/2071-5021-2017-56-4-8

16. Chelnokova O.G., Nikolaev A.G., Efremov I.A., Golovanova M.N. The use of information and communication technologies in a phthisiologist's practice. *Biotekhnosfera*, 2016, no. 6, pp. 40-43. (In Russ.)

17. Inggarputri Y.R., Trihandini I., Novitasari P.D., Makful M.R. Spatial analysis of tuberculosis cases diffusion based on population density in Bekasi Regency in 2017-2021. *BKM Public Health & Community Medicine*, 2023, vol. 39, no. 1, pp. e6462. https://doi/org/10.22146/bkm.v39i1.6462

18. Kammerer J.S., Shang N., Althomsons S.P., Haddad M.B., Grant J., Navin Th.R. Using statistical methods and genotyping to detect tuberculosis outbreaks. *International Journal of Health Geographics,* 2013, vol. 12, no. 15, pp. 114–128. https://doi/org/10.1186/1476-072X-12-15

19. Rao M., Johnson A. Impact of population density and elevation on tuberculosis spread and transmission in Maharashtra, India. *Journal of Emerging Investigators*, 2021, no. 4, pp. 1-5.

20. Schweizerische Akademie der MedizinischenWissenschaften: PersonalisierteMedizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten (2019). Available: https://www.samw.ch/de/Publikationen/Empfehlungen/Grundlagen-personalisierte-medizin.html Accessed September 11, 2022

21. Österreichische Plattform für Personalisierte Medizin: Onlinekurs: Personalisierte Medizin. Available: https://onlinekurs.personalized-medicine.at/pdf/Onlinekurs.pdf Accessed September 11, 2023

22. Jain K.K. Textbook of Personalized Medicine. Springer International Publishing; Third edition. Cham, Switzerland, Springer, 2021.

23. Wang X., Yin S., Li Y., Wang W., Du M., Guo W., Xue M., Wu J., Liang D., Wang R., Chu D. Spatiotemporal epidemiology of, and factors associated with, the tuberculosis prevalence in northern China, 2010–2014. *BMC Infect Dis*., 2019, vol. 19, no. 1, pp. 365. https://doi.org/10.1186/s12879-019-3910-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
Тел.: +7 (812) 295-06-46

Божков Игорь Александрович
Д. м. н., профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, председатель правления АНОО ДПО «Центр программ и проектов в области развития здравоохранения», профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ
E-mail: first@amk-russia.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health
2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100
Phone: +7 (812) 295-06-46

Igor A. Bozhkov
Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Head of Steering Board of Center for Health Development Programs and Projects, Professor of Family Medicine Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health, Professor of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health
Email: first@amk-russia.ru

Севастьянов Михаил Александрович
Д. м. н., профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, директор СПб СБСУСО «Дом-интернат для престарелых и инвалидов №1»
E-mail: mike.seva1972@yandex.ru

Корнева Наталья Вячеславовна
К. м. н., доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Администрация Калининского района Санкт-Петербурга
195009, Россия, г. Санкт Петербург, Арсенальная наб., д. 13/1
Тел.: +7 (812) 576-99-03

Силиди Илья Юрьевич
Начальник отдела здравоохранения
E-mail: zdrav@tukalin.gov.spb.ru

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

Стерликов Сергей Александрович
Д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отдела эпидемиологии и мониторинга туберкулеза и ВИЧ-инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
E-mail: sterlikov@list.ru

Mikhail A. Sevastyanov
Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Director of Nursing Home for the Elderly and Disabled no. 1
Email: mike.seva1972@yandex.ru

Natalya V. Korneva
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Assistant of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Ministry of Health
Email: n.korneva82@mail.ru

St. Petersburg Kalininskiy District Administration
13/1 Arsenalnaya Nab., St. Petersburg, 195009, Russia
Phone: +7 (812) 576-99-03

Ilya Yu. Silidi
Head of Health Department
Email: zdrav@tukalin.gov.spb.ru

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, Head of Department for Tuberculosis and HIV Epidemiology and Monitoring National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
Email: sterlikov@list.ru

Поступила 10.01.2024

Submitted as of 10.01.2024

© С.Б. БОРИСОВА, Н.Ю. БОРОДИНА, 2024

УДК 616.24-002.5:578.828.6:615.28 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-40-49

Эффективность и безопасность бедаквилин-содержащих режимов лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией

С.Б. БОРИСОВА, Н.Ю. БОРОДИНА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать эффективность и безопасность применения бедаквилина на фоне антиретровирусной терапии в режимах лечения больных с сочетанной патологией – ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности и безопасности режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, при лечении пациентов в 2017-2019 гг. В исследование вошло 40 больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную (АРТ) терапию.

Результаты. Лечение туберкулеза у этой категории пациентов, закончивших основной курс химиотерапии, признано эффективным в 70,6%. Эффективность была достоверно выше у пациентов: при сохраненном иммунном статусе (88,9% и 51,6%, *p*=0,04) – за счет снижения доли летальных исходов с 19,4% до 0; при сохраненной чувствительности к фторхинолонам (81,8% и 51,7%, *p*=0,08) – за счет снижения доли неблагоприятных исходов лечения в 3,4 раза (с 31,0% до 9,1%) и доли неоцененных курсов – в 1,9 раза (с 17,2% до 9,1%). Проведенный анализ показал хорошую переносимость бедаквилина, включенного в схемы лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, в сочетании с антиретровирусной терапией. Частота НЯ, связанных с применением бедаквилин-содержащего режима, составила 7,5%. При назначении бедаквилина следует отдавать предпочтение схемам АРВТ, не содержащим ННИОТ и ИП (частота неблагоприятных исходов лечения при назначании бедаквилина в сочетании с ННИОТ в 1,7 раза выше; частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением бедаквилин-содержащего режима в сочетании с ИП в 2,7 раза выше, чем при назначении схем АРВТ без включения ИП (в том числе, связанных с бедаквилином – в 5,2 раза). Частота рецидивов туберкулеза через 1-3 года после эффективного курса химиотерапии с применением бедаквилина на фоне антиретровирусной терапии составила 9,1%.

Ключевые слова: туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, бедаквилин, химиотерапия.

Для цитирования: Борисова С.Б., Бородина Н.Ю. Эффективность и безопасность бедаквилин-содержащих режимов лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 40–49. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-40-49

Effectiveness and Safety of the Regimens Containing Bedaquiline in Patients with TB and HIV-infection

S.B. BORISOVA, N.YU. BORODINA

Nizhegorodskiy Regional Clinical TB Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze effectiveness and safety of bedaquiline administered concurrently with antiretroviral therapy in treatment regimens for patients with such comorbidities as HIV infection and multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis.

Subjects and Methods. Effectiveness and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in the treatment of patients in 2017-2019 was analyzed. The study included 40 patients with multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB) and HIV infection receiving antiretroviral (ART) therapy.

Results. Treatment of tuberculosis in this category of patients who completed the main course of chemotherapy was found to be effective in 70.6%. The effectiveness was significantly higher in the following patients: those with intact immune status (88.9% and 51.6%, *p*=0.04) due to a significant reduction in the proportion of fatal outcomes from 19.4% to 0; those with preserved susceptibility to fluoroquinolones (81.8% and 51.7%, *p*=0.08) due to a 3.4-fold reduction in the proportion of unfavourable treatment outcomes (from 31.0% to 9.1%) and a 1.9-fold reduction in the proportion of treatment outcomes that could not be evaluated (from 17.2% to 9.1%). The analysis showed good tolerability of bedaquiline included in MDR/XDR-TB treatment regimens in combination with antiretroviral therapy. The frequency of AEs associated with the bedaquiline-containing regimen made 7.5%. When prescribing bedaquiline, preference should be given to ART regimens that do not contain NNRTIs and PIs (the incidence of adverse treatment outcomes when bedaquiline is prescribed in combination with NNRTIs is 1.7 times higher; the incidence of adverse events (AEs) associated with the use of a bedaquiline-containing regimen in combination with PIs is 2.7 times higher than when prescribing ART regimens without PIs (including those associated with bedaquiline – 5.2 times). In 1-3 years after the effective course of chemotherapy with bedaquiline during antiretroviral therapy, tuberculosis relapse rate made 9.1%.

Key words: TB/HIV co-infection, multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, bedaquiline, chemotherapy.

For citation: Borisova S.B., Borodina N.Yu. Effectiveness and safety of the regimens containing bedaquiline in patients with TB and HIV-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 40–49. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-40-49

Для корреспонденции:
Борисова Светлана Борисовна
E-mail: nokpdpolikl@yandex.ru

Correspondence:
Svetlana B. Borisova
Email: nokpdpolikl@yandex.ru

Введение

Во всем мире эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) остается достаточно сложной и поддерживается миграционными потоками, ростом числа ВИЧ-позитивных больных, а также увеличением доли туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Туберкулез является основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в 2022 г. он стал причиной 167000 смертей среди ЛЖВ. Риск заболевания ТБ у ЛЖВ в 18 раз выше [18, 22].

По результатам мета-анализа, проведенного Sultana Z.Z. и соавт. (2021 г.), в 54 исследованиях, включающих 430534 больных ТБ, вероятность МЛУ-ТБ в 1,42 раза выше у ВИЧ-положительных пациентов, чем у ВИЧ-отрицательных (ОШ=1,42; ДИ=1,17-1,71, I2 = 75,8%). Выше вероятность развития первичного МЛУ-ТБ (ОШ=2,76; ДИ=1,70-4,46, I 2=0,00%) и отмечена тенденция к увеличению вероятности МЛУ-ТБ у ЛЖВ старше 40 лет (ОШ=1,56; ДИ=1,17-2,06) [23]. В России также наблюдается увеличение распространения МЛУ-ТБ среди ЛЖВ, что является взаимоотягчающими факторами неблагоприятного течения заболеваний [15, 5].

Эффективность курсов химиотерапии в группе МЛУ-ТБ/ВИЧ+ по данным разных авторов неоднозначна. Так, Bastard M. и соавт. (2018 г.) ретроспективно оценили результаты лечения лекарственно-устойчивого ТБ у МЛУ-ТБ/ВИЧ+ и МЛУ-ТБ/ВИЧ- пациентов, получавших лечение по индивидуальному режиму на основе рекомендаций ВОЗ в семи странах: Абхазии, Армении, Колумбии, Кении, Кыргызстане, Свазиленде и Узбекистане. Установлено, что у МЛУ-ТБ/ВИЧ+ был более высокий уровень летальности (19,0%) против (9,4%) при МЛУ-ТБ/ВИЧ-, однако у МЛУ-ТБ/ВИЧ+ показатель успеха был на 10% выше, чем у МЛУ-ТБ/ВИЧ- (64,0% против 53,2%, p = 0,007). Фактором, связанным с неблагоприятным исходом терапии, явилось отсутствие АРТ [16].

По данным Chem E.D. и соавт. (2019 г.), успех лечения был ниже среди МЛУ-ТБ/ВИЧ+ по сравнению с МЛУ-ТБ/ВИЧ-. Соотношение успешного/безуспешного лечения пациентов составляло примерно 2:1 среди МЛУ-ТБ/ВИЧ+ и 3:1 среди МЛУ-ТБ/ВИЧ-. Необходимо быстрое начало АРТ и улучшение приверженности лечению [17]. Аналогичные данные получены и на российской популяции пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ+ [4].

Огромная роль в улучшении эффективности лечения у лиц с МЛУ и ШЛУ-ТБ отводится использованию новых противотуберкулезных препаратов, таких, как бедаквилин [9]. Однако данных по эффективности и безопасности лечения пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ+ на фоне антиретровирусной терапии недостаточно [21, 11, 1, 10]. В большинстве работ отражены аспекты эффективности только по окончанию интенсивной фазы химиотерапии [14, 2, 3]. Отдаленные результаты химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ/ВИЧ наиболее актуальны. В недавнем систематическом обзоре сообщается о более высоких показателях рецидивов ТБ в районах с высокой распространенностью ВИЧ [24], что согласуется с предыдущим систематическим обзором, в котором сообщалось о более высокой частоте рецидивов ТБ у ВИЧ-положительных лиц по сравнению с ВИЧ-отрицательными: 4,5 (3,2-5,8) против 1,9 (1,2-2,7) на 100 человеко-лет [19]. Посттуберкулезные изменения в легких после завершения лечения ТБ вызывают дополнительную озабоченность. Проспективное когортное исследование в Малави показало, что после успешного лечения ТБ у одной трети когорты были обнаружены отклонения от нормы спирометрии, а у 40% — бронхоэктазы. Хотя у ЛЖВ реже возникали острые респираторные заболевания через 1 год после лечения ТБ (12,9% против 21,9%), частота посттуберкулезных заболеваний в этой популяции также была высокой [20]. По литературным данным за 2019 г. установлено, что более чем в половине случаев (58,8%) рецидивы туберкулеза происходят в течение первого года после завершения основного курса лечения. Следовательно, в течение 12 месяцев после перевода в III группу диспансерного наблюдения («клиническое излечение») требуется особое внимание к состоянию пациента как от фтизиатра, так и от самого пациента [4].

Цель исследования

Анализ эффективности и безопасности применения бедаквилина в режимах лечения больных с сочетанной патологией – ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью на фоне антиретровирусной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования: исследование ретроспективное, несравнительное, описательное. Выполнено на базе ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Для анализа использовались сведения из медицинской документации: медицинские карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 025/у), медицинские карты больного туберкулезом (учетная форма № 081/у), медицинские карты лечения больного туберкулезом (учетная форма № 01-ТБ/у), объединенная база данных бактериологических исследований на туберкулез (WINBACTER-TB). Формирование выборки пациентов: проанализированы данные больных с коинфекцией ВИЧ и МЛУ-ТБ, которым в период 2017–2019 гг. назначался бедаквилин.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; установленный диагноз туберкулеза с МЛУ или ШЛУ возбудителя, согласно Приказу № 951 от 29 декабря 2014 г. (устойчивость к изониазиду, рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам) [13]; установленная клинико-рентгенологическая активность туберкулезного процесса; наличие ВИЧ-инфекции. Критерии невключения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

Всем пациентам проводились первичные и контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, лабораторное, микробиологическое и рентгенологическое, включающие сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевина); исследование крови на антитела к ВИЧ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения (компьютерная или линейная томография); фибробронхоскопия; спирография; микроскопия и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система *BACTEC MGIT 960*) и плотные питательные среды для выявления микобактерий туберкулеза (Финн-2, Левенштейна-Йенсена). Определение ЛУ, выделенных МБТ к ПТП, проводили путем посева на плотные и жидкие питательные среды. Изначально всем больным проводили исследование ЛУ МБТ одним из молекулярно-генетических методов: полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени с определением ЛУ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину (ООО «Синтол», Москва); методом Xpert® MTB/Rif (компания «Цефеид», США) с определением ЛУ к рифампицину; методом биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТВ-биочип MDR» и «ТВ-биочип2» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва) с определением ЛУ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину. Решение о назначении лечения с применением бедаквилина принималось Центральной врачебной комиссией ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Участники получали 400 мг бедаквилина один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю в течение следующих 22 недель в сочетании с базовым режимом (БР) препаратов, назначенным в соответствии с инструкцией по медицинскому применения препарата и действующими нормативными документами Минздрава России, регламентирующими лечение больных с МЛУ ТБ. Пациенты получали таблетки бедаквилина строго подконтрольно, после завтрака, запивая водой [13, 8, 6].

Критерии эффективности терапии для оценки результатов применения схем с бедаквилином определены в Приказе № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [12]:

- «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически, микробиологически и рентгенологически» – это пациент с бактериовыделением до начала лечения, полностью прошедший курс лечения, и у него при положительной клинико-рентгенологической динамике подтверждено отсутствие бактериовыделения при посеве и микроскопии;
- «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически» – пациент без бактериовыделения, полностью прошедший курс химиотерапии, и у него достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика;
- «неэффективный курс химиотерапии» – у пациента сохраняется или появилось бактериовыделение на фоне химиотерапии, а также имеется отрицательная клинико-рентгенологическая динамика;
- «досрочное прекращение химиотерапии» – пациент прервал лечение на 2 месяца и более;
- «смерть» – больной умер во время курса химиотерапии от любой причины;
- «больной выбыл из-под наблюдения» – больной выбыл из-под наблюдения, проводившего химиотерапию учреждения (в другую административную территорию или ведомство), и результат курса химиотерапии неизвестен.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. Применены методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95% доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Результаты исследования

В исследование включено 40 пациентов. Все пациенты являлись постоянными жителями Нижегородской области. Мужчин было 28 [70,0%; 95% ДИ

Таблица 1. **Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, (*n*=40)**

Table 1. **General characteristics of the patients included in the study, (*n*=40)**

Признак	Частота		
	абс.	%	95% ДИ
Пол			
Мужской	28	70,0	55,80% –84,20%
Женский	12	30,0	15,80% –44,20%
Возраст			
25–35 лет	11	27,5	13,66% – 41,34%
36–44 лет	21	52,5	37,02% – 67,98%
45–60 лет	8	20,0	7,60% – 32,40%
Категории больных на момент назначения бедаквилина			
Впервые выявленные	16	40,0	24,82% – 55,18%
Рецидивы	7	17,5	5,72% – 29,28%
Хроническое течение туберкулеза	17	42,5	27,18% – 57,82%
Из них давность туберкулеза:			
до 5 лет	13	76,5	63,36% – 89,64%
5–10 лет	2	11,8	1,80% – 21,80%
более 10 лет	2	11,8	1,80% – 21,80%
Исходы предыдущих курсов лечения туберкулеза (*n*=24)			
1 эффективный исход по 1-3 режиму	4	16,7	5,14% – 28,26%
1 эффективный исход по 4 режиму	3	12,5	2,25% – 22,75%
1 неэффективный исход по 1 режиму	3	12,5	2,25% – 22,75%
1 неэффективный исход по 2 режиму	1	4,2	2,02% – 10,42%
1 неэффективный исход по 4 режиму	9	37,5	22,50% – 52,50%
≥2 неэффективных исхода по 4 режиму	4	16,7	5,14% – 28,26%
Иммунный статус пациентов на момент назначения бедаквилина			
<50 кл/мкл	5	12,5	2,25% – 22,75%
50-99 кл/мкл	6	15,0	3,93% – 26,07%
100-199 кл/мкл	9	22,5	9,56% – 35,44%
200-349 кл/мкл	11	27,5	13,66% – 41,34%
350-499 кл/мкл	7	17,5	5,72% – 29,28%
500 и > кл/мкл	2	5,0	1,75% – 11,75%

55,5-84,2], женщин – 12 [30,0%; 95% ДИ 15,2-44,2]. Возраст пациентов от 26 до 58 лет (средний возраст 39,2±1,0 года) (табл. 1).

Преобладали пациенты с хроническим течением туберкулеза – 17 (42,5%), больных с рецидивом было 7 (17,5%), с впервые выявленным туберкулезом – 16 (40,0%). Характеристика туберкулезного процесса представлена на рис. 1 и в табл. 2. Средний срок заболевания у пациентов с хроническим течением туберкулеза (*n*=17) составил 4,2±1,2 года. Ранее получали лечение по основному курсу 24 пациента [60,0%; 95% ДИ 44,5-75,5]. Из числа ранее леченных: 10 пациентов (41,7%) имели один

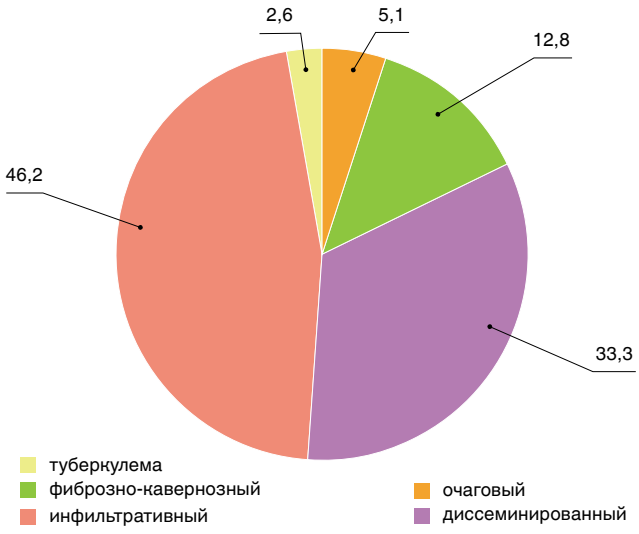


Рис. 1. *Клинические формы ТБ легких (%) у пациентов, включенных в исследование (Нижегородская область, 2017–2019 гг.)*

Fig. 1. *Clinical forms of pulmonary tuberculosis (%) in the patients included in the study (Nizhegorodskaya Oblast, 2017–2019)*

Таблица 2. **Характеристика туберкулеза у пациентов, получавших бедаквилин, (*n*=40)**

Table 2. **Characteristics of tuberculosis in the patients treated with bedaquiline, (*n*=40)**

Признак	Частота		
	абс.	%	95% ДИ
Генерализованный туберкулез			
Только легкие	17	42,5	27,18% – 57,82%
Только внелегочная локализация	1	2,5	2,34% – 7,34%
Легкие + 1 внелегочная локализация	11	27,5	13,66% – 41,34%
Легкие + 2 и более внелегочных локализации	11	27,5	13,66% – 41,34%
Сочетание с плевритом из числа ТБ легких, (*n*=39)	9	23,1	10,04% – 36,16%
Туберкулез бронхов из числа ТБ легких, (*n*=39)	5	12,8	2,45% – 23,15%
Клинические формы туберкулеза легких, *n*=39			
Туберкулема	1	2,6	2,33% – 7,53%
Очаговый	2	5,1	1,72% – 11,92%
Фиброзно-кавернозный	5	12,8	2,45% – 23,15%
Диссеминированный	13	33,3	18,69% – 47,91%
Инфильтративный	18	46,2	30,75% – 61,65%
Распространенность легочного процесса, *n*=39			
Двустороннее поражение	23	59,0	43,76% – 74,24%
Одностороннее поражение более доли	2	5,1	1,72% – 11,92%
Одностороннее поражение менее доли	14	35,9	21,03% – 50,77%
Деструкция легочной ткани, *n*= 23 (59,0%)			
Полости в одном легком	9	39,1	23,98% – 54,22%
Полости в обоих легких	14	60,9	45,78% – 76,02%

неэффективный исход лечения с применением препаратов резервного ряда, 4 (16,7%) – два и более неэффективных исхода лечения с применением препаратов резервного ряда.

Как видно из табл. 2, у 22 (55,0%) пациентов имела место генерализация туберкулезного процесса: 2 локализации туберкулеза были у 11 пациентов (27,5%), 3 и более локализаций – у 11 (27,5%). У 1 пациента (2,5%) имел место туберкулезный спондилит без наличия активных специфических изменений в легочной ткани. Туберкулезные изменения в легких были у 39 (97,5%) пациентов, изолированное поражение легких выявлено у 17 (42,5%) больных. Большинство пациентов имели низкий иммунный статус с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл – 31 (77,5%), в том числе у 11 пациентов (27,5%) уровень CD4-лимфоцитов был менее 100 кл/мкл. Средний уровень CD4-лимфоцитов на момент начала лечения туберкулеза с применением бедаквилина составил 234,0±28,1 кл/мкл [95% ДИ 225,29-242,71] (табл. 1). Всем пациентам на момент включения бедаквилина была назначена антиретровирусная терапия по стандартным схемам. Из них 36 пациентов получали комбинацию 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ): тенофовир/ламивудин (27 чел.), зидовудин/ламивудин (7 чел.), абакавир/ламивудин и фосфазид/ламивудин (по 1 чел.); с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ): эфавиренз (35 чел.), невирапин (1 чел.); 3 пациентам была назначена комбинация 2 НИОТ (абакавир/ламивудин) с ингибиторами протеазы (ИП): лопинавир/ритонавир (2 чел.), саквинавир/ритонавир (1 чел.); 1 пациенту была назначена комбинация 2 НИОТ (тенофовир/ламивудин) с ингибитором интегразы (ИИ) (долутеграви). В последующем 8 пациентам ННИОТ (все получали эфавиренз) был заменен на ИП (лопинавир/ритонавир (5 чел.), атазанавир (2 чел., в том числе в комбинации с ритонавиром – 1), дарунавир/ритонавир (1 чел.).

У 37 пациентов определение лекарственной чувствительности МБТ проводилось на плотных и жидких питательных средах к следующим препаратам: изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), этамбутол (E), канамицин (Km), амикацин (Am), капреомицин (Cm), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), аминосалициловая кислота (PAS), линезолид (Lzd). У 3 пациентов в связи с отсутствием роста культуры множественная лекарственная устойчивость выявлена молекулярно-генетическими методами.

У всех пациентов имела место множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза: у 37 микобактерии туберкулеза были обнаружены в мокроте, у 3 – в операционном материале. Из 37 бактериовыделителей у 17 (45,9%) имело место массивное бактериовыделение: кислотоустойчивые микобактерии были обнаружены в мокроте методом бактериоскопии. Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен на рис. 2. Устойчивость к линезолиду в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам имела место у 1 (2,5%) человека. У большинства пациентов была пре-ШЛУ – 28 (70,0%) (в том числе у 19 – в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам). У 11 (27,5%) больных чувствительность к фторхинолонам была сохранена (из них у 3 имела место устойчивость к инъекционным препаратам).

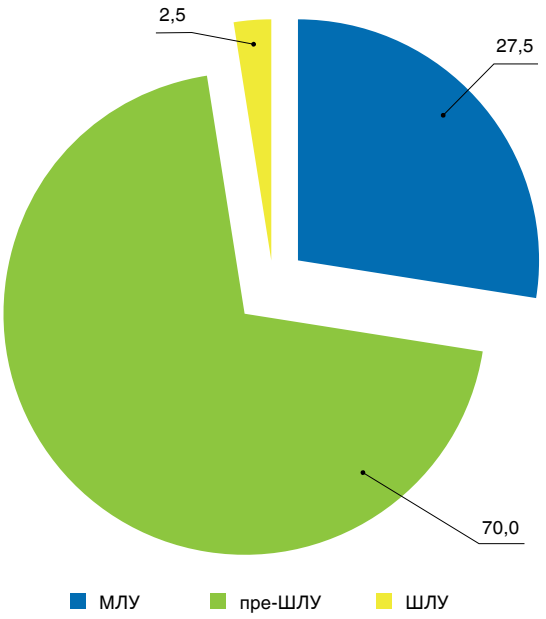


Рис. 2. *Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин*

Fig. 2. *Drug resistance profiles of the patients included in the study and treated with bedaquiline*

Сопутствующие заболевания были у 38/40 (95,0%) пациентов, в том числе 2 и более – у 29 (76,3%). Частота встречаемости сопутствующей патологии представлена на рис. 3. Хронический гепатит С был у 29 (72,5%) пациентов, тугоухость – у 17 (42,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта – у 13 (32,5%), поражение сердечно-сосудистой системы – у 13 (32,5%).

Формирование режимов химиотерапии. Формирование схем лечения осуществляли по результатам теста на лекарственную чувствительность в соответствии с действующими нормативными документами [21]. У всех пациентов схема лечения включала 5-6 химиопрепаратов. Частота использования препаратов представлена на рис. 4. В схемы чаще всего были включены циклосерин/теризидон, линезолид и фторхинолоны (92,5; 70,0; 70,0% соответственно).

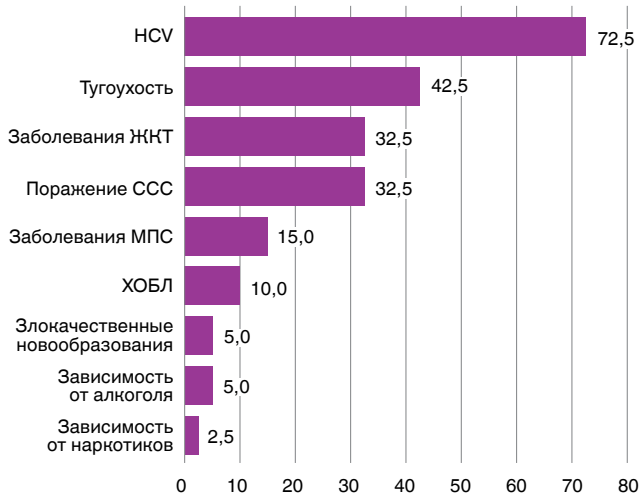


Рис. 3. *Спектр сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин*

Fig. 3. *Profile of comorbidities in the patients included in the study and treated with bedaquiline*

Рис. 4. *Частота использования в схемах химиотерапии препаратов у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин*

Fig. 4. *Frequency of use of certain drugs in chemotherapy regimens in the patients included in the study and treated with bedaquiline*

Результаты лечения

Исходы курсов химиотерапии представлены в табл. 3. Исход «эффективный курс» химиотерапии был зарегистрирован у 24/40 (60,0%) пациентов. Негативный исход лечения (неэффективный курс + смерть от ВИЧ и/или ТБ) выявлен у 10 (25,0%) больных. Еще у 6 (15,0%) пациентов исход не мог быть оценен из-за досрочного прекращения химиотерапии или смерти от других причин. Таким образом, среди пациентов, закончивших основной курс лечения, эффективным курс был признан у 24/34 (70,6%).

Таблица 3. **Исходы основного курса лечения у пациентов, включенных в исследование и получавших бедаквилин, (*n*=40)**

Table 3. **Outcomes of the main course of treatment in the patients included in the study and treated with bedaquiline, (*n*=40)**

Исход	абс.	%	95% ДИ
Эффективный курс	24	60,0	44,5%–75,4%
Неэффективный курс	7	17,5	5,5%–29,5%
Досрочное прекращение химиотерапии	3	7,5	0–15,8%
Смерть от ВИЧ с проявлениями ТБ	3	7,5	0–15,8%
Смерть от других причин	3	7,5	0–15,8%
Итого	40	100,0	

Из 6 пациентов, у которых курс не закончен и потому не оценен, были следующие причины (данные по 3 больным) – смерть у 1 пациента через 10 месяцев лечения в результате желудочно-кишечного кровотечения, у 1 – смерть от прогрессирования сопутствующего рака легкого, 1 пациент умер через 21 месяц после лечения от отравления наркотическими веществами. У этих 3 пациентов на момент смерти имела место положительная клинико-рентгенологическая динамика по туберкулезному процессу с негативацией мокроты всеми методами.

Кроме этого, были проанализированы результаты лечения в зависимости от степени иммуносупрессии (табл. 4). У пациентов с иммунным статусом (CD4+⩾350кл/мкл) исходы основного курса лечения оказались лучше по всем показателям. При этом разница частоты в исходе «эффективный курс» составила 88,9% при CD4+⩾350кл/мкл против 51,6% при CD4+<350кл/мкл) и была статистически значимой (табл. 4).

Таблица 4. **Исходы основного курса лечения пациентов, включенных в исследование, в зависимости от уровня CD4+лимфоцитов, (*n*=40)**

Table 4. **Outcomes of the main course of treatment in the patients included in the study depending on CD4+ count, (*n*=40)**

Исход	≥350кл/мкл(*n*=9)	<350кл/мкл(*n*=31)	*p*
Эффективный курс	8 (88,9%)	16 (51,6%)	0,04
Неэффективный курс	1 (11,1%)	6 (19,4%)	0,57
Досрочное прекращение химиотерапии	–	3 (9,7%)	0,33
Смерть	–	6 (19,4%)	0,01

Также была оценена эффективность лечения в зависимости от наличия устойчивости МБТ к фторхинолонам и при совместном применении бедаквилина с индукторами CYP3A4 – ННИОТ: эфавиренз

Таблица 5. **Эффективность лечения пациентов, включенных в исследование, в зависимости наличия устойчивости в фторхинолонам (Fq+) и при совместном применении бедаквилина с индукторами CYP3A4 (ННИОТ+), (*n*=40)**

Table 5. **Treatment effectiveness of the patients included in the study depending on the presence of resistance to fluoroquinolones (Fq+) and when bedaquiline was used together with CYP3A4 inducers (NNRTI+), (*n*=40)**

Исход	Fq+ (*n*=29)	Fq– (*n*=11)	*p*	ННИОТ+ (*n*=28)	ННИОТ- (*n*=12)	*p*
Эффективный курс	15 (51,7%)	9 (81,8%)	0,08	16 (57,1%)	8 (66,7%)	0,57
Неэффективный курс+смерть от ВИЧ с проявлениями ТБ	9 (31,0%)	1 (9,1%)	0,15	8 (28,6%)	2 (16,7%)	0,43
Исход не оценен	5 (17,2%)	1 (9,1%)	0,52	4 (14,3%)	2 (16,7%)	0,85

был включен в схему АРВТ у 27 пациентов, и у 1 в схеме был невирапин (табл. 5).

Как видно из табл. 5, при сохраненной чувствительности МБТ к фторхинолонам лечение было закончено эффективно у 9 из 11 пациентов (81,8%) против 51,7% (15 из 29) при выявлении устойчивости к фторхинолонам, *p*=0,08. Более низкая эффективность лечения при наличии устойчивости МБТ к фторхинолонам обусловлена увеличением доли как негативного исхода лечения (31,0% против 9,1%, *p*=0,15), так и доли случаев, когда оценить исход не представлялось возможным из-за досрочного прекращения лечения и смерти от причин, не связанных с прогрессированием туберкулеза (17,2% против 9,1%, *p*= 0,52). В связи с уменьшением содержания бедаквилина в плазме крови при совместном применении с индукторами CYP3A4 доля негативных исходов лечения у пациентов в схеме АРТ с использованием ННИОТ оказалась выше (28,6% против 16,7% у пациентов, получавших схему АРТ: 2 НИОТ+ИП или ИИ, p=0,43). При этом частота случаев неоцененного исхода различалась незначительно: 14,3% и 16,7%, *p*=0,85.

Мониторинг нежелательных явлений. Нежелательные явления (НЯ) в процессе химиотерапии были выявлены у 22/40 (55,0%) пациентов, из них 16 человек бедаквилин переносили удовлетворительно, и препарат из схем не исключался. Отмена бедаквилина потребовалась 6 пациентам. В 2 случаях из-за неудовлетворительной переносимости отменялась вся схема лечения, и было невозможно выявить какой препарат был «виновником» НЯ: у одного пациента после купирования НЯ лечение с применением бедаквилина было продолжено, у другого – после 2 недель все лечение было отменено по медицинским показаниям (причинно-следственной связи (ПСС) развития НЯ с применением бедаквилина не установлено). У 2 пациентов на 12-ой и 20-ой неделе лечения было отмечено удлинение интервала QT свыше 500 мс, что потребовало отмены бедаквилина. У 1 пациента через 10 недель лечения было отмечено появление головной боли и болей в суставах – бедаквилин был исключен из схемы в связи с отказом пациента продолжать лечение с его применением. У 1 пациента, получавшего в схеме бедаквилин и моксифлоксацин, через 1 месяц лечения было отмечено появление нарушения сердечного ритма, после кратковременной отмены бедаквилина и моксифлоксацина НЯ были купированы, и лечение было продолжено с применением бедаквилина без фторхинолонов. Таким образом, общая частота НЯ, связанных с применением бедаквилина, составила 7,5% (3 из 40), то есть у этих пациентов препарат не был возобновлен в терапии, возможно, эффект обусловлен результатом взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

Согласно инструкции, при совместном применении бедаквилина и ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), к которым относятся ИП, экспозиция бедаквилина может повыситься, что может повлечь потенциальный риск возникновения НЯ за счет увеличения его терапевтического действия [6]. Проанализирована переносимость бедаквилина при совместном назначении с ИП: ритонавир был включен в схему АРТ у 10 пациентов, у 1 – в схеме был атазанавир. Общая частота случаев отмены бедаквилина при совместном назначении с ИП была в 2,7 раза выше, чем при сочетании с другими схемами АРТ (27,3% и 10,3% соответственно). Частота возникновения НЯ при применении бедаквилина и ИП была выше в 5,2 раза (18,2% и 3,5% соответственно). Однако, учитывая малый рамер выборки, различия были статистически незначимы (табл. 6).

Таблица 6. **Частота НЯ при разных режимах АРТ (ИП+/-) и бедаквилина, (*n*=40)**

Table 6. **Frequency of AEs with different ART regimens (PI+/-) and bedaquiline, (*n*=40)**

Число случаев отмены бедаквилина	Схема с ИП (*n*=11)	Схема без ИП (*n*=29)	*p*
Общее число случаев отмены бедаквилин-содержащего режима	3 (27,3%)	3 (10,3%)	0,18
НЯ, связанные с применением бедаквилина	2 (18,2%)	1 (3,5%)	0,11

Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения были оценены у 22 из 24 пациентов, закончивших лечение с эффектом. У 2 пациентов оценить отдаленный исход не представлялось возможным: 1 умер от цирроза

печени через 2 года после окончания лечения, у 1 имел место суицид через 1 год после окончания лечения. Оба пациента к фтизиатру после окончания курса химиотерапии не обращались, но при аутопсии в обоих случаях данных за активный туберкулез выявлено не было. Еще 2 пациента были обследованы через 1 год после окончания основного курса химиотерапии – данных за рецидив туберкулеза не выявлено, и через 1,5-2 месяца после обследования оба умерли от причин, не связанных с туберкулезом. Остальные 20 пациентов были обследованы через 1,5-3 года после окончания лечения. Рецидив туберкулеза выявлен у 2 пациентов, что составило 9,1% (2 из 22), что меньше, чем при применении режимов без бедаквилина у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (11,9%) [8].

Заключение

Лечение сложной категории пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза признано эффективным в 70,6% случаев среди пациентов, закончивших основной курс химиотерапии. При применении режимов химиотерапии с включением бедаквилина при лечении больных ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам, а также при лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сохраненным иммунным статусом был достигнут критерий эффективности лечения 80,0%.

Эффективность курсов химиотерапии с включением бедаквилина у больных ВИЧ-инфекцией и МЛУ/ШЛУ-ТБ значимо выше при сохраненном иммунном статусе (88,9% и 51,6%) за счет значительного снижения доли летальных исходов с 19,4% до 0. Эффективность курсов химиотерапии с включением бедаквилина у больных коинфекцией ВИЧ и МЛУ/ШЛУ-ТБ выше при сохраненной чувствительности к фторхинолонам (81,8% и 51,7%) за счет снижения доли неблагоприятных исходов лечения в 3,4 раза (с 31,0% до 9,1%), доли неоцененных курсов – в 1,9 раза (с 17,2% до 9,1%).

Проведенный анализ показал удовлетворительную переносимость и безопасность применения бедаквилина в режимах лечения больных с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ. Частота НЯ, связанных с применением бедаквилина, составила 7,5%. При назначении бедаквилина следует отдавать предпочтение схемам АРТ без включения ННИОТ (эфаверенз/невирапин) и ИП (ритонавир/лопинави/саквинавир), в связи с тем, что частота НЯ при сочетании с ИП в 2,7 раза выше, чем без него (в том числе, связанных с бедаквилином – в 5,2 раза), а частота неблагоприятных исходов лечения при назначании бедаквилина в сочетании с ННИОТ в 1,7 раза выше, чем без него. Частота рецидивов туберкулеза через 1-3 года после эффективного завершения курса химиотерапии с применением бедаквилина на фоне антиретровирусной терапии составила 9,1%.

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. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54.
2. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45
3. Данилова Т.И., Корнеев Ю.В., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. Результаты применения схем терапии на основе бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ, в том числе при сочетании с ВИЧ-инфекцией (опыт Ленинградской области) // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 56-62.
4. Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 33-40.
5. Загдын З.М., Чжао И., Соколович Е.Г., Яблонский П.К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 27-32.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 49-54. (In Russ.)
2. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45
3. Danilova T.I., Korneev Yu.V., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu. Results of treatment with bedaquiline containing regimens of MDR/XDR tuberculosis patients including those with concurrent HIV infection (the experience of Leningrad Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 56-62. (In Russ.)
4. Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Safety and efficacy of multiple drug resistant tuberculosis treatment in patients with different HIV statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 1, pp. 33-40. (In Russ.)
5. Zagdyn Z.M., Zhao Y., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K. MDR tuberculosis and HIV infection in the North Western Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 27-32. (In Russ.)

6. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиртуро. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38ba7643-e4bd-40fb-9079-f54cb2ab0046 [Дата доступа 21.05.2024].

7. Казенный Б.Я., Киселева Ю.Ю., Кирьянова Е.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез // Туберкулез и социально – значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 68-69.

8. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», Москва, 2022 URL: https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid=m2ewrqcrgc705249243 [Дата доступа 14.06.2024].

9. Морозова Т.И., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н., Николенко Н.Ю. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью // Медицинский совет. – 2022. –Т. 16, № 4. – С. 90-96. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96

10. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235-248. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089

11. Пирогова Н.Д., Лешок С.Н., Щипунова Л.В., Белобородова Н.Г. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 53-58.

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 13 февраля 2004 года «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» URL: https://base.garant.ru/12134728/?ysclid=m2ewysinic91403051 [Дата доступа 10.09.2024].

13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 951 от 29 декабря 2014 года «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=m2ex1uesio666937777 [Дата доступа 10.09.2024].

14. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62

15. Филинюк О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попело Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45-51.

16. Bastard M., Sanchez-Padilla E., du Cros P., Khamraev A.K., Parpieva N., Tillyashaykov M., Hayrapetyan A., Kimenye K., Khurkhumal S., Dlamini T., Perez SF., Telnov A., Hewison C., Varaine F., Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0193491. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193491

17. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 723. http://doi.org/10.1186/s12879-019-4317-4

18. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 [Accessed 02.09.2024].

19. Korenromp E.L., Scano F., Williams B.G., et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review // Clin Infect Dis. – 2003. – № 37. – P. 101-112.

20. Meghji J., Lesosky M., Joekes E., et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study // Thorax. – 2020. – № 75. – P. 269-278.

21. O'Donnell M. R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K. E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection // Lancet HIV. – 2019. – Vol. 6, № 3. - P. e201-e204.

22. Sullivan A., Nathavitharana R.R. Addressing TB-related mortality in adults living with HIV: a review of the challenges and potential solutions // Ther Adv Infect Dis. – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 20499361221084163. http://doi.org/10.1177/20499361221084163

6. Guidelines for medical use of Sirturo. (In Russ.) Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38ba7643-e4bd-40fb-9079-f54cb2ab0046 Accessed May 21, 2024.

7. *Kazenny B.Ya., Kiseleva Yu.Yu., Kiryanova E.V. Immediate and long-term results of treatment of patients with TB/HIV co-infection. Tuberkulez i Sotsialno Znachimyye Zabolevaniya, 2018, no. 3, pp. 68-69. (In Russ.)*

8. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2022. Available: https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf?ysclid=m2ewrqcrgc705249243 Accessed June 14, 2024

9. Morozova T.I., Doktorova N.P., Otpuschennikova O.N., Nikolenko N.Yu. Bedaquiline in the treatment of extensive drug resistant tuberculosis. *Meditsinsky Soviet*, 2022, vol. 16, no. 4, pp. 90-96. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96

10. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*, 2021, vol. 14, no. 2, pp. 235-248. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089

11. Pirogova N.D., Leshok S.N., Schipunova L.V., Beloborodova N.G. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 53-58. (In Russ.)

12. Edict no. 50 by RF MoH as of February 13, 2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.) Available: https://base.garant.ru/12134728/?ysclid=m2ewysinic91403051 Accessed September 10, 2024.

13. Edict no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Available: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=m2ex1uesio666937777 Accessed September 10, 2024.

14. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62

15. Filinyuk O.V., Alliluyev A.S., Amichba D.E., Golubchikov P.N., Popelo Yu.S., Dobkina M.N. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 45-51. (In Russ.)

16. Bastard M., Sanchez-Padilla E., du Cros P., Khamraev A.K., Parpieva N., Tillyashaykov M., Hayrapetyan A., Kimenye K., Khurkhumal S., Dlamini T., Perez SF., Telnov A., Hewison C., Varaine F., Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. e0193491. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193491

17. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 723. http://doi.org/10.1186/s12879-019-4317-4

18. Global tuberculosis report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 Accessed September 02, 2024.

19. Korenromp E.L., Scano F., Williams B.G. et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, no. 37, pp. 101-112.

20. Meghji J., Lesosky M., Joekes E. et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax*, 2020, no. 75, pp. 269-278.

21. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K.E., Rivet Amico K., Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV*, 2019, vol. 6, no. 3, pp. e201-e204.

22. Sullivan A., Nathavitharana R.R. Addressing TB-related mortality in adults living with HIV: a review of the challenges and potential solutions. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2022, vol. 18, no. 9, pp. 20499361221084163. http://doi.org/10.1177/20499361221084163

23. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J., Akhlak-Ul-Islam M., Khan M.H.R., Ahmed S., Hawlader D.H., Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect Dis. – 2021. – Vol. 21, P. – P. 51. http://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2

24. Vega V., Rodríguez S., Van der Stuyft P., et al. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections // Thorax. – 2021. – № 76. – P. 494-502.

23. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J., Akhlak-Ul-Islam M., Khan M.H.R., Ahmed S., Hawlader D.H., Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.*, 2021, vol. 21, pp. 51. http://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2

24. Vega V., Rodríguez S., Van der Stuyft P. et al. Recurrent TB: a systematic review and meta-analysis of the incidence rates and the proportions of relapses and reinfections. *Thorax*, 2021, no. 76, pp. 494-502.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
603093, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198
Тел.: + 7 (831) 234-05-04

Борисова Светлана Борисовна
Заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях
E-mail: nokpdpolikl@yandex.ru

Бородина Наталия Юрьевна
Главный врач
E-mail: noptd@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Nizhegorodskiy Regional Clinical TB Dispensary
198 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603093
Phone: + 7 (831) 234-05-04

Svetlana B. Borisova
Deputy Head Physician for Out-Patient Medical Care
Email: nokpdpolikl@yandex.ru

Natalya Yu. Borodina
Head Physician
Email: noptd@yandex.ru

Поступила 03.06.2024

Submitted as of 03.06.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.002.5:578.828.6
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-50-57

Генерализованный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией

Е.И. ВЕСЕЛОВА, Е.Н. КУЗНЕЦОВА, А.Б. ПЕРЕГУДОВА, В.В. ТИНЬКОВА, А.А. КАЗЮЛИНА, И.А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинические, лабораторные и инструментальные признаки генерализованного микобактериоза (МБ) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Диагноз генерализованного МБ был установлен 83 пациентам с ВИЧ-инфекцией. Мужчины составили 57,8% (48 чел.), женщины 42,2% (35 чел.). Средний возраст пациентов – 39,2 года (от 19 до 63 лет).

Результаты. Основным этиологическим агентом при генерализованном МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией являлись *M. avium complex* (97,6%). Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (80/83 (96,1%)); дискомфорт, боли в животе, диарея (53/83 (63,8%)); снижение массы тела (56/83 (67%)). Медиана уровня CD4+ лимфоцитов в группе составила 50 кл/мкл. В 52% (43/83) случаев генерализованный МБ развивался одновременно с другими оппортунистическими или вторичными инфекциями (ЦМВИ, пневмоцистная пневмония, кандидоз). В 70% случаев (55/78) НТМБ были выделены из двух и более биологических субстратов. Наибольшую клиническую значимость представлял положительный результат гемокультуры НТМБ (у 32/60 (53%) обследованных пациентов).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нетуберкулезные микобактерии, генерализованный микобактериоз.

Для цитирования: Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Перегудова А.Б.,. Тинькова В.В, Казюлина А.А., Васильева И.А. Генерализованный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 50–57. http://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2024-102-5-50-57

Generalized Mycobacteriosis in HIV Patients

E.I. VESELOVA, E.N. KUZNETSOVA, A.B. PEREGUDOVA, V.V. TINKOVA, A.A. KAZYULINA, I.A. VASILYEVA

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate clinical, laboratory and instrumental signs of generalized mycobacteriosis (MB) in HIV patients.

Subjects and Methods. Generalized MB was diagnosed in 83 patients with HIV, patients. 57.8% (48 people) were men, while 42.2% (35 people) were women. The average age of patients was 39.2 years (from 19 to 63 years).

Results. The *M. avium* complex was the main etiological agent of generalized MB in HIV patients (97.6%). The most frequent clinical manifestations included fever (80/83 (96.1%)); abdominal discomfort and pain, diarrhea (53/83 (63.8%)), and decreased body weight (56/83 (67%)). The median CD4+ count in the group was 50 cells/μL. In 52% (43/83) of cases, generalized MB developed concurrently with other opportunistic or secondary infections (CMVI, pneumocystis pneumonia, and candidiasis). In 70% of cases (55/78), NTMs were isolated from two or more biological specimens. The positive result of blood culture for NTM had the greatest clinical significance (in 32/60 (53%) of the examined patients).

Key words: HIV infection, non-tuberculous mycobacteria, generalized mycobacteriosis.

For citation: Veselova E.I., Kuznetsova E.N., Peregudova A.B., Tinkova V.V., Kazyulina A.A., Vasilyeva I.A. Generalized mycobacteriosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 50–57. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-50-57

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

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

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) распространены повсеместно в окружающей среде и могут являться причиной развития заболеваний человека [10, 16]. В исследованиях последних лет отмечено, что число случаев заболеваний, вызванных НТМБ, продолжает ежегодно увеличиваться. Это обусловлено как улучшением диагностических возможностей, так и истинным увеличением числа случаев заболеваний, в основе которых лежат иммунодефицитные состояния.

Отдельной группой риска развития микобактериозов (МБ) являются пациенты с иммунодефицитом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Генерализованные формы МБ считаются СПИД-индикаторными заболеваниями, часто приводящими к летальному исходу [10]. Выявление их у больного ВИЧ-инфекцией является критерием глубокого иммунодефицита [1, 2, 3, 4]. Несмотря на раннее назначение АРТ, увеличение ею охвата больных, уровень летальности от генерализованного МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией остается высоким: 69% через 1 год и еще 27% – к 3 годам после постановки диагноза [8, 13, 14]. В подавляющем большинстве случаев основным этиологическим фактором МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются *M. avium* и *M. intracellulare*, объединенные в единую группу *Mycobacterium avium complex (MAC)* [4, 12]. Клинические проявления генерализованного МБ разнообразны и неспецифичны – это лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела, утомляемость, диарея и абдоминальные боли [12].

Подтверждение диагноза генерализованного МБ основывается на сопоставлении клинических проявлений и выделении культуры НТМБ из биологических субстратов (кровь, пунктаты лимфатических узлов, костного мозга и других в норме стерильных тканей и жидкостей организма) с последующей идентификацией до вида и проведением теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) [1, 10, 11].

В России выявление НТМБ, как правило, доступно только бактериологическим лабораториям фтизиатрической службы, а видовая идентификация – в основном референс-лабораториям регионального или федерального уровня. Для сужения круга дифференциальной диагностики и целенаправленного лабораторного поиска необходимо уточнение клинических, лабораторных особенностей течения генерализованного МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, оценка различных методов бактериологической диагностики и применяемых схем терапии.

Цель исследования

Изучить клинические, лабораторные и инструментальные проявления, особенности детекции возбудителя и катамнез у пациентов с ВИЧ-инфекцией и генерализованным МБ.

Материалы и методы

Проанализированы случаи диагностики и лечения генерализованного МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» в период 01.08.2018 – 30.12.2021 гг. Диагноз МБ был установлен на основании критериев международных клинических рекомендаций: ATS/IDSA, 2007; EACS, 2023; HIV Clinical Guidelines, 2023 [9, 10, 12]. Критериям генерализованного МБ соответствовали 83 случая. Все пациенты были госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» для проведения диагностики и лечения вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций.

В рамках диагностического поиска проводилось стандартное общеклиническое обследование: общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ. Дополнительно всем пациентам проведена КТ органов грудной клетки (ОГК), УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости. Лабораторное обследование на вторичные и оппортунистические инфекции проводилось в соответствии с установленным алгоритмом: для пациентов с уровнем CD4+лимфоцитов менее 200 кл/мкл – исследование плазмы крови методом ПЦР на ДНК цитомегаловируса (ЦМВ, количественное), на антитела к *Toxoplasma gondii* (IgM, IgG, количественное); для пациентов с любым уровнем CD4+лимфоцитов с признаками системной воспалительной реакции, либо при уровне CD4+ менее 100 кл/мкл – посев крови на стерильность, в том числе на МБТ/НТМБ. Выполнялось определение иммунного статуса и вирусной нагрузки ВИЧ, а также весь перечень обследования на туберкулез в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [5]. Для выявления микобактерий проводилось исследование биологического материала из одной пробы с использованием люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетических методов (ПЦР real time (выделение ДНК МБТ/НТМБ), культивирования микобактерий на жидких и плотных питательных средах. Для культивирования НТМБ применялась система BACTEC MGIT 960, а также плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна-2). Посев крови на НТМБ проводился на гемоанализаторе BACTEC FX (Becton Dickinson, США). Видовая идентификация НТМБ выполнялась с помощью масс-спектрометрии (анализатор MALDI-TOF MS, Microflex LT). Для определения лекарственной чувствительности культуры НТМБ применялся анализатор бактериологический Sensititre, Trek Diagnostic Systems. Интерпретация результатов ТЛЧ проводилась в соответствии с критериями руководства Института клинических и лабораторных стандартов, CLSI, 2018 г. [7].

Среди 83 пациентов с генерализованным МБ мужчины составили 57,8% (48 чел.), женщины 42,1% (35 чел.). Средний возраст в группе – 39,2 года (от 19 до 63 лет). У 81,1% (67 чел.) заражение ВИЧ произошло половым путем, у 18% (15 чел.) – парентерально, у 1 пациента (0,9%) – перинатально. Для обработки результатов исследования использованы программы Microsoft® Office (Microsoft® Exel) для Windows 10® на персональном компьютере. Для оценки выживаемости применялся метод Каплана-Мейера.

Результаты и обсуждение

В качестве основного возбудителя генерализованного МБ были установлены представители *M. avium complex (MAC)* – у 81/83 (97,6%) пациента; *M. avium* – у 93,9% (78/83); *M. intracellularae* – у 2,4% (2/83); у 1/83 (1,2%) – *M. Chimerae*; у 1/83 (1,2%) – *M. Kansasii*; у 1/83 (1,2%) – *M. Abscessus*. У 70% (58/83) пациентов период до установления диагноза генерализованного МБ занимал более 3 мес. Средний срок диагностики составил 4,3 месяца.

Клинические проявления генерализованного МБ разнообразны и неспецифичны: лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела, утомляемость, диарея и абдоминальные боли [2, 12]. По данным нашего исследования, также преобладающим симптомом была лихорадка (чаще 38,5-40°С), она наблюдалась у 80/83 (96,1%) пациентов. При поступлении в стационар регистрировалась фебрильная лихорадка с пиками температуры 1-2 раза в сутки, длительность ее составляла более 3 месяцев. Снижение массы тела более 10% было установлено у 56/83 (67%) пациентов и коррелировало с нарастанием лихорадки. В основном, похудание составляло 15-20% за 3-4 месяца. У 38/83 (45,8%) пациентов регистрировались диспепсические явления, включающие дискомфорт и вздутие живота, снижение аппетита. Диарея с частотой стула 5-6 раз в сутки выявлена у 15/83 (18%) пациентов. Жалобы на кашель предъявляли 19/83 (22,9%) пациентов. Кашель обычно был невыраженный, редкий, с небольшим количеством мокроты или без нее и наиболее часто регистрировался у пациентов с поражением легких и/или внутригрудных лимфатических узлов.

Практически все пациенты обращались с данными симптомами за медицинской помощью к врачам различных специальностей, проводилось обследование и лечение разнообразных заболеваний, в том числе исключение кишечных инфекций, пневмонии. Улучшения самочувствия не было или было незначительным, и через 1-2 недели симптомы заболевания появлялись вновь и постепенно прогрессировали.

Известно, что генерализованные МБ часто сопровождаются развитием анемии и повышением уровня щелочной фосфатазы [1, 12]. В нашем исследовании были похожие результаты (табл. 1). Наиболее частыми и клинически значимыми лабораторными изменениями были анемия, выраженная гипоальбуминемия, значительное снижение уровня железа, повышение уровня СРБ. Повышение уровня щелочной фосфатазы регистрировалось лишь у 34/83 пациентов (41%).

У 43/83 (52%) пациентов генерализованный МБ сочетался с другой вторичной инфекцией, что ухудшало состояние пациента и осложняло диагностику (рис. 1). Наиболее часто было выявлено сочетание с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) (19/43 (45,8%)), кандидозом (13/43 (33,7%)), пневмоцистной пневмонией (7/43-15,6%). Выявленные вторичные заболевания характерны для поздних стадий ВИЧ-инфекции и отражают тяжесть иммунодефицита. Следует отметить, что именно манифестация данных заболеваний послужила поводом для направления пациента для обследования на ВИЧ-инфекцию (если ранее она не была диагностирована) или к врачу-инфекционисту в Центр по борьбе со СПИДом.

Согласно данным литературы, генерализованный МБ обычно развивается у пациентов с уровнем CD4+ менее 50 кл/мкл, также показано, что от 20 до 40% пациентов не получали ранее АРТ или химиопрофилактику МБ [6, 12, 16]. Фактором повышенного риска развития МБ также является сохранение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови более 1000 коп/мл [11, 15]. Анализ иммунного статуса 83 пациентов в данном исследовании

Таблица 1. **Лабораторные показатели крови у больных с генерализованным МБ**

Table 1. **Blood counts of the patients with generalized MB**

Показатель	Критерий отклонения	Частота пациентов, имеющих отклонение, *n*=83 абс. (%)
Альбумин	менее 25 г/л	31 (36,9%)
Лейкоциты	менее 3х109/л	23 (28,3%)
Лимфоциты	менее 15%	33 (40%)
Гемоглобин	менее 90 г/л	27 (33%)
ЩФ	более 150 ммоль/л	34 (41%)
СРБ, (г/л)	более 25 г/л	59 (71%)
Железо, (ммоль/л)	менее 7 ммоль/л	42 (51%)

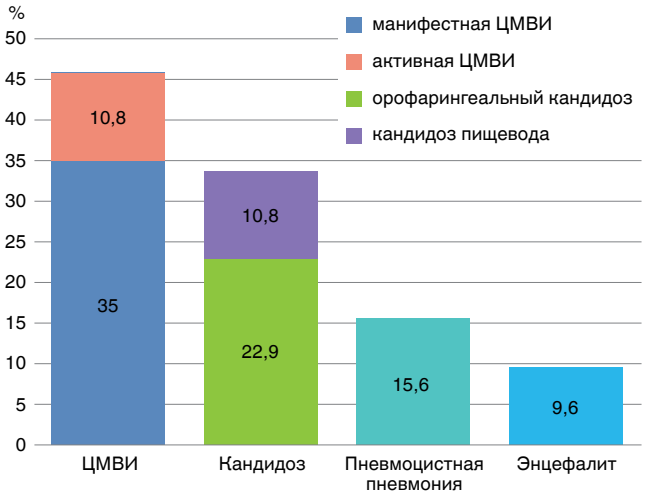


Рис. 1. *Сочетание генерализованного МБ с другими оппортунистическими и вторичными инфекциями*

Fig. 1. *Generalized MB with other co-morbid opportunistic and secondary infections*

показал, что во всех случаях присутствовал глубокий иммунодефицит. Медиана уровня CD4+-лимфоцитов на момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» в группе составила 50 кл/мкл. Большинство пациентов (62/83 (74,7%)) имели иммунный статус менее 100 кл/мкл. У 8 (9,6%) пациентов уровень CD4+ был выше 200 кл/мкл. Однако у них при уточнении анамнеза установлено, что АРТ была начата за 3-8 мес. до установления диагноза генерализованного МБ, несмотря на наличие симптомов заболевания при стартовом уровне CD4+ лимфоцитов менее 50 кл/мкл. В дальнейшем у 3 пациентов развитие генерализованного МБ было расценено как проявление синдрома восстановления иммунной системы (СВИС).

Наиболее частыми локализациями процесса при генерализованном МБ были внутрибрюшные (ВБЛУ) и забрюшинные (ЗБЛУ) лимфоузлы (69/83 (83,13%)), кишечник (51/83 (61,45%)), внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ) (43/83 (51,8%)), костный мозг (36/83 (42,17%)). Спленомегалия встречалась у 20/83 (24,1%) пациентов, при этом очаговых изменений в селезенке выявлено не было. Поражение легких установлено у 44/83 (53,01%) пациентов. У 1 пациента НТМБ были выявлены в биоптате стенки желудка (табл. 2). Важно отметить, что при выявлении генерализованного МБ регистрировалось не менее 4 локализаций процесса, но всегда присутствовало поражение лимфатических узлов брюшной полости.

Таблица 2. **Локализации поражения при генерализованном МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, (*n*=83)**

Table 2. **Generalized MB localizations in the HIV patients, (*n*=83)**

Частые локализации	абс. (%)	Редкие локализации	абс. (%)
Легкие	44 (53,01)	Печень	14 (16,87)
ВГЛУ	43 (51,80)	ПЛУ	12 (14,46)
ВБЛУ или ЗБЛУ	69 (83,13)	МПС	11 (13,25)
Кишечник	51 (61,45)	Брюшина, плевра	9 (10,84)
Костный мозг	36 (42,17)	Бронхи	5 (6,02)
Селезенка	17 (20,48)	Желудок	1 (1,20)

Примечание: ВБЛУ или ЗБЛУ – внутрибрюшные и забрюшные лимфатические узлы; ПЛУ – периферические лимфатические узлы; МПС – мочеполовая система.

Note: VBLU or ZBLU – intra-abdominal and retroperitoneal lymph nodes; PLU – peripheral lymph nodes; MPS – genitourinary system.

По данным литературы, при генерализованном МБ поражение легких встречается достаточно редко [15]. В нашем исследовании при выполнении КТ ОГК изменения были выявлены у 44/83 (53%) пациентов. Наиболее характерными были следующие рентгенологические синдромы: узелково-бронхоэктатические изменения в легких – в 68,2% (30/44), поражение ВГЛУ – в 18,2% (8/44), диссеминация – в 6,8% (3/44), фибро-кавитарные изменения в легких – в 6,8% (3/44). Важно отметить, что у 23% (19/83) пациентов при отсутствии изменений в легких по данным КТ ОГК в мокроте или жидкости БАЛ были неоднократно обнаружены НТМБ.

За период обследования и лечения в условиях НМИЦ ФПИ выделение НТМБ было получено у всех 83 пациентов различными методами. Несмотря на то, что зачастую изменения в легочной ткани были минимальными либо отсутствовали, не менее чем 2-кратное выделение НТМБ из различных порций мокроты было получено у 35/70 (51%), из жидкости БАЛ – у 18/33 (54,5%) пациентов. Рост культуры НТМБ из крови был зафиксирован у 32/60 (53%) пациентов. Наиболее информативным по частоте выявления

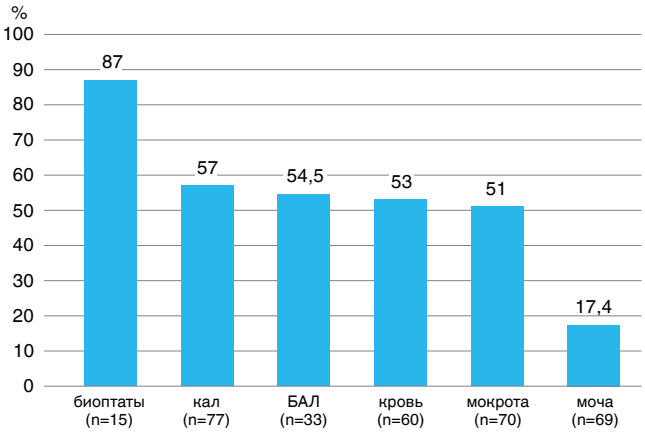


Рис. 2. *Детекция НТМБ у больных генерализованным МБ из различных субстратов*

Fig. 2. *Detection of NTM in various specimens in the patients with generalized MB*

возбудителя был биопсийный материал: НТМБ определены у 13 (87%) из 15 пациентов, которым выполнены биопсии (рис. 2). У 55/78 (70%) пациентов НТМБ выделялись из двух и более биологических субстратов, что свидетельствует о массивности бактериальной нагрузки и распространенности процесса в условиях глубокого иммунодефицита.

Методы выделения НТМБ имели различную результативность в зависимости от исследуемого материала, наиболее информативными были: при исследовании кала – люминесцентная микроскопия (следует учитывать, что похожую окраску дают МБТК и другие микроорганизмы) и ПЦР (обнаружение кислотоустойчивых микобактерий при отрицательном результате ПЦР на ДНК МБТ); при исследовании мокроты – метод посева; при исследовании жидкости БАЛ и бронхобиоптатов

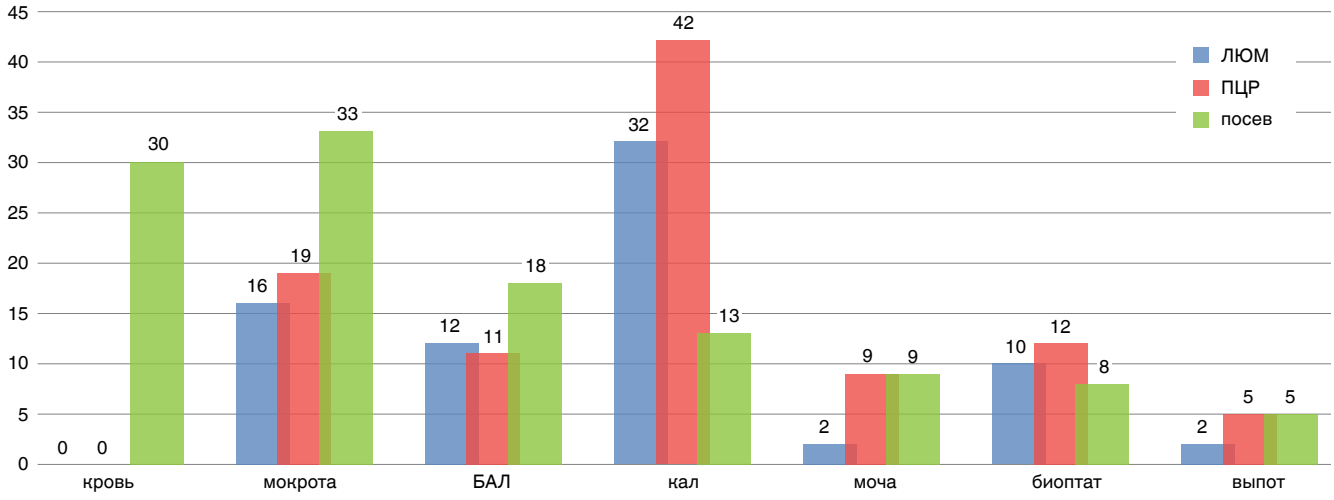


Рис. 3. *Методы выделения НТМБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и генерализованным МБ. Указано число пациентов с положительным результатом (абс.)*

Fig. 3. *Methods for isolating NTM in patients with HIV infection and generalized MB. The number of patients with a positive result is presented (abs.)*

все методы имели сопоставимую эффективность (рис. 3).

Определение ТЛЧ НТМБ было выполнено 53 пациентам. При анализе спектра лекарственной чувствительности культуры *M. avium* установлено, что чувствительность к кларитромицину была сохранена в 84,4% (45/53) случаев, ниже был уровень чувствительности к амикацину (74,3%, 39/53) и моксифлоксацину (57,8%, 31/53). Необходимо отметить, что в 59,6% (31/53) случаев определялась первичная резистентность к линезолиду при отсутствии данных о его применении в анамнезе (рис. 4).

Выбор схемы терапии при генерализованном МБ был основан на международных клинических рекомендациях [9, 10, 11, 12]. Ввиду тяжести состояния пациентов с генерализованным МБ и распространенности процесса, стандартную схему из трех препаратов (макролид (азитромицин или кларитромицин), этамбутол, рифампицин/рифабутин) использовали лишь у 12/83 (14,5%) пациентов. У 43/83 (51,8%) пациентов к стандартной схеме был подключен четвертый препарат – амикацин или фторхинолон, у 28/83 (33,9%) для начала лечения генерализованного МБ приходилось применять пять антимикробных препаратов. Антимикробная терапия проводилась на фоне дезинтоксикационной, симптоматической терапии, с обязательным подключением нутритивной поддержки. На фоне массивной антимикробной терапии у половины пациентов (43/83-51,8%) были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ), требующие коррекции стандартной схемы лечения и/или отмены терапии (рис. 5).

Наиболее часто НЯ были зарегистрированы на макролиды и рифампицин/рифабутин (10/43 (22,9%)), на фторхинолоны НЯ развились у 7/43 (16,9%), на амикацин – у 6/43 (13,2%) пациентов. В спектре НЯ

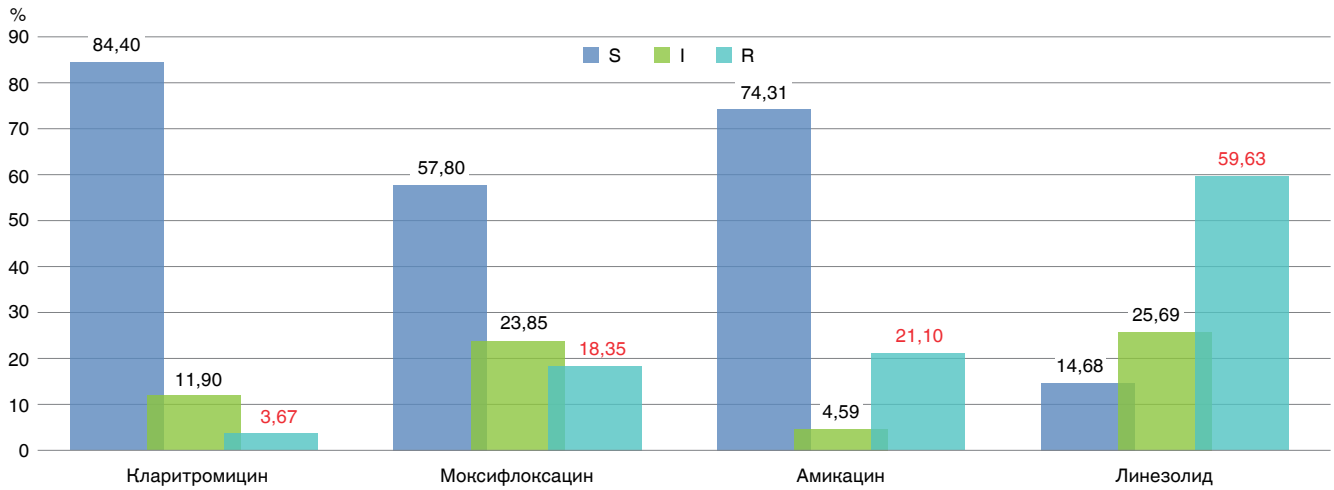


Рис. 4. *Спектр лекарственной чувствительности культуры M. avium у пациентов с ВИЧ-инфекцией и генерализованным МБ, (n=53)*

Fig. 4. *Drug susceptibility pattern of M. avium culture in the HIV patients with generalized MB, (n=53)*

Рис. 5. *Спектр нежелательных явлений при терапии генерализованного МБ (%)*

Fig. 5. *Profile of adverse events during the treatment of generalized MB (%)*

наиболее часто встречались диспепсия (8/43 (18,1%)) и миелотоксичность (8/43 (18,1%)), которая проявлялась в виде лейкопении, анемии. Лихорадка как гриппоподобный синдром в ответ на прием рифампицина/рифабутина отмечалась у 6/43 (13,2%) пациентов. У 4/43 (9,6%) был зарегистрирован клостридиальный колит вследствие длительного применения макролидов и/или фторхинолонов.

Наблюдение пациентов после установления диагноза генерализованного МБ и назначения лечения проводилось в ФГБУ «НМИЦ ФПИ». Контрольными точками были 3, 6, 12, 15 и 18 мес. лечения. На конец 2023 г. из 83 пациентов с генерализованным МБ, выявленных в период 2018-2021 гг., выбыло из-под наблюдения 22 (26,5%) пациента. Из оставшихся под наблюдением завершили лечение эффективным курсом – 37/61 (60,6%), умерло – 16/61 (26,2%), продолжают курс лечения с положительной динамикой – 4/61 (6,5%), у 4/61 (6,5%), несмотря на длительную терапию, сохраняется волнообразное течение заболевания. Наибольшая летальность отмечена в первые 2 года наблюдения (рис. 6). Среди умерших 13/16 (81,25%) умерли в первый год после установления диагноза и начала лечения. Медиана выживаемости составила 3,43 года (3,175; 3,691).

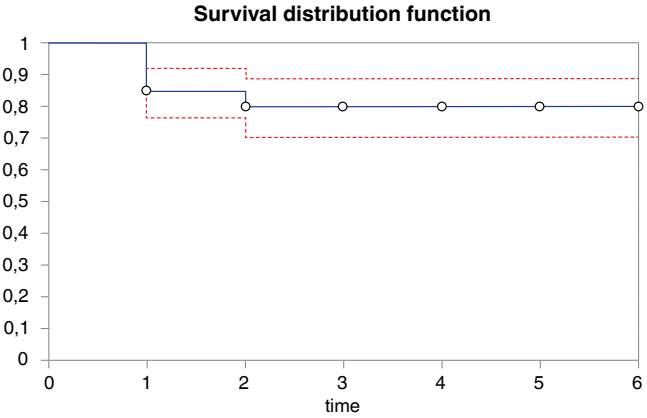


Рис. 6. *Оценка выживаемости больных генерализованным МБ, выявленных в период 2018-2021 гг., на 2023 г. по методу Каплана-Мейера*

Fig. 6. *Kaplan-Meier survival estimates for 2023 of the patients with generalized MB detected in 2018–2021*

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Основным возбудителем при генерализованном МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией являлись представители *M. avium complex* – 81 (97,6%) пациент; *M. avium* – 93,9% (78/83); *M. intracellularae* – 2,4% (2/83); в единичных случаях были: *M. chimerae* – 1,2% (1/83); *M. kansasii* – 1,2% (1/83); *M. abscessus* – 1,2% (1/83).

2. Клиническая картина генерализованного МБ была неспецифична и представлена следующими симптомами: лихорадка (80/83 (96,1%)); абдоминальные проявления – дискомфорт, боли в животе, диарея (53/83 (63,8%)); снижение массы тела (56/83 (67%)). Менее характерным симптомом был кашель, он встречался у 19/83 (22,9%) пациентов.

3. Развитие генерализованного МБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией происходит на фоне выраженного иммунодефицита, медиана уровня CD4+лимфоцтов составляла 50 кл/мкл. В 52% (43/83) случаев генерализованный МБ развивался одновременно с другими оппортунистическими и вторичными инфекциями, наиболее часто: ЦМВИ, пневмоцистная пневмония, кандидоз.

4. Основным методом верификации диагноза является выделение культуры возбудителя из различных биологических субстратов. В 55/78 (70%) случаях НТМБ были выделены из двух и более субстратов, что свидетельствует о массивности бактериальной нагрузки. Наибольшую клиническую значимость представляет положительный результат гемокультуры НТМБ, который был получен у 32/60 (53%) обследованных пациентов.

5. Лечение генерализованного МБ требует использования не менее 3-4 антимикробных препаратов с обязательным использованием дезинтоксикационной, симптоматической терапии и нутритивной поддержки. На фоне лечения у половины пациентов были зарегистрированы нежелательные явления.

6. Наибольшая летальность отмечена в первые 2 года наблюдения. Медиана выживаемости составила 3,43 года.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т. 4, № 24. – P. 4-14.

2. Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В., Соколова О.С., Зонова А.В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 40-45.

3. 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. – P. 47-52. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52

4. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 27-33. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33

5. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации 2022 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2. [Дата обращения 20.02.2024].

6. Buchacz K., Lau B., Jing Y., Bosch R., Abraham A.G., Gill M.J., Silverberg M.J., Goedert J.J., Sterling T.R., Althoff K.N., Martin J.N., Burkholder G., Gandhi N., Samji H., Patel P., Rachlis A., Thorne J.E., Napravnik S., Henry K., Mayor A., Gebo K., Gange S.J., Moore R.D., Brooks J.T. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010 // J Infect Dis. – 2016. – Vol. 214, № 6. – P. 862-72. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw085

7. CLSI. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia spp. and Other Aerobic Actinomycetes. 3rd edition. CLSI standard M24. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.

8. Collins L.F., Clement M.E., Stout JE. Incidence, Long-Term Outcomes, and Healthcare Utilization of Patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome and Disseminated Mycobacterium avium Complex From 1992-2015. Open Forum // Infect Dis. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. ofx120. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx120

9. EACS Guidelines 2023. Available at: https://eacs.sanfordguide.com [Accessed 20.02. 2024].

10. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J.Jr., Winthrop K. 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

11. Griffith D.E. Nontuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management. Respiratory Medicine. Cham: Springer International Publishing, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93473-0

12. HIV Clinical Guidelines: Adult and Adolescent Opportunistic Infections. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new [Accessed 20.02.2024].

13. Hu J., Gu L., Shao Y., Zhang R., Qi T., Sun J., Wang Z., Song W., Tang Y., Wang J., Xu S., Yang J., Shen Y., Liu L., Chen J., Lu H. Long-term case-fatality rate of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV // Infect Dis Poverty. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 16. https://doi.org/10.1186/s40249-022-00942-8

14. Kobayashi T., Nishijima T., Teruya K., Aoki T., Kikuchi Y., Oka S., Gatanaga H. High Mortality of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in HIV-Infected Patients in the Antiretroviral Therapy Era // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. e0151682. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151682

15. Lee E.H., Chin B., Kim Y.K., Yoo J.S., Choi Y.H., Kim S., Lee K.H., Lee S.J., Kim J., Baek Y.J., Kim J.H., Ahn J.Y., Jeong S.J., Ku N.S., Yeom J.S., Choi J.Y. Clinical characteristics of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV/AIDS in South Korea: A multi-center, retrospective study // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 11. – P. e0276484. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276484

16. Varley C.D., Ku J.H., Henkle E., Schafer S.D., Winthrop K.L. Disseminated Nontuberculous Mycobacteria in HIV-Infected Patients, Oregon, USA, 2007-2012 // Emerg Infect Dis. – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 533-535. https://doi.org/10.3201/eid2303.161708

REFERENCES

1. Zyuzya Yu.R., Kuzina M.G., Parkhomenko Yu.G. Morphological features of mycobacteriosises caused by nontuberculous mycobacteria. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Morfologiya*, 2017, vol. 4, no. 24, pp. 4-14. (In Russ.)

2. Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Clinical and laboratory features of mycobacteriosis in HIV patients. *Journal Infektologii*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 40-45. (In Russ.)

3. 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.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52

4. Savchenko M.A. Clinical and epidemiological aspects of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 27-33. (In Russ.) https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33

5. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2022.* [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines 2022]. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2. Accessed February 20, 2024

6. Buchacz K., Lau B., Jing Y., Bosch R., Abraham A.G., Gill M.J., Silverberg M.J., Goedert J.J., Sterling T.R., Althoff K.N., Martin J.N., Burkholder G., Gandhi N., Samji H., Patel P., Rachlis A., Thorne J.E., Napravnik S., Henry K., Mayor A., Gebo K., Gange S.J., Moore R.D., Brooks J.T. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 214, no. 6, pp. 862-72. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw085

7. CLSI. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia spp. and Other Aerobic Actinomycetes. 3rd edition. CLSI standard M24. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.

8. Collins L.F., Clement M.E., Stout JE. Incidence, Long-Term outcomes, and healthcare utilization of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex from 1992-2015. *Open Forum. Infect Dis.*, 2017, vol. 4, no. 3, pp. ofx120. https://doi.org/10.1093/ofid/ofx120

9. EACS Guidelines 2023. Available: https://eacs.sanfordguide.com Accessed February 20, 2024

10. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J.Jr., Winthrop K. 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

11. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacterial disease: a comprehensive approach to diagnosis and management. Respiratory medicine. Cham, Springer International Publ., 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93473-0

12. HIV Clinical Guidelines: Adult and Adolescent Opportunistic Infections. Available: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new Accessed February 20, 2024

13. Hu J., Gu L., Shao Y., Zhang R., Qi T., Sun J., Wang Z., Song W., Tang Y., Wang J., Xu S., Yang J., Shen Y., Liu L., Chen J., Lu H. Long-term case-fatality rate of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV. *Infect. Dis. Poverty,* 2022, vol. 11, no. 1, pp. 16. https://doi.org/10.1186/s40249-022-00942-8

14. Kobayashi T., Nishijima T., Teruya K., Aoki T., Kikuchi Y., Oka S., Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. e0151682. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151682

15. Lee E.H., Chin B., Kim Y.K., Yoo J.S., Choi Y.H., Kim S., Lee K.H., Lee S.J., Kim J., Baek Y.J., Kim J.H., Ahn J.Y., Jeong S.J., Ku N.S., Yeom J.S., Choi J.Y. Clinical characteristics of nontuberculous mycobacterial disease in people living with HIV/AIDS in South Korea: A multi-center, retrospective study. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 11, pp. e0276484. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276484

16. Varley C.D., Ku J.H., Henkle E., Schafer S.D., Winthrop K.L. Disseminated nontuberculous mycobacteria in HIV-infected patients, Oregon, USA, 2007-2012. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 533-535. https://doi.org/10.3201/eid2303.161708

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127994, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: + 7 (495) 631-15-15

Веселова Елена Игоревна
К. м. н., старший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии
E-mail: drveselovae@mail.ru

Кузнецова Елена Николаевна
Врач-фтизиатр
E-mail: beloborodova-en@rudn.ru

Перегудова Алла Борисовна
К. м. н., заведующая инфекционным отделением для лечения больных ВИЧ-инфекцией
E-mail: all-peregudova@yandex.ru

Тинькова Валентина Вячеславовна
К. м. н., заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: tinkova_valentina@mail.ru

Казюлина Анастасия Александровна
Научный сотрудник, исполняющая обязанности заведующего научной лабораторией микробиологии, вирусологии и молекулярно-генетических методов исследования
E-mail: nastellka@bk.ru

Васильева Ирина Анатольевна
Д. м. н, профессор, директор
E-mail: vasil39@list.ru
https://orcid.org/0000-0002-0637-7955

Поступила 28.05.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127994
Phone: + 7 (495) 631-15-15

Elena I. Veselova
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Infectious Pathology Research Department
Email: drveselovae@mail.ru

Elena N. Kuznetsova
Phthisiologist
Email: beloborodova-en@rudn.ru

Alla B. Peregudova
Candidate of Medical Sciences, Head of Infectious Department for HIV Treatment
Email: all-peregudova@yandex.ru

Valentina V. Tinkova
Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Medical Activities
Email: tinkova_valentina@mail.ru

Anastasia A. Kazyulina
Researcher, Acting Head of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Genetic Testing
Email: nastellka@bk.ru

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director
Email: vasil39@list.ru
https://orcid.org/0000-0002-0637-7955

Submitted as of 28.05.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-089:616-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-58-63

Опыт хирургического лечения туберкулезных и неспецифических спондилитов с использованием барьерной коллагеновой мембраны для стимулирования остеогенеза в зоне формирования костного блока

Е.О. ПЕРЕЦМАНАС, А.А. БЕЗЗУБОВ, Н.Н. НИКОЛАЕВ, В.А. ЧУМАКОВ, И.В. ГОЛУБЕНКОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения инфекционных спондилитов с нарушением опорной функции позвоночного столба путем совместного использования титановой цилиндрической блок-решетки, резорбируемой двухсторонней коллагеновой мембраны и остеокондуктора для создания состоятельного спондилодеза.

Материалы и методы. В проспективное моноцентровое когортное исследование включены 17 пациентов с инфекционным спондилитом, которые прооперированы с применением переднего спондилодеза сетчатым титановым имплантом, заполненным остеокондуктором и разграниченным барьерной двухсторонней коллагеновой мембраной. В послеоперационном периоде проводилось антибактериальное лечение по результатам микробиологического исследования биологического материала. Процесс формирования костного блока (спондилодеза) проводили по шкале оценки сращения имплантата с ложем краниального и каудального позвонков.

Результаты. Через 6 месяцев после операции сращение имплантата с ложем опорного позвонка по шкале Баулина в среднем по группе составило 4,5± 0,4 балла. У 5 (29%) пациентов после операции получен четкий однородный костный блок с переходом костных балок, что составило 5 баллов по шкале Баулина.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, инфекционный спондилит, спондилодез, хирургическое лечение, остеокондуктор, резорбируемая двухсторонняя коллагеновая мембрана.

Для цитирования: Перецманас Е.О., Беззубов А.А., Николаев Н.Н., Чумаков В.А., Голубенков И.В. Опыт хирургического лечения туберкулезных и неспецифических спондилитов с использованием барьерной коллагеновой мембраны для стимулирования остеогенеза в зоне формирования костного блока // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 58–63. http://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2024-102-5-58-63

Experience of Surgical Treatment of Tuberculous and Nonspecific Spondylitis with a Barrier Collagen Membrane to Stimulate Osteogenesis in the Site of Bone Block Formation

E.O. PERETSMANAS, A.A. BEZZUBOV, N.N. NIKOLAEV, V.A. CHUMAKOV, I.V. GOLUBENKOV

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

ABSTRACT

The objective: to increase effectiveness of surgical treatment of infectious spondylitis with impaired support function of the spinal column through the combined use of a titanium cylindrical block mesh, a resorbable double-sided collagen membrane and an osteoconductor to achieve successful spinal fusion.

Subjects and Methods. A prospective monocenter cohort study included 17 patients with infectious spondylitis who were operated with anterior spinal fusion with a titanium mesh graft filled with an osteoconductor and delimited by a barrier double-sided collagen membrane. In the postoperative period, antibacterial treatment was administered based according to the results of bacteriological tests of biological specimensl. Formation of the bone block (spondylodesis) was evaluated by the scale for assessing the fusion of the graft with the bed of the cranial and caudal vertebrae.

Results. 6 months after surgery, the fusion of the graft with the bed of the supporting vertebra according to the Baulin scale was 4.5 ± 0.4 scores on the average. In 5 (29%) patients, a clear, homogeneous bone block with a transition of bone beams was achieved after surgery which amounted to 5 scores by the Baulin scale.

Key words: tuberculous spondylitis, infectious spondylitis, spinal fusion, surgical treatment, osteoconductor, resorbable double-sided collagen membrane.

For citation: Peretsmanas E.O., Bezzubov A.A., Nikolaev N.N., Chumakov V.A., Golubenkov I.V. Experience of surgical treatment of tuberculous and nonspecific spondylitis with a barrier collagen membrane to stimulate osteogenesis in the site of bone block formation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 58–63. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-58-63

Для корреспонденции:
Перецманас Евгений Оркович
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Correspondence:
Evgeniy O. Peretsmanas
Email: peretsmanas58@mail.ru

Введение

Воспалительные поражения позвоночника как туберкулезной, так и неспецифической этиологии, с нарушением опороспособности и прогрессирующей деформацией позвоночного столба, на сегодняшний день остаются проблемой как в социальном, так и в клиническом аспекте. Спондилодез с использованием цилиндрических титановых имплантов является наиболее эффективным хирургическим методом лечения пациентов с инфекционными поражениями позвонков. При этом образование костного блока достигается не более чем в 60% случаев [6, 7]. По данным Irmola T. et all. (2018 г.), частота повторных операций после спондилодеза в двухлетний период составляет 12,5%, а в 4-летний – почти 20% [5]. За последние годы для стимулирования остеогенеза в зоне операции разработаны методики с использованием аутотрансплантатов и остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов для замещения внутреннего пространства титановой блок-решетки. Но это не улучшило положение, так, Thaler M. et all. наблюдали полное формирование блока менее чем у 30% пациентов через год после операции, при этом полное несращение выявлено в 40% случаев [9].

В последнее время работами челюстно-лицевых хирургов создана и применена в клинике высокоэффективная методика так называемой направленной костной регенерации при трансплантации костных фрагментов, в том числе в условиях воспалительного процесса. Методика представляет сочетанное применение для замещения костного дефекта аутокости, коллагеновой мембраны и биокомпозиционных остеокондукторов (остеоматрикса) [2]. Ключевую роль в этой методике играют коллагеновые барьерные мембраны [4]. Коллаген, помимо структурных, обладает многими свойствами, включая низкую иммуногенность, хорошую гемостатическую способность, хемотаксическое действие на регенеративные клетки, такие, как фибробласты и остеобласты [4]. Барьерные мембраны соответствуют основным критериям, таким, как биосовместимость, стабилизация зоны регенерации и соответствующая интеграция с окружающей тканью, отсутствие необходимости удаления мембраны на втором этапе операции.

На основании этих данных нами сделано предположение, что совместное использование барьерной мембраны (разграничивающей зону спондилодеза) и титанового сетчатого имплантата, заполненного фрагментами аутокости с остеокондуктором, позволит создать оптимальные условия для формирования первичного костного блока в условиях хронического инфекционного процесса.

Цель исследования

Повышение эффективности хирургического лечения инфекционных спондилитов с нарушением опорной функции позвоночного столба путем совместного использования титановой цилиндрической блок-решетки, резорбируемой двухсторонней коллагеновой мембраны и остеокондуктора для создания состоятельного спондилодеза.

Материалы и методы

В исследование включены 17 пациентов с инфекционным спондилитом, находившихся на стационарном лечении в отделении туберкулеза внелегочных локализаций ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, прооперированных по разработанной технологии. Средний возраст группы составил 45,4±3,6 года. Преобладали мужчины – 14/17 (82%), женщины – 3/17 (18%). Туберкулезная этиология процесса верифицирована у 5 (29%) пациентов, у остальных – неспецифическое воспаление. ВИЧ-инфекция была у 4 пациентов, у всех уровень CD4 превышал 350 кл/мм3. Грудной отдел позвоночника был поражен у 9 (53%) пациентов, поясничный – у 8 (47%) пациентов. У всех пациентов при лучевом исследовании отмечались деструктивные изменения смежных позвонков. Перед операцией всем пациентам выполнялась диагностическая трепанобиопсия под лучевым контролем (С-дуга). По результатам микробиологического и/или молекулярно-генетического исследований туберкулезная этиология спондилита верифицирована у 2 пациентов, при гистологическом исследовании – у 4 пациентов.

Показаниями для оперативного лечения по разработанной методике было наличие хронического деструктивного процесса в позвоночнике, осложненного нарушением опорной функции и болевым синдромом, при отсутствии декомпенсированных коморбидных заболеваний.

Результаты исследования

Для реализации цели исследования нами разработана технология переднего спондилодеза при инфекционных спондилитах с использованием двухсторонней барьерной коллагеновой мембраны (положительное решение о выдаче патента РФ № 2022133365/14(072703). Технология включает хирургическое вмешательство с осуществлением бокового доступа к телам позвонков; удаление пораженных тел позвонков и смежных с ним межпозвонковых дисков; установку обернутого двухсторонней коллагеновой резорбируемой мембраной

Рис. 1. *Интраоперационное изготовление комбинированного имплантата. Заполнение титанового сетчатого цилиндра фрагментами аутокости и остеокондуктивным материалом*

Fig. 1. *Intraoperative production of a combined graft. Filling a titanium mesh cylinder with fragments of autologous bone and osteoconductive material*

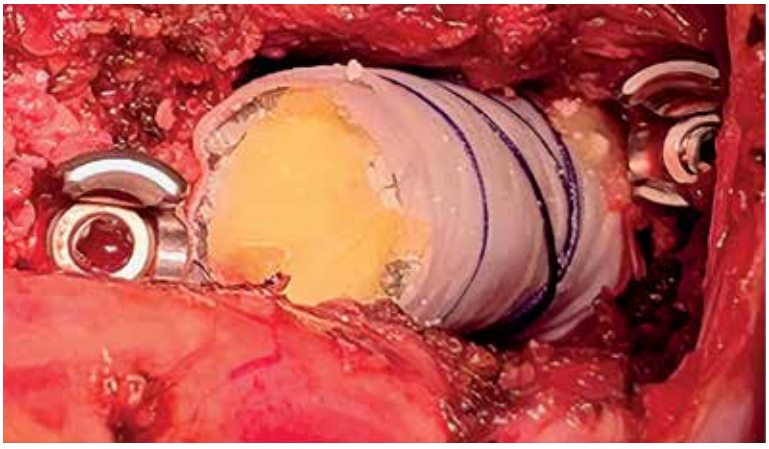


Рис. 2. *Внедрение комбинированного имплантата в подготовленное костное ложе (цвет тканей и импланта не соответствует оригиналу из-за подсветки операционного поля)*

Fig. 2. *Introduction of a combined implant into the prepared bone bed (the color of the tissue and implant does not match the original ones due to the illumination of the surgical field)*

телозамещающего титанового сетчатого импланта, заполненного измельченными фрагментами аутокости в сочетании с остеокондуктивным материалом. Установка титанового сетчатого импланта осуществляется по общепринятой методике [3, 6]. Фрагменты аутокости из удаленных ребер или подвздошной кости измельчаются до мелких фрагментов вручную при помощи острого долота и хирургических ложек. При помощи коллагеновой мембраны создается изолированное от внешних воздействий стабильное соединение «позвонок-имплантат», заполненный аутокостью в сочетании с остеокондуктивным материалом (рис. 1, 2).

Размеры и форма формируемого имплантата варьируют по величине в зависимости от замещаемого дефекта (рис. 2). Для оперативного лечения использовалась мембрана производства ООО «Конектбиофарм», размер: 80 на 100 мм, подвергнутая радиационной стерилизации облучением дозой 18±3,0 кГр. Следующим этапом выполнялась задняя инструментальная фиксация позвоночника или вентральная стабилизация штангой на двух винтах.

Предоперационная подготовка и планирование. При поступлении в стационар пациента с подозрением на инфекционный спондилит выполнялись: стандартные лабораторные исследования; КТ пораженного отдела позвоночника; постуральная рентгенография и диагностическая трепанобиопсия пораженного отдела позвоночника с последующим микробиологическим, молекулярно-генетическим и гистологическим исследованием операционного материала. У пациентов перед выполнением диагностической биопсии не отменялась медикаментозное лечение, если они таковое получали. После получения результатов по возбудителю из материала биопсии схемы химиотерапии корректировали. По результатам рентгенологического исследования, включая КТ, определялась стадия и фаза воспалительного процесса, объем деструкции. Эти данные и сведения о возбудителе позволяли осуществить предоперационное планирование объема операции.

Клинический пример. Пациент Ч., 1976 г. р. Диагноз: Туберкулезный спондилит Th12-L2 позвонков. Из анамнеза: болен с августа 2020 г., когда появилась боль в грудо-поясничном отделе позвоночника. Амбулаторно проводились 3-недельные курсы антибактериальной терапии: цефазолин, цефтриаксон – без эффекта. После КТ исследования выявлен спондилит Th12-L2 позвонков. В областном центре выполнена операция (18.03.2021 г.) в объеме транспедикулярной фиксации Th11-Th12-L3 позвонков 6 винтовой погружной титановой системой. Послеоперационный период без особенностей, рана без признаков воспаления, швы состоятельны. Выписан на 14 сутки с момента операции. Спустя несколько месяцев стало отмечаться ухудшение состояния в виде повышения температуры тела до субфебрильных значений, нарастания болевого синдрома при выполнении минимальной физической нагрузки. На контрольном КТ исследовании (рис. 3) отмечена несостоятельность металлоконструкции в виде мальпозиции нижних опорных винтов; увеличения зоны деструкции тел позвонков и отсутствия признаков формирования спондилодеза в виде первичного костного блока.

Пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, где выполнено одно-

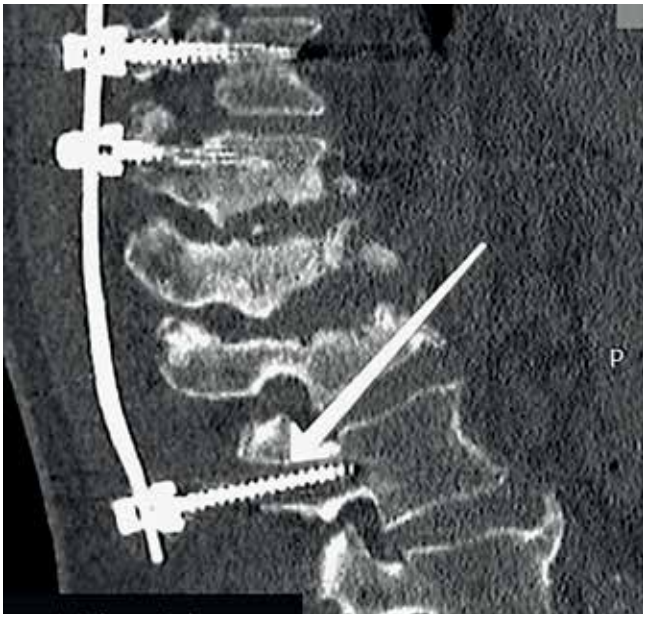


Рис. 3. *Пациент Ч., КТ пораженного отдела позвоночника при поступлении в стационар после первой операции, осложнившейся несостоятельностью металлоконструкции*

Fig. 3. *Patient Ch., CT scan of the affected part of the spine upon admission to hospital after the first surgery complicated by failure of the metal structure (descriped in the text)*

моментное оперативное вмешательство в объеме корпорэктомии L1 позвонка, секвестрэктомии Th12, L2 позвонков; передне-бокового корпородеза Th12-L2 позвонков титановым сетчатым цилиндрическим имплантатом PIRAMESH C «Медтроник» (США) длиной 80 мм и диаметром 20 мм, заполненным аутокостью и остеокондуктором «Остеоматрикс» в объемном соотношении 2:1 и обернутым снаружи резорбируемой двухсторонней коллагеновой мембраной «Биоматрикс» ООО «Коннектбиофарм» 80х120 мм. Толщина двухсторонней коллагеновой мембраны составляла 1±0,1 мм, при обертывании мембраны вокруг имплантата осуществляли нахлест 10±5 мм, мембрана перекрывала торцевую часть имплантата на 3±1мм и фиксировалась к сетчатому имплантату рассасывающимися хирургическими нитями (Coated VICRIL № 2). Вторым этапом выполнен вентральный спондилодез титановой конструкцией и демонтаж и удаление транспедикулярной стабилизирующей системы. Удаленная патологически измененная костная ткань отправлена на лабораторное исследование. Молекулярно-генетическим методом получена ДНК МБТ без участков, характерных для лекарственной устойчивости. Исходя из этого верифицирован диагноз туберкулезного спондилита и назначен режим химиотерапии для лекарственно-чувствительного туберкулеза.

В послеоперационном периоде осложнений, отсроченных деформаций оперированного сегмента, не наблюдалось. Через 3 месяца визуализировались признаки начала формирования костного блока, который полностью сформировался через 6 месяцев (рис. 4 а, б, в). Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, передвигался без дополнительной опоры, болевой синдром полностью купировался. Опорная функция позвоночника восстановлена полностью.

У всех 17 пациентов, прооперированных по этой методике, достигнут положительный клинический результат, связанный с прекращением местного специфического или неспецифического воспале-

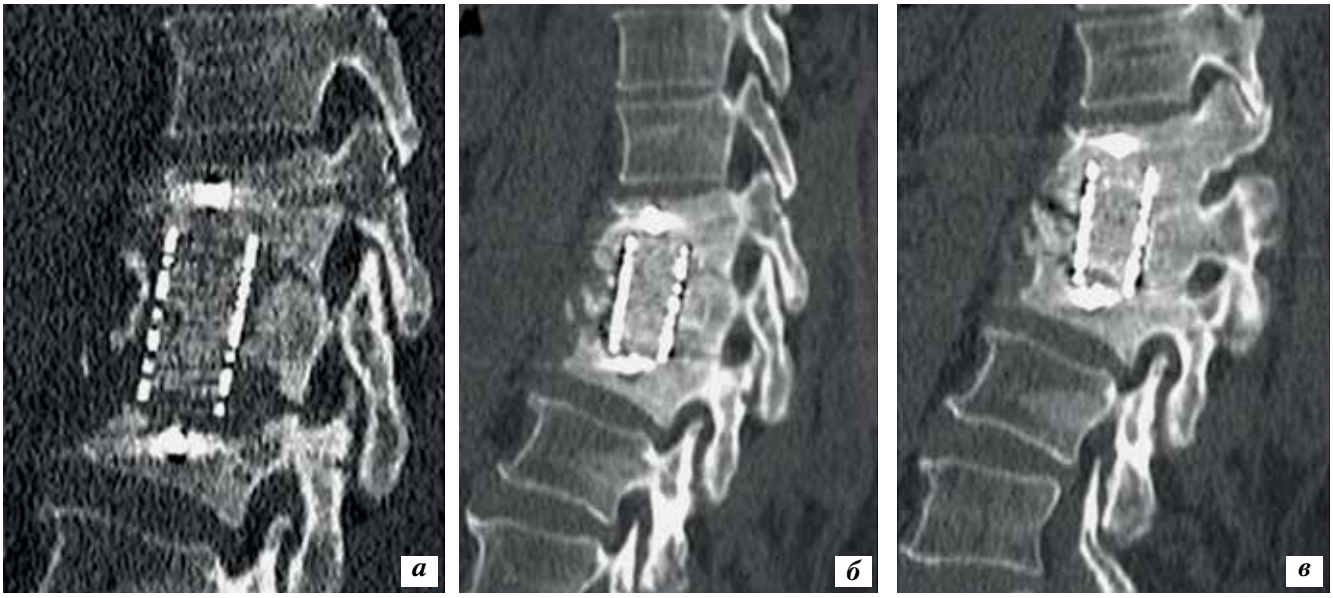


Рис. *4 (а, б, в). Пациент Ч., серия КТ после второго оперативного лечения: а – через 3 дня после операции; б – через три месяца; в – через 6 месяцев сформировался полноценный костный блок*

Fig. *4 (a, b, c). Patient Ch., CT scans after the second surgery: a – 3 days after surgery; b – after three months; c – after 6 months a full-fledged bone block has formed*

ния, и восстановлением опорной функции позвоночника. Через 6 месяцев после операции сращение имплантата с ложем опорного позвонка оценено по бальной шкале Баулина [1] и составило в группе 4,5± 0,4 балла. У 5/17 (29%) пациентов после операции получен четкий однородный костный блок с переходом костных балок, что составляет 5 баллов по шкале Баулина.

Заключение

Применение разработанного метода хирургического лечения является эффективным как при специфической, так и неспецифической этиологии инфекционного спондилита и позволяет осуществить надежную стабилизацию оперированного отдела позвоночника.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баулин И.А., Гаврилов П.В., Советова Н.А., Мушкин А.Ю. Лучевой анализ формирования костного блока при использовании различных материалов для переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 1. – P. 89. https://doi.org/10.14531/ss2015.1.83-89
2. Лекишвили М.В., Балберкин А.В., Колондаев А.Ф., Васильев М.Г., Баранецкий А.Л., Буклемишев Ю.В. Первый опыт применения в клинике костной патологии биокомпозиционного материала «Остеоматрикс» // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – P. 80-83.
3. Рожин В.В., Кириленко С.И., Надыров Э.А., Николаев В.И. Костно-пластические материалы для выполнения спондилодеза // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 60, № 2. – С. 1-7.
4. Солдатос Н., Стилиану П., Койдоу В., Ангелов Н., Юкна Р., Романос Г. Ограничения и варианты использования резорбируемых и нерезорбируемых мембран для успешной направленной регенерации костей // Квинтэссенция Int. – 2017. – Т. 48, № 2. – С. 131-147. https://doi.org/10.3290/j.qi.a37133
5. Irmola T.M., Häkkinen A., Järvenpää S., Marttinen I., Vihtonen K., Neva M. Reoperation Rates Following Instrumented Lumbar Spine Fusion // Spine. – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 295-301. https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002291
6. Blumenthal S.L., Ohnmeiss D.D., NASS. Intervertebral cages for degenerative spinal diseases // Spine J. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 301-309.
7. Bridwell K.H., Sedgewick T.A., O'Brien M.F., Lenke L.G., Baldus C. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis // J. Spinal Disord. –1993. –Vol. 6, № 6. – P. 461-472.
8. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions // J. Orthop Surg Res – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 18. https://doi. org/10.1186/1749-799X-9-18
9. Thaler M., Lechner R., Gstöttner M., Kobel C., Bach C. The use of beta-tricalcium phosphate and bone marrow aspirate as a bone graft substitute in posterior lumbar interbody fusion // Eur. Spine J. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 1173-1182. https://doi.org/10.1007/s00586-012-2541-3

REFERENCES

1. Baulin I.A., Gavrilov P.V., Sovetova N.A., Mushkin A.Yu. Radiological analysis of the bone block formation in using different materials for anterior fusion in patients with infectious spondylitis. *Khirurgiya Pozvonochnika*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 89. (In Russ.) https://doi.org/10.14531/ss2015.1.83-89
2. Lekishvili M.V., Balberkin A.V., Kolondaev A.F., Vasiliev M.G., Baranetskiy A.L., Buklemishev Yu.V. The first experience of using the biocomposite material "Osteomatrix" in a bone pathology clinic. *Vestnik Travmotologii i Ortopedii Im. N.N. Priorova*, 2002, no. 4, pp. 80-83. (In Russ.)
3. Rozhin V.V., Kirilenko S.I., Nadyrov E.A., Nikolaev V.I. Osteoplastic materials for spinal fusion. *Problemy Zdorovya I Ekologii*, 2019, vol. 60, no. 2, pp. 1-7. (In Russ.)
4. Soldatos N., Stylianou P., Koydou V., Angelov N., Yukna R., Romanos G. Limitations and options for using resorbable and nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Kvintessentsiya Int.*, 2017, vol. 48, no. 2, pp. 131-147. (In Russ.) https://doi.org/ 10.3290/j.qi.a37133
5. Irmola T.M., Häkkinen A., Järvenpää S., Marttinen I., Vihtonen K., Neva M. Reoperation rates following instrumented lumbar spine fusion. *Spine*, 2018, vol. 43, no. 4, pp. 295-301. https://doi.org/ 10.1097/BRS.0000000000002291
6. Blumenthal S.L., Ohnmeiss D.D., NASS. Intervertebral cages for degenerative spinal diseases. *Spine J.,* 2003, vol. 3, no. 4, pp. 301-309.
7. Bridwell K.H., Sedgewick T.A., O'Brien M.F., Lenke L.G. Baldus C. The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *J. Spinal Disord.*, 1993, vol. 6, no. 6, pp. 461-472.
8. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 18. https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18
9. Thaler M., Lechner R., Gstöttner M., Kobel C., Bach C. The use of beta-tricalcium phosphate and bone marrow aspirate as a bone graft substitute in posterior lumbar interbody fusion. *Eur. Spine J.,* 2013, vol. 22, no. 5, pp. 1173-1182. https://doi.org/10.1007/s00586-012-2541-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127994, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: + 7 (495) 681-11-66

Перецманас Евгений Оркович
Д. м. н., руководитель научного отдела костно-суставной патологии, заслуженный врач Российской Федерации.
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127994
Phone: + 7 (495) 681-11-66

Evgeniy O. Peretsmanas
Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Department of Osteoarticular Pathology,
Honored Doctor of Russia
Email: peretsmanas58@mail.ru

Беззубов Александр Александрович
Врач-нейрохирург отделения для больных туберкулезом внелегочной локализации

Николаев Николай Николаевич
К. м. н., врач-нейрохирург отделения для больных туберкулезом внелегочной локализации

Чумаков Владимир Александрович
Заведующий отделением для больных туберкулезом внелегочной локализации, врач-травматолог-ортопед, врач-нейрохирург

Голубенков Илья Вадимович
Заведующий отделением, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии
E-mail: i-golubenkov2012@yandex.ru

Aleksandr A. Bezzubov
Neurosurgeon of Extrapulmonary Tuberculosis Department

Nikolay N. Nikolaev
Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon of Extrapulmonary Tuberculosis Department

Vladimir A. Chumakov
Head of Extrapulmonary Tuberculosis Department, Orthopedist, Neurosurgeon

Ilya V. Golubenkov
Head of Deparment, Anesthesiologist, Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Deparment with Intensive Care Wards
E-mail: i-golubenkov2012@yandex.ru

Поступила 15.01.2024

Submitted as of 15.01.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 616.002.5:615.03:575.224
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-64-69

Фенотипическая устойчивость к рифампицину у *Mycobacterium tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro

Д.В. БЕЛЯЕВ, Т.В. УМПЕЛЕВА, Д.В. ДИАНОВ, Л.С. ЛАВРЕНЧУК, Т.Ю. БОТЕВА, Д.В. ВАХРУШЕВА

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить роль мутации *rpoB* Leu430Pro в степени фенотипической устойчивости микобактерий туберкулеза к рифампицину.

Материалы и методы. ВОЗ классифицирует мутации *rpoB* Leu430Pro микобактерий туберкулеза как мутацию «пограничной» резистентности, но имеющую клиническое значение. Мы отобрали из массива культур и проанализировали 14 изолятов *M. tuberculosis* с расхождениями результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестирования, несущих в *rpoB* только эту мутацию. Для всех образцов было проведено определение степени фенотипической устойчивости (МИК) этих изолятов к рифампицину с использованием BACTEC MGIT 960 и среды Middlebrook 7H11.

Результаты. Показано, что 12 из 14 изолятов имели МИК рифампицина ниже текущей критической концентрации при исследовании обоими методами, то есть были фенотипически чувствительными. Один изолят был устойчив на среде Middlebrook 7H11, но чувствителен на BACTEC MGIT 960. Только один изолят, который имел дополнительную мутацию *rpoB* F425L, при тех же исследованиях продемонстрировал фенотипическую устойчивость высокого уровня. Наши данные свидетельствуют, что клиническое значение данной мутации требует уточнения, поскольку даже снижение величины критической концентрации рифампицина не приведет к однозначности молекулярно-генетических и фенотипических тестов. Необходима стандартизация использования различных молекулярно-генетических тестов и принципов их клинической интерпретации для оптимизации стратегий ведения пациентов с туберкулезом, вызванным *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro.

Ключевые слова: M. tuberculosis, мутации пограничной резистентности, рифампицин, *rpoB* Leu430Pro, лекарственная чувствительность.

Для цитирования: Беляев Д.В., Умпелева Т.В., Дианов Д.В., Лавренчук Л.С., Ботева Т.Ю., Вахрушева Д.В. Фенотипическая устойчивость к рифампицину у *Mycobacterium tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 64–69. http://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2024-102-5-64-69

Phenotypic Resistance to Rifampicin of *Mycobacterium tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro Mutation

D.V. BELYAEV, T.V. UMPELEVA, D.V. DIANOV, L.S. LAVRENCHUK, T.YU. BOTEVA, D.V. VAKHRUSHEVA

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the role of the *rpoB* Leu430Pro mutation in the degree of phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin.

Subjects and Methods. The WHO classifies the *rpoB* Leu430Pro mutation of *Mycobacterium tuberculosis* as a borderline resistance mutation but of clinical significance. From an array of cultures, we selected and analyzed 14 isolates of *M. tuberculosis* with discrepancies in the results of molecular genetic and phenotypic testing, carrying only this mutation in *rpoB*. For all samples, the phenotypic resistance level (MIC) of these isolates to rifampicin was determined using BACTEC MGIT 960 and Middlebrook 7H11 medium.

Results. It was found out that 12 of 14 isolates had the rifampicin MIC below the current critical concentration when tested by both methods, thus they were phenotypically sensitive. One isolate was resistant when tested with Middlebrook 7H11 but susceptible when tested with BACTEC MGIT 960. Only one isolate which had the additional *rpoB* F425L mutation demonstrated high-level phenotypic resistance when tested by the same tests. Our data indicate that the clinical significance of this mutation requires clarification since even a decrease in the critical concentration of rifampicin does not lead to unambiguous results of molecular genetic and phenotypic tests. It is necessary to standardize the use of various molecular genetic tests and principles of their clinical interpretation to optimize strategies for managing patients with tuberculosis caused by *M. tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro mutation.

Key words: M. tuberculosis, borderline resistance mutations, rifampicin, *rpoB* Leu430Pro, drug sensitivity.

For citation: Belyaev D.V., Umpeleva T.V., Dianov D.V., Lavrenchuk L.S., Boteva T.Yu., Vakhrusheva D.V. Phenotypic resistance to rifampicin of *Mycobacterium tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro mutation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 64–69. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-64-69

Для корреспонденции:
Умпелева Татьяна Валерьевна
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Correspondence:
Tatiana V. Umpeleva
Email: tumpeleva@ya.ru

Введение

Внедрение молекулярно-генетических методов в диагностику туберкулеза позволило, помимо обнаружения ДНК возбудителя, выявлять мутации в гене *rpoB*, вызывающие устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину, что сократило сроки определения режима химиотерапии и повысило эффективность лечения [8, 10].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила правило, согласно которому любые мутации, кроме синонимичных, в области, определяющей устойчивость к рифампицину (RRDR) (81 пара нуклеотидов в центральной области гена *rpoB*, охватывающая кодоны 426–452 (нумерация Escherichia coli: 507-533)), и мутации вне RRDR: V170F и I491F, должны рассматриваться как обуславливающие устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину, а следовательно, этот препарат не должен включаться в режимы химиотерапии [12]. Однако, помимо наиболее распространенных мутаций, вызывающих высокий уровень резистентности, при обнаружении которых результаты фенотипических и молекулярно-генетических методов ТЛЧ будут совпадать (значения минимальной ингибирующей (МИК), у изолятов в несколько раз превышают значения установленной критической концентрации), были также выявлены мутации, отнесенные к категории «спорных» или «пограничных» [12, 13]. «Пограничные» мутации часто не вызывают высокого уровня фенотипической резистентности, и их клиническое значение является предметом дискуссий [7]. При наличии данных мутаций возможно расхождение фенотипических методов и МГМ. Во втором издании каталога мутаций *M. tuberculosis*, связанных с лекарственной устойчивостью [13], экспертами ВОЗ перечислены семь «пограничных» мутаций: Leu430Pro, D435Y, H445L, H445N, L452P, H445S, I491F, для которых характерны близкие к критической концентрации значения МИК [6]. По результатам проведенного анализа имеющихся данных экспертами ВОЗ в 2021 г., для минимизации случаев расхождений между фенотипическими и молекулярно-генетическими тестами было рекомендовано снизить критическую концентрацию (КК) рифампицина для сред Middlebrook 7H10 и BACTEC MGIT с 1 до 0,5 мг/л. Недостаточное количество данных для среды 7H11 не позволило экспертам произвести корректировку принятой КК – 1 мг/л [12]. Однако, как показали наши исследования, даже при сниженной КК рифампицина часть изолятов с пограничными мутациями могут быть определены как чувствительные системой BACTEC MGIT.

Цель исследования

Определить роль мутации *rpoB* Leu430Pro в степени фенотипической устойчивости к рифампицину микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы

В данное исследование мы включили изоляты *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro: провели секвенирование по методу Сэнгера и определение величины МИК рифампицина на среде Middlebrook 7H11). В 2023 г. в лабораторию Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (г. Екатеринбург, Россия) из лабораторий противотуберкулезных учреждений (ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Тюмень), ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Челябинск), БУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Омск)) поступили культуры *M. tuberculosis* с расхождениями результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестирования, отобранные в 2022 г.. Из этого массива, а также из собственной коллекции центра за 2022-2023 гг. были отобраны все изоляты *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro, общее количество составило 14 изолятов.

Для расширенного фенотипического тестирования все 14 изолятов были рекультивированы на среде Левенштейна-Йенсена (Himedia, Индия). Фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности к рифампицину проводили с использованием технологии BACTEC MGIT 960 (Becton Dickenson and Company, США), концентрации рифампицина составляли: 0,25, 0,5 и 1 мг/л, критическая концентрация (КК) – 0,5 мг/л. Минимальную

ингибирующую концентрацию (МИК) рифампицина для исследуемых культур определяли методом серийных разведений на среде Middlebrook 7H11 (Becton Dickenson and Company, США), концентрации рифампицина: 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16, 32 мг/л, КК – 1 мг/л) [14, 15]. Учет результатов исследования производили спустя 28 дней.

В качестве контрольного штамма для теста лекарственной чувствительности использовали стандартный лабораторный штамм МБТ H37Rv (ТМС#102, ФГБУ «Государственный контрольный институт имени Тарасевича», Москва, Россия). Геномную ДНК выделяли из аликвоты суспензии *M. tuberculosis*, приготовленной для фенотипических тестов, с помощью набора «Амплитуб-РВ» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Далее образец исследовали методом «ТБ-ТЕСТ» (БИОЧИП-ИМБ, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Данный метод позволяет определить принадлежность изолятов к одному из генотипов: Beijing, Beijing B0/W148, LAM, Haarlem, Ural и других, а также выявить мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (*rpoB*), изониазиду (*katG, inhA, ahpC*), фтохинолонам (*gyrA, gyrB*) аминогликозидам (*rrs, eis*) и этамбутолу (*embB*) [16]. Амплификацию и последующее секвенирование фрагмента гена *rpoB*, включающего RRDR, проводили с использованием пар праймеров: *rpoB*-459-F GCTGATCCAAAACCAGATCC (позиция в гене *rpoB* 1131-1150), *rpoB*-459-R TCCTCGTCGGCGGCGGTCAGGTA (позиция в гене *rpoB* 1570-1589). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI 3500 по протоколу производителя (Applied Biosystems, Foster City, CA). Результаты секвенирования гена *rpoB* обрабатывали с помощью открытого программного обеспечения Unipro UGENE (ver.42.0), используя инструмент анализа данных Sanger. В качестве эталона использовали последовательность гена *rpoB M. tuberculosis* H37Rv.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ. (Протокол одобрения № 102, 24.11.2021 г.). Клинические изоляты, включенные в данное исследование, были получены из коллекций, регулярно собираемых в рамках практической деятельности микробиологических лабораторий. В исследовании не использовались персональные данные пациентов. Эксперименты на людях и человеческих тканях не проводились.

Результаты исследования

Согласно результатам по тест-системе «ТБ-ТЕСТ», все 14 изолятов имели мутацию *rpoB* Leu430Pro, из них у 6 изолятов не были выявлены мутации к изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и аминогликозидам, из них 5 были получены из Тюменской и Омской областей, а изоляты из Свердловской и Челябинской областей содержали мутации к перечисленным препаратам. Можно предположить, что имеются регион-специфичные генетические варианты возбудителя туберкулеза,

Таблица 1. **Молекулярно-генетическая и фенотипическая устойчивость клинических изолятов *M. tuberculosis*, содержащих мутацию *rpoB* Leu430Pro**

Table 1. **Molecular genetic and phenotypic resistance of clinical isolates of *M. tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro mutation**

№ изолята	Регион	Мутации («ТБ-ТЕСТ» + секвенирование)					genotype	Middlebrook 7H11 МИК, мг/л	RIF BACTEC MGIT, мг/л		
		R (rpoB)	H (katG/inhA)	Fq (gyrA/gyrB)	Am (eis/rrs)	E (embB)			0.25	0.5	1.0
15399	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
11507	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	R	S	S
5277	Тюмень	LEU430PRO	S315T	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
16432	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	1	S	S	S
9802	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
11966	Омск	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	1	S	S	S
31593	Челябинск	LEU430PRO	S315T	wt	g10a	wt	Beijing	0,5	S	S	S
31610	Челябинск	LEU430PRO	S315T	A90V	g10a	M306I	Beijing	1	S	S	S
31631	Челябинск	LEU430PRO	S315T	wt	wt	wt	Beijing	1	S	S	S
23122	Екатеринбург	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
31323	Екатеринбург	LEU430PRO	S315T	D94Y S95T	a1401g	M306I	Beijing	4*	S	S	S
16722	Екатеринбург	LEU430PRO	S315T	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
12220	Екатеринбург	LEU430PRO	S315T/T15	wt	g37t	D354A	Beijing	0,25	S	S	S
27622	Екатеринбург	LEU430PRO+F425L	S315T(1)	E540D	wt	M306V	Beijing B0	32	R	R	R

** проведено повторное исследование, подтвердившее значение МИК*
** a repeated testing was performed that confirmed the MIC value*

содержащие эту замену (табл. 1). Анализ результатов секвенирования подтвердил наличие мутации Leu430Pro у всех 14 изолятов и дополнительной мутации вне RRDR – F425L – у 1 изолята.

По результатам фенотипического тестирования лекарственной чувствительности 13 из 14 изолятов были чувствительны к КК рифампицина – 0,5 мг/л на BACTEC MGIT 960 (имели МИК менее 0,5 мг/л), из них 12 изолятов имели МИК менее 0,25 мг/л. МИК на среде Middlebrook 7H11 для 12 изолятов составил 0,25-1 мг/л (КК 1 мг/л). Только два изолята проявили устойчивость к рифампицину на среде Middlebrook 7H11 с МИК 4 мг/л и >32 мг/л (последний изолят содержал, помимо мутации Leu430Pro, еще и Phe425Leu). Значения МИК для H37Rv составили 0,25-0,5 мг/л. В случае с изолятом № 11323 (табл. 1), имеющим значение МИК 4 мг/л, мы можем предположить наличие дополнительных механизмов резистентности, которые не были выявлены в данном исследовании.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что даже при снижении КК рифампицина до 0,25 мг/л на BACTEC MGIT 960 и 0,5 мг/л на среде Middlebrook 7H11 большинство изолятов *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro останутся фенотипически чувствительными, т.е. будут наблюдаться расхождения результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестирования. Наличие дополнительной мутации вне RRDR, которая не детектируется существующими тест-системами, приводит к многократному повышению уровня резистентности.

Учитывая низкий уровень фенотипической резистентности, ассоциированный с данной мутацией, при ее наличии альтернативой имеющейся стратегии исключения рифампицина из режима химиотерапии может стать включение данного препарата в более высокой суточной дозировке в схемы лечения туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis*, имеющими в *rpoB* только мутацию Leu430Pro. Ранее были описаны случаи успешного лечения таких пациентов схемами на основе высоких доз рифампицина [9].

Частота мутации *rpoB* Leu430Pro в российских популяциях *M. tuberculosis* оценивалась в разные годы в диапазоне от 0,6 до 5,6% [1, 2, 3, 4, 5, 11, 17]. Однако статистические данные о распространенности этой мутации для большинства регионов страны отсутствуют.

Молекулярные диагностические тесты, широко используемые в России, такие, как «Амплитуб-МЛУ РВ» (Синтол, Россия), «ТБ-ТЕСТ» (БИОЧИП-ИМБ, Россия) и «Xpert MTB/RIF» (Cepheid, США) позволяют выявлять мутации в RRDR гена *rpoB*. Однако только в два последних теста заложена возможность детекции мутации Leu430Pro. Следовательно, если лаборатория использует набор «Амплитуб-МЛУ РВ», который не выявляет эту мутацию (в перечень детектируемых данной тест-системой мутаций входят: S450L, S450T, H445Y,H445N, H445R, H445L. H445D, H445P, D435V, D435Y, L452P), пациент может получить лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза, если у изолята не будут выявлены мутации к другим препаратам, или по режиму изониазид – резистентного туберкулеза, если мутации в других генах резистентности будут выявлены. В этом случае последующее определение фенотипической чувствительности с помощью BACTEC не дает оснований для изменения назначенной схемы лечения. Доля таких пациентов в разных регионах страны может варьировать и доходить до 5%. Если лаборатория использует тест-системы, в которые включена возможность детекции мутации Leu430Pro, то пациенту будет назначен режим МЛУ туберкулеза, хотя фенотипически данный изолят будет чувствительным к этому препарату. Таким образом, пациентам с одинаковой мутацией ДНК МБТ будет назначено разное лечение в зависимости от используемой тест-системы.

Заключение

Учитывая низкий уровень фенотипической резистентности, связанной с мутацией *rpoB* Leu430Pro в качестве единственной в этом гене, необходимы дополнительные исследования для оценки ее клинического значения и роли при определении стратегии лечения пациентов.

Благодарности. Благодарим заведующих лабораториями региональных противотуберкулезных диспансеров: Горшкову И.Н., Лобанову О.А., Костюкову И.В., Камаева Е.Ю. и их коллег за предоставление изолятов *M. tuberculosis* для данного исследования.

Gratitude. We express our deepest gratitude to Heads of Laboratories of Regional TB Dispensaries: Gorshkova I.N., Lobanova O.A., Kostyukova I.V., Kamaev E.Yu. and their colleagues for providing *M. tuberculosis* isolates for this study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Мутации в геноме *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с генотипической МЛУ: доминирующие варианты в современной (2011-2018 гг.) популяции российских штаммов и метаанализ мировых данных // Уральский медицинский журнал. – 2018. – Т. 163, № 8. – С. 5-9. https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.43

2. Краснова М.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Хахалина А.А., Михайлова Ю.Д., Носова Е.Ю. Мутации генов и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 34-44.

3. Манаенкова Е.В., Савин А.А. Опыт применения тест-системы «ТБ-Биочип» в Тамбовской области // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 59-62.

4. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Распространенность мутаций в генах микобактерий туберкулеза, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом в разных возрастных группах // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 12-18. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18

5. Умпелева Т.В., Кравченко М.А., Еремеева Н.И., Вязовая А.А., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. – 2013. – №1. – С. 21-28.

6. CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach // Nat. Commun. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 1-13. https://doi.org/10.1038/s41467-023-44325-5

7. Deun A.V., Decroo T., Aung K.J.M., Anwar H.M., Mourad G., Rijk W.B.D., Tahseen S., Jong B.C., Rigouts L. Mycobacterium tuberculosis borderline rpoB mutations: emerging from the unknown // European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58, № 3. – P. 2100783. https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021

8. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire B., Maryandyshev A.O. The Use of Molecular Genetic Diagnostic Tests to Improve MDR TB Treatment Outcomes in Arkhangelsk Region // Tuberculosis and lung diseases. – 2021. – Vol. 99, № 8. – P. 21-26.

9. Jeong D.H., Kang Y.W., Kim J.Y., Han J.S., Jo K.W., Shim T.S. Successful Treatment with a High-dose Rifampin-containing Regimen for Pulmonary Tuberculosis with a Disputed rpoB Mutation // Intern Med. – 2018. – Vol. 57, № 22. – P. 3281-3284. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9571-17

10. Nurwidya F., Handayani D., Burhan E., Yunus F.. Molecular Diagnosis of Tuberculosis // Chonnam Med J. – 2018. – Vol. 54, № 1. – P. 1-9. https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.1.1

11. Panova A.E., Vinokurov A.S., Shemetova A.A., et al. Molecular characteristics of Mycobacterium tuberculosis drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia // BMC Microbiol. – Vol. 22, № 1. – P. 138. https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7

12. World Health Organization. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283 [Accessed 10.09.2024].

13. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Second edition. 2023. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410 [Accessed 10.09.2024].

14. World Health Organization, Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex. 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240047419 [Accessed 10.09.2024].

15. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. 2018. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842 [Accessed 10.09.2024].

16. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Zhuravlev V.Y., Gryadunov D.A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71, № 6. – P. 1520–1531.

17. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // Emerg Infect Dis. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P.1649-1652. 10.3201/eid1910.121108

REFERENCES

1. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. Mutations in the *Mycobacterium tuberculosis* genome associated with genotypic MDR: dominant variants in the current (2011-2018) population of Russian strains and meta-analysis of world data. *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2018, vol. 163, no. 8, pp. 5-9. (In Russ.) https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.43

2. Krasnova M.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Khakhalina A.A., Mikhaylova Yu.D., Nosova E.Yu. Gene mutation and drug resistance of M. tuberculosis in the patients followed up in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 34-44. (In Russ.)

3. Manaenkova E.V., Savin A.A. Experience in using the TB-Biochip test system in Tambov Oblast. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 59-62. (In Russ.)

4. Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence of mutations in Mycobacterium tuberculosis genes coding resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients from different age groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 12-18. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18

5. Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Molecular genetic characteristics of Mycobacterium tuberculosis strains circulating in the Ural region of Russia. *Infektsiya I Immunitet*, 2013, no. 1, pp. 21-28. (In Russ.)

6. CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach. *Nat. Commun.*, 2024, vol. 15, no. 1, pp. 1-13. https://doi.org/10.1038/s41467-023-44325-5

7. Deun A.V., Decroo T., Aung K.J.M., Anwar H.M., Mourad G., Rijk W.B.D., Tahseen S., Jong B.C., Rigouts L. Mycobacterium tuberculosis borderline rpoB mutations: emerging from the unknown. *European Respiratory Journal*, 2021, vol. 58, no. 3, pp. 2100783. https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021

8. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire B., Maryandyshev A.O. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 8, pp. 21-26.

9. Jeong D.H., Kang Y.W., Kim J.Y., Han J.S., Jo K.W., Shim T.S. Successful treatment with a high-dose rifampin-containing regimen for pulmonary tuberculosis with a disputed rpoB mutation. *Intern Med.*, 2018, vol. 57, no. 22, pp. 3281-3284. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9571-17

10. Nurwidya F., Handayani D., Burhan E., Yunus F. Molecular diagnosis of tuberculosis. *Chonnam. Med. J.*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 1-9. https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.1.1

11. Panova A.E., Vinokurov A.S., Shemetova A.A. et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia. *BMC Microbiol.*, vol. 22, no. 1, pp. 138. https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7

12. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). 2021. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283 Accessed September 10, 2024

13. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Second edition. 2023. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410 Accessed September 10, 2024.

14. World Health Organization, Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. 2022. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240047419 Accessed September 10, 2024

15. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. 2018. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842 Accessed September 10, 2024

16. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Zhuravlev V.Y., Gryadunov D.A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, vol. 71, no. 6, pp. 1520-1531.

17. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houpt E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1649-1652. 10.3201/eid1910.121108

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ России
620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50
Тел: + 7 (343) 333-44-59

Беляев Данила Владимирович
Младший научный сотрудник научно-исследовательского клинического отдела
E-mail: d734698@yandex.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна
Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Дианов Дмитрий Владиславович
Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: dima.dianov.99@mail.ru

Лавренчук Леонид Сергеевич
Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: leon5d@list.ru

Ботева Татьяна Юрьевна
Врач-бактериолог отделения микробиологии и ПЦР-диагностики

Вахрушева Диана Владимировна
Заведующая научно-исследовательским отделом микробиологии и доклинических исследований
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
50 XXII Parts"ezda St., Yekaterinburg, 620039
Phone: + 7 (343) 333-44-59

Danila V. Belyaev
Junior Researcher of Research Clinical Department
Email: d734698@yandex.ru

Tatiana V. Umpeleva
Leading Researcher of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies
Email: tumpeleva@ya.ru

Dmitriy V. Dianov
Junior Researcher of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies
Email: dima.dianov.99@mail.ru

Leonid S. Lavrenchuk
Junior Researcher of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies
Email: leon5d@list.ru

Tatiana Yu. Boteva
Bacteriologist, Department of Microbiology and PCR Diagnostics

Diana V. Vakhrusheva
Head of Research Department of Microbiology Preclinical Studies
Email: vakhrusheva@urniif.ru

Поступила 06.05.2024

Submitted as of 06.05.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.002.5:578.828.6:575.224
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-70-75

Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

А.А. ГЕРАСИМОВА[1], А.А. ВЯЗОВАЯ[1], М.Ю. МАЙСКАЯ[2], А.М. ПАНТЕЛЕЕВ[3,4], И.В. МОКРОУСОВ[1]

[1] **ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург, РФ**

[2] **СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», г. Санкт-Петербург, РФ**

[3] **ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург, РФ**

[4] **СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», г. Санкт-Петербург, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: дать молекулярно-генетическую характеристику изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы. В исследование были включены две группы изолятов *M. tuberculosis*: 103 изолята от больных, проходивших лечение по поводу генерализованного туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и 61 изолят из аутопсийного материала больных, страдавших генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Принадлежность изолятов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing, его сублиниям и основным российским субтипам устанавливали методами ПЦР и ПЦР в формате реального времени на основе анализа специфических маркеров и локусов генома (*dnaA-dnaN*::IS*6110*, *Rv2664-Rv2665*::IS*6110*, *sigE*, NTF, RD181). Генотипирование изолятов non-Beijing проводили с помощью сполиготипирования с последующим сравнением с международной базой данных SITVIT2. Результаты сравнивали с опубликованными данными по генетическому разнообразию *M. tuberculosis* на северо-западе РФ.

Результаты. В обеих группах было выявлено преобладание изолятов генотипа Beijing (89,3% и 70% соответственно), среди которых, в свою очередь, большинство принадлежало к субтипам 94-32 (51% и 44,1%) и B0/W148 (41,3% и 30%), относящимся к современной сублинии генотипа Beijing. Часть изолятов принадлежала к древней сублинии генотипа Beijing (8,7% и 4,6%). При сравнении с ранее полученными данными по северо-западу РФ доля изолятов МБТ древней сублинии от больных с ВИЧ-инфекцией оказалась значимо выше, чем среди изолятов, выделенных от ВИЧ-отрицательных больных (6,7% против 1,6%, P = 0,0028).

Ключевые слова: Mycobacterium tuberculosis, генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, генотипирование, генотип Beijing.

Для цитирования: Герасимова А.А., Вязовая А.А., Майская М.Ю., Пантелеев А.М., Мокроусов И.В. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 70–75. http://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2024-102-5-70-75

Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Patients with HIV-Associated Tuberculosis

A.A. GERASIMOVA[1], A.A. VYAZOVAYA[1], M.YU. MAYSKAYA[2], A.M. PANTELEEV[3,4], I.V. MOKROUSOV[1]

[1] **St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia**

[2] **City Autopsy Bureau, St. Petersburg, Russia**

[3] **Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia**

[4] **City TB Dispensary, St. Petersburg, Russia**

ABSTRACT

The objective: to provide molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with HIV-associated tuberculosis.

Subjects and Methods. Two groups of *M. tuberculosis* isolates were included in the study: 103 isolates from patients undergoing treatment for generalized tuberculosis with concurrent HIV infection, and 61 isolates from autopsy specimens of patients who had suffered from generalized tuberculosis and HIV infection. The Beijing genotype of *M. tuberculosis* isolates, its subtypes and major Russian subtypes were identified by PCR and real-time PCR methods based on the analysis of specific markers and genome loci (*dnaA-dnaN*::IS*6110*, *Rv2664-Rv2665*::IS*6110*, *sigE*, NTF, RD181). Genotyping of non-Beijing isolates was performed by

spoligotyping followed by comparison with SITVIT2. The results were compared to the published data on the genetic diversity of *M. tuberculosis* in the North-West of the Russian Federation.

Results. In both groups, a predominance of isolates of the Beijing genotype was detected (89.3% and 70%, respectively), among which the majority belonged to subtypes 94-32 (51% and 44.1%) and B0/W148 (41.3% and 30%) related to the modern subline of the Beijing genotype. Some of the isolates belonged to the ancient subline of the Beijing genotype (8.7% and 4.6%). When compared to previously obtained data for the North-West of the Russian Federation, the proportion of MTB isolates of ancient subline from HIV-infected patients was significantly higher than among isolates isolated from HIV-negative patients (6.7% vs. 1.6%, P = 0.0028).

Key words: Mycobacterium tuberculosis, generalized tuberculosis, HIV infection, genotyping, Beijing genotype.

For citation: Gerasimova A.A., Vyazovaya A.A., Mayskaya M.Yu., Panteleev A.M., Mokrousov I.V. Molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 70–75. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-70-75

Для корреспонденции:
Герасимова Алена Андреевна
E-mail: kantarelle@mail.ru

Correspondence:
Alena A. Gerasimova
Email: kantarelle@mail.ru

Введение

Туберкулез является наиболее часто регистрируемым вторичным заболеванием и одной из самых частых причин смерти больных ВИЧ-инфекцией [10]. Развитие туберкулеза у ВИЧ-позитивных больных имеет неблагоприятный прогноз в отношении качества и продолжительности жизни, клинического состояния и эффективности лечения [8]. Также наличие ВИЧ-инфекции (ВИЧ) не только повышает заболеваемость туберкулезом (ТБ), но и увеличивает частоту более тяжелых форм туберкулеза и снижает эффективность противотуберкулезной терапии [1]. Кроме того, лечение пациентов ТБ/ВИЧ осложняется присоединением оппортунистических инфекций [6]. Также известно, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции для туберкулеза характерно генерализованное течение с поражением как органов дыхания, так и других органов и систем, зачастую одновременно; изолированное внелегочное поражение наблюдается редко [1, 7].

Исследования *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных внелегочным туберкулезом в России безотносительно статуса ВИЧ, показали преобладание среди них изолятов генотипа Beijing, причем его доля (92%) превышала таковую у изолятов, полученных от больных туберкулезом легких (80%) [3]. Генотип Beijing разделяют на филогенетически крупные сублинии (ранняя древняя, древняя и современная), внутри которых выделяют разнообразные субтипы (также называемые кладами, геновариантами, кластерами, клонами или клональными комплексами).

Принадлежность *M. tuberculosis* к генотипу Beijing ассоциирована с множественной лекарственной устойчивостью, что также осложняет лечение, поскольку требует специальных схем химиотерапии [4, 16, 18], что для пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет особое значение. Мы предположили, что у больных ВИЧ/ТБ генерализованным ТБ генотип Beijing будет встречаться чаще, чем в среднем по северо-западу среди изолятов от ВИЧ-отрицательных больных. Также представляло интерес сравнение изолятов как от больных, успешно прошедших лечение, так и от умерших. Например, в исследовании в Иркутске генотип Beijing был выявлен чаще среди больных туберкулезом в сравнении с выборкой изолятов из аутопсийного материала: 70.0% и 51.5% соответственно (p = 0,01) [15].

Цель исследования

Составить молекулярно-генетическую характеристику изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных генерализованным туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, в Санкт-Петербурге и сравнить с ранее опубликованными данными по генетическому разнообразию изолятов *M. tuberculosis* от ВИЧ-отрицательных больных на северо-западе РФ.

Материалы и методы

Были исследованы культуры *M. tuberculosis,* выделенные из мокроты и операционного материала 103 больных с генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (СПбНИИФ) с 2012 по 2018 гг., и культуры *M. tuberculosis*, полученные из аутопсийного материала 61 больного с генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, умерших в 2012-2017 гг.

Критерии включения в исследование были следующие: возраст 18 лет и старше; установленный диагноз ВИЧ-инфекции 4А-4В стадии; установ-

ленный диагноз генерализованного туберкулеза на основании клинических и лабораторных данных. Критерии невключения: иммунодефициты, не связанные с ВИЧ-инфекцией.

Средний возраст больных обеих групп составил 36,6 лет, более половины составляли лица 31-40 лет (66,0% и 60,6%). В обеих группах преобладали мужчины (68,0% и 79,4%). Большинство больных обеих групп ранее лечились от туберкулеза, давность заболевания составляла от 1 до 16 лет. В обеих группах больных были выявлены: гепатит С (75,7% и 73,7%); гепатит В (19,4% и 36,0%); инъекционная наркомания (35,0% и 45,9%). Статистически значимые различия касались приема антиретровирусной терапии (АРВТ): в первой группе преобладали лица, регулярно принимавшие АРВТ (80%), во второй – не принимавшие (67%). Также различалась частота истощенных больных: в первой группе таковых не было, во второй они составили 47%. В первой группе преобладали больные с выраженным (CD4 200-349 кл/мкл) и тяжелым (CD4 <200 кл/мкл) иммунодефицитом – 33% и 25,9% соответственно; также присутствовали лица с умеренным (CD4 200-349 кл/мкл; 22,2%) и незначительным иммунодефицитом (CD4 более 500 кл/мкл; 18,5%). Во второй группе у большинства больных (82,8%) выявлялся тяжелый иммунодефицит, также встречались лица с выраженным и незначительным иммунодефицитом (по 8,5%).

Основной причиной смерти больных 2 группы стало прогрессирование туберкулеза (42,6%, *n*=26); также среди причин смерти были отек головного мозга (24,6%, *n*=15), интоксикация (18%, *n*=11), сердечно-легочная недостаточность (10%, *n*=6) и полиорганная недостаточность (5%, *n*=3).

У изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных обеих групп, определяли спектр лекарственной устойчивости (ЛУ) [5]. ЛУ выявляли при помощи посева биологического материала на плотные и жидкие питательные среды системы BACTEC MGIT 960, как описано ранее [9]. Все исследованные изоляты обладали множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), то есть устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампицину [5].

ДНК *M. tuberculosis* выделяли, как описано ранее [17]. Изоляты относили к генотипу Beijing на основании выявления вставки IS*6110* в локусе *dnaA-dnaN* [14]. Принадлежность к филогенетическим сублиниям Beijing (современной, древней и ранней древней) устанавливали путем определения наличия делеции RD181 и вставки IS*6110* в локусе NTF. Далее идентификацию основных российских субтипов Beijing 94-32 (другое название – Central Asian/Russian) и B0/W148, относящихся к современной сублинии, проводили с помощью мультиплексной ПЦР в формате реального времени на основе анализа *sigE98* и *Rv2664-Rv2665*::IS*6110* соответственно [18]. Идентификацию других генотипов *M. tuberculosis* (non-Beijing) проводили с помощью сполиготипирования [12]. Полученные профили сполиготипирования сравнивали с международной базой данных SITVIT2 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/). Индекс Хантера-Гастона (HGI) был рассчитан по формуле, описанной ранее [11]. Все статистические тесты проводили с использованием ресурса https://www.medcalc.org/ для уровня значимости p <0,05.

Полученные результаты сравнивали с опубликованными данными по M. tuberculosis, циркулирующим на северо-западе РФ [2, 14, 18].

Результаты

При анализе генетической принадлежности полученных изолятов в обеих группах было выявлено значительное преобладание представителей генотипа Beijing (табл. 1), при этом в первой группе доля изолятов генотипа Beijing была значимо выше (89,3% против 70,5%; p = 0,0032).

Таблица 1. **Генотипы изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом**

Table 1. **Genotypes of *M. tuberculosis* isolates from patients with HIV-associated tuberculosis**

Генотип M. tuberculosis	Группа 1 (*n*=103)	Группа 2 (*n*=61)	*p*
Beijing	92	43	0,0032
B0/W148	38	13	>0,05
94-32	47	19	>0,05
Beijing, другой	0	9	>0,05
Beijing, древняя сублиния	9	2	>0,05
Non-Beijing	11	18	0,0032
LAM	5	6	>0,05
T	4	5	>0,05
Haarlem	0	2	>0,05
Ural	0	3	>0,05
X1	0	1	>0,05
Orphan	2	0	>0,05
Неизвестный	0	1	>0,05

В обеих группах преобладали изоляты современной сублинии Beijing, относящиеся к субтипу Beijing 94-32 (51% и 44,1%). При сравнении исследуемой выборки и ранее полученных выборок от больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции на северо-западе РФ [17] было замечено значительное преобладание изолятов генотипа Beijing у больных ВИЧ/ТБ: 135/164 (82,3%) против 286/ 497 (57,5%; p < 0,0001). Также в исследуемой выборке было обнаружено больше изолятов, принадлежа-

Таблица 2. **Характеристика изолятов non-Beijing *M. tuberculosis*, выделенных от больных обеих групп**

Table 2. **Characteristics of non-Beijing *M. tuberculosis* isolates from patients of both groups**

SIT	Профиль сполиготипирования	Генотип	Группа 1 (*n*=11)	Группа 2 (*n*=18)
42	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	0	1
252	■■■■■■■■■■■□□■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	2	4
266	■■■■■■■□■■■■■■□□□□□□□□□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	0	1
Orphan*	■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	1	0
770	■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	1	0
2165	■■■■■■■■■■■■■□□■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	1	0
Orphan	■■■■■■■■■■■□■□■■■■■■■□□□□□□□□■■■■■■□□□□■■■■■■■■	LAM	1	0
53	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	T	1	2
280	■■■■■■□□□□□□□□□□□□■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	T	0	1
1831	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□■□□□■■■■■■■□□□□□■■■■■■■■	T	0	1
254	■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	T	2	1
Orphan	■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■	T	1	0
283	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□■□□□□□□■□□□□■■■■■■■■	Haarlem	0	1
50	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□■□□□□■■■■■■■■	Haarlem	0	1
1480	■■■■■■■□□■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□■□□□■□□□□■■■■■■■■	Ural	0	1
262	■■■■■■■□□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□■□□□□■■■■■■■■	Ural	0	2
Orphan	■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■□□□□■■■■■■■■	Orphan	1	0
1254	■■■■■■■■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■■□□□■■□□□□■■■■■■■■	X1	0	1
237	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□□	Unknown	0	1

**Orphan – единичные сполигопрофили в базе*

**Orphan – single spoligoprofiles in the database*

щих к древней сублинии Beijing: 11/164 против 8/497 (p = 0,0028). Все, кроме одного, изоляты non-Beijing от больных ВИЧ/ТБ относились к Евро-Американской линии *M. tuberculosis* (отсутствие сигналов с 33 по 36 в сполигопрофиле). Исключением был изолят со сполиготипом SIT237, филогенетический статус которого на основании сполигопрофиля невозможно определить по причине крупного блока делетированных спейсеров в локусе CRISPR. Сравнение количества изолятов внутри non-Beijing в обеих группах значимых различий не выявило (табл. 2), несмотря на то, что изоляты, выделенные от пациентов 2 группы, отличались большим генотипическим разнообразием (HGI=0,204 и 0,49 соответственно), и в этой группе присутствовали генотипы Haarlem, Ural и X1, не представленные в 1 группе. В обеих группах преобладали изоляты генотипа LAM (Latin American Mediterranean; 45,5% и 33,3%) и гетерогенной группы T, также определяемые как L4-unclassified [13] (36,4% и 27,8%).

Выводы

В данном исследовании установлено, что генотип Beijing доминирует среди *M. tuberculosis*, выделенных от пациентов с ВИЧ/ТБ (82,3%), причем его доля была значимо выше, чем среди изолятов от ВИЧ-отрицательных больных на северо-западе РФ (57,5%; p <0,0001) [18]. При сравнении изолятов *M. tuberculosis* было замечено, что представителей генотипа Beijing было значимо меньше (70,5%) в группе 2 (аутопсийный материал), чем в группе 1 (пациенты на лечении) (89,3%), p = 0,0032). Это может быть связано с тем, что на фоне иммуносупрессии, отсутствия АРВТ, истощения и сопутствующих инфекций вызвать тяжелую форму туберкулеза могут и представители менее вирулентных генотипов. Доля изолятов древней сублинии Beijing в группе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (1+2 группы) значимо превышала таковую в группе больных без ВИЧ-инфекции (p = 0,0028) согласно данным, полученным ранее [18].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., Архипов Г.С., Вебер В.Р., Беляков Н.А., Архипова Е.И. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 5-6. – С. 787-799. https://doi.org/ 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

2. Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б., Павлов В.В., Герасимова А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Нарвская О.В. Молекулярно-генетический анализ популяции Mycobacterium tuberculosis в Вологодской области – регионе с низкой заболеваемостью туберкулезом // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 3 – С. 497–505.

3. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Маничева О.А., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis, выделенных на северо-западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – № 1. – С. 30-33. https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-1-30-33

4. Загдын З.М., Чжао И., Соколович Е.Г., Яблонский П.К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 27-32. https://doi.org/ 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32

5. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. № 951. МЗ РФ, Москва, 2015.

6. Мишина А. В., Мишин В. Ю., Собкин А. Л., Осадчая О. А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 68-70. https:/doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70

7. Пантелеев А.М. Результаты сопоставления прижизненного и посмертного выявления туберкулеза множественной локализации у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 106-108.

8. Пасечник О.А., Левахина Л.И., Тюменцев А.Т., Пиценко Н.Д. Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2006-2015 гг. // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 86-92. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-92

9. Соловьева Н.С., Маничева О. А., Стеклова Л. Н., Олейник В. В., Шульгина М. В. Эффективность системы Вастес MGIT 960 для исследования операционного материала больных туберкулезным спондилитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 12. – С. 45-47.

10. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 304-312. https://doi.org/10.18821/1560-9529-2016-21-6-304-312

11. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J Clin Microbiol. – 1988. – № 26. – P. 2465-2466.

12. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology // J Clin Microbiol. – 1997. – № 35. – P. 907-914.

13. Mokrousov I. Ubiquitous and multifaceted: SIT53 spoligotype does not correlate with any particular family of Mycobacterium tuberculosis // Tuberculosis (Edinb). – 2021. – № 126. – P. 102024. https://doi.org/10.1016/ j.tube.2020.102024

14. Mokrousov I., Vyazovaya A., Zhuravlev V., Otten T., Millet J., Jiao W.W., Shen A.D., Rastogi N., Vishnevsky B., Narvskaya O. Real-time PCR assay for rapid detection of epidemiologically and clinically significant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype isolates // J Clin Microbiol. – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 1691-1693. https://doi.org/10.1128/JCM.03193-13

15. Ogarkov O., Mokrousov I., Sinkov V., Zhdanova S., Antipina S., Savilov E. 'Lethal' combination of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population // Infect Genet Evol. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 732-736. https://doi.org/10.1016/ j.meegid.2011.10.005

16. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple Assay for Detection of the Central Asia Outbreak Clade of the Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype // J Clin Microbiol. – 2019. – Vol. 57, № 7– P. e00215-19. https://doi.org/10.1128/JCM.00215-19

REFERENCES

1. Azovtseva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Weber V.R., Belyakov N.A., Arkhipova E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis. *Infektsiya I Immunitet*, 2019, vol. 9, no. 5-6, pp. 787-799. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

2. Vyazovaya A.A., Lebedeva I.A., Ushakova N.B., Pavlov V.V., Gerasimova A.A., Solovyova N.S., Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V. Molecular and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Vologda Region with low tuberculosis incidence. *Russian Journal of Infection and Immunity,* 2021, vol. 11, no. 3, pp. 497-505. (In Russ.)

3. Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovyova N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Molecular characteristics of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the North-West Russia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2016, no. 1, pp. 30-33. (In Russ.) https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-1-30-33

4. Zagdyn Z.M., Zhao Y., Sokolovich E.G., Yablonskiy P.K. MDR Tuberculosis and HIV Infection in the North Western Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 27-32. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32

5. *Metodicheskiye rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya, utverzhdeny prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 29 dekabrya 2014 g. N 951.* [Guidelines on improvement of respiratory tuberculosis diagnosis and treatment approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29 December 2014]. Moscow, 2015.

6. Mishina A.V., Mishin V.Yu., Sobkin A.L., Osadchaya O.A. Disseminated and generalized pulmonary tuberculosis and opportunistic diseases in patients at the advanced stages of HIV infection with immunosuppression. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 68-70. (In Russ.) https:/doi.org10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70

7. Panteleev A.M. Comparison of life-time and post mortem detection of tuberculosis with multiple localizations in HIV-patients *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 106-108. (In Russ.)

8. Pasechnik O.A., Levakhina L.I., Tyumentsev A.T., Pitsenko N.D. Dynamics and structure of mortality of patients with HIV infection in the Siberian Federal District in 2006 - 2015. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 86-92. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-92

9. Solovyova N.S., Manicheva O.A., Steklova L.N., Oleynik V.V., Shulgina M.V. The effectiveness of Bactec MGIT 960 for testing surgical specimens of patients with tuberculous spondylitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, no. 12, pp. 45-47. (In Russ.)

10. Chumachenko G.V., Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G. The actuality of the problem co-infection of HIV and tuberculosis in current epidemiological conditions. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2016, vol. 21, no. 6, pp. 304-312. (In Russ.) https://doi.org/10.18821/1560-9529-2016-21-6-304-312

11. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J. Clin. Microbiol.*, 1988, no. 26, pp. 2465-2466.

12. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S. et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, no. 35, pp. 907-914.

13. Mokrousov I. Ubiquitous and multifaceted: SIT53 spoligotype does not correlate with any particular family of *Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.)*, 2021, no. 126, pp. 102024. https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102024

14. Mokrousov I., Vyazovaya A., Zhuravlev V., Otten T., Millet J., Jiao W.W., Shen A.D., Rastogi N., Vishnevsky B., Narvskaya O. Real-time PCR assay for rapid detection of epidemiologically and clinically significant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1691-1693. https://doi.org/10.1128/JCM.03193-13

15. Ogarkov O., Mokrousov I., Sinkov V., Zhdanova S., Antipina S., Savilov E. 'Lethal' combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 4, pp. 732-736. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.10.005

16. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple assay for detection of the Central Asia outbreak clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, vol. 57, no. 7, pp. e00215-19. https://doi.org/10.1128/JCM.00215-19

17. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T., Small P. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. // J Clin Microbiol. – 1993. – Vol. 31, № 2. – P. 406-409. https://doi.org/10.1128/JCM.31.2.406-409.1993

18. Vyazovaya A., Gerasimova A., Mudarisova R., Terentieva D., Solovieva N., Zhuravlev V., Mokrousov I. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 255. https://doi.org/10.3390/microorganisms11020255

17. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T., Small P. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, no. 2, pp. 406-409. https://doi.org/10.1128/JCM.31.2.406-409.1993

18. Vyazovaya A., Gerasimova A., Mudarisova R., Terentieva D., Solovieva N., Zhuravlev V., Mokrousov I. Genetic diversity and primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 2. pp. 255. https://doi.org/10.3390/microorganisms11020255

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
197101 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14
Тел. + 7 (812) 644-63-80

Герасимова Алена Андреевна
Младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики
E-mail: kantarelle@mail.ru

Вязовая Анна Александровна
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики
E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Мокроусов Игорь Владиславович
Доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики
E-mail: imokrousov@mail.ru

СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»
194354, Россия, г. Санкт- Петербург, Учебный переулок, д.5
Тел. + 7 (812) 338-48-60

Майская Марина Юрьевна
Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом высшей категории, главный врач
E-mail: pab@zdrav.spb.ru

СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»
196158 Россия, г. Санкт-Петербург, ул Звездная, д. 12
Тел.: + 7 (812) 727-57-00

Пантелеев Александр Михайлович
Доктор медицинских наук, главный врач, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ
E-mail: alpanteleev@gmail.com

Поступила 02.02.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Pasteur Institute
14 Mira St., St. Petersburg, Russia 197101
Phone: + 7 (812) 644-63-80

Alena A. Gerasimova
Junior Researcher of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory
Email: kantarelle@mail.ru

Anna A. Vyazovaya
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory
Email: annavyazovaya@gmail.com

Igor V. Mokrousov
Doctor of Biological Sciences, Head of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics Laboratory
Email: imokrousov@mail.ru

City Autopsy Bureau
5 Uchebny Lane, St. Petersburg, Russia 194354
Phone: + 7 (812) 338-48-60

Marina Yu. Mayskaya
Candidate of Medical Sciences, Pathologist of Superior Merit, Head Physician
Email: pab@zdrav.spb.ru

City TB Dispensary
12 Zvezdnaya St., St.Petersburg, Russia 196158
Phone: + 7(812) 727-57-00

Aleksandr M. Panteleev
Doctor of Medical Sciences, Head Physician, Professor of Department of Socially Important Infections and Phthisiopulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health
Email: alpanteleev@gmail.com

Submitted as of 02.02.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 5, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 579.873.21:616.053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-76-83

Случаи микобактериозов с поражением внутригрудных лимфатических узлов у детей младшего возраста

М.Ф. ГУБКИНА[1,2], С.С. СТЕРЛИКОВА[1], И.Ю. ПЕТРАКОВА[1], Н.В. ЮХИМЕНКО[1], Ю.Ю. ХОХЛОВА[1]

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

[2] **ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Представлено два клинических случая микобактериозов с поражением внутригрудных лимфатических узлов у детей. В обоих случаях заболевание возникло в младенческом возрасте, первоначально был диагностирован туберкулез. Затяжное течение процесса потребовало хирургического лечения. Гистологическая картина соответствовала гранулематозному воспалению с казеозным некрозом. Диагноз установлен на основании обнаружения в операционном материале ДНК *M. avium*. Фоновых заболеваний, сопровождающихся иммуносупрессией, у детей не обнаружено. Для лечения использовались только препараты с противотуберкулезной активностью. Заболевание успешно излечено, при контрольном обследовании (через год после завершения лечения), данных за рецидив заболевания нет.

Ключевые слова: микобактериоз, дети, легкие, внутригрудные лимфатические узлы, диагностика, лечение.

Для цитирования: Губкина М.Ф., Стерликова С.С., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю. Случаи микобактериозов с поражением внутригрудных лимфатических узлов у детей младшего возраста // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 76–83. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-76-83

Cases of Mycobacteriosis with Intrathoracic Lymph Node Involvement in Infants

M.F. GUBKINA[1,2], S.S. STERLIKOVA[1], I.YU. PETRAKOVA[1], N.V. YUKHIMENKO[1], YU.YU. KHOKHLOVA[1]

[1] **Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia**

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

ABSTRACT

The article describes two clinical cases of mycobacteriosis with intrathoracic lymph node involvement in infants. In both cases, the disease occurred in infancy and tuberculosis was initially diagnosed. The protracted disease required surgical treatment. The histological signs were consistent with granulomatous inflammation with caseous necrosis. The diagnosis was established by the detection of *M. avium* DNA in the surgical specimens. No underlying diseases accompanied by immunosuppression were found in the infants. Only anti-tuberculosis drugs were used for treatment. The disease was successfully cured; during follow-up examinations (one year after the treatment completion), there was no evidence of the disease relapse.

Key words: mycobacteriosis, children, lungs, intrathoracic lymph nodes, diagnosis, treatment.

For citation: Gubkina M.F., Sterlikova S.S., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu. Cases of mycobacteriosis with intrathoracic lymph node involvement in infants. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 76–83. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-76-83

Для корреспонденции:
Губкина Марина Федоровна
E-mail: gubkinamf@mail.ru

Correspondence:
Marina F. Gubkina
Email: gubkinamf@mail.ru

Введение

Микобактериоз (МБ) – инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления, характеризующееся поражением различных органов с преимущественной локализацией в бронхолегочной системе. Заболевание чаще развивается у лиц, имеющих дефект иммунной системы [8, 9, 15]. Клиническая симптоматика и рентгенологические паттерны при микобактериозе (МБ) идентичны таковым при туберкулезе [2, 18]. Кожная проба Манту может быть положительной при МБ, так как многие НТМБ обладают перекрестной реактивностью с *M. tuberculosis* (МБТ) за счет об-

щих антигенов. Используемые в США различные кожные пробы и ИФА-тест системы, позволяющие дифференцировать туберкулезную и микобактериальную инфекции, в России не зарегистрированы [17]. Заподозрить МБ у пациентов с клинико-рентгенологическими проявлениями, характерными для туберкулеза, возможно при наличии положительной реакции на пробу Манту и отрицательной реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или при отрицательных/сомнительных результатах IGRA-тестов (T.SPOT.TB, QuantiFERON) [3]. Гистологическое исследование пораженных органов и тканей при МБ показывает гранулематозный процесс, что характерно и для туберкулеза [7]. Верификация МБ возможна только при обнаружении НТМБ и/или ДНК НТМБ в биологическом материале [5]. Нетуберкулезные микобактерии относятся к условно-патогенным микроорганизмам, широко распространенным в окружающей среде (в почве, водах рек, питьевой воде, очистительных сооружениях, увлажнителях воздуха и др.), поэтому необходимо дифференцировать факт колонизации организма НТМБ и наличие заболевания [1, 3, 15, 18]. В пользу заболевания МБ свидетельствуют: повторное выделение одного и того же вида НТМБ из мокроты при отсутствии других патогенных микробов; однократное выделение НТМБ из очага поражения, биопсия из которого взята в стерильных условиях (операционный материал, биопсии, бронхоальвеолярный лаваж); наличие гистопатологических признаков микобактериальной инфекции при трахеобронхиальной или другой биопсии легких в сочетании с положительным посевом на НТМБ [10]. В последние десятилетия в мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости МБ [11, 12, 13], что в значительной степени связано с совершенствованием методов микробиологической диагностики. Появились новейшие высокоспецифичные и высокоточные методы, среди которых молекулярно-генетические методы, позволяющие в короткие сроки (от нескольких часов до 2 дней) идентифицировать виды НТМБ и определять спектр лекарственной чувствительности (ЛЧ) [4, 5]. В России нетуберкулезные МБ не подлежат официальной статистической регистрации, поэтому достоверно оценить уровень заболеваемости и распространенности не представляется возможным. Лечение МБ длительное и многокомпонентное, при ограниченных легочных процессах рассматривается возможность хирургического лечения [1, 3, 10]. Конкретные сроки антибактериальной терапии МБ, особенно после хирургического лечения, не определены и достаточно вариабельны.

Для лечения могут быть использованы противотуберкулезные препараты (основного и резервного ряда), антибактериальные препараты, широко применяемые в общетерапевтической практике. При возможности антибактериальная терапия МБ подбирается индивидуально с учетом данных о ЛЧ НТМБ под контролем эффективности и переносимости. До получения данных о ЛЧ комбинация препаратов формируется согласно рекомендациям экспертов по известным возбудителям [3].

Сообщений о МБ у детей недостаточно [6, 16, 19], представляем клинические наблюдения из нашей практики. Цель публикации – представить клинические проявления, особенности диагностики и лечебной тактики при микобактериозах с поражением внутригрудных лимфатических узлов у детей младшего возраста.

Клиническое наблюдение 1. Мальчик З., 2 года 8 мес. Ребенок от 3 беременности, протекавшей физиологически, 2 самостоятельных срочных родов. Семья социально благополучная. Вакцинирован против туберкулеза в роддоме вакциной БЦЖ-М, на левом плече рубчик 4 мм. До 9 мес. рос и развивался соответственно возрасту. Манифестация заболевания отмечена в возрасте 9 месяцев в виде рецидивирующей пневмонии (3 эпизода: в 9 мес., 1 год 5 мес., 2 года 3 мес.). Лечение каждого эпизода пневмонии проводилось антибиотиками в условиях стационара (выписки и рентгенархив не представлены). Последний эпизод пневмонии с затяжным течением. С подозрением на туберкулез направлен на консультацию к фтизиатру. Респираторная симптоматика к этому моменту отсутствует, жалобы на снижение аппетита. Контакт с больным туберкулезом не установлен, члены семьи (мать, отец) обследованы. Гемограмма без воспалительных изменений, снижение гемоглобина (86 г/л). Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 6 мм папула, проба с АТР – отрицательная. На КТ ОГК от 06.12.2018 г. в С1, 2 правого легкого определяется крупный участок консолидации размерами 20х32 мм неоднородной структуры с наличием множественных точечных включений кальция. Внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ) правой бронхопульмональной группы плохо дифференцируются. Визуализируются единичные мелкие очаги в обоих легких (рис. 1).

Результаты фибробронхоскопии: выявлен рубцовый стеноз правого верхнедолевого бронха (ПВДБ). Проведено микробиологическое исследование смыва из верхних дыхательных путей и жидкости бронхоальвеолярного лаважа из С4, 5 справа – МБТ не обнаружены. Диагноз туберкулеза установлен на ВК (через 2 мес. от последнего эпизода с бронхолегочной симптоматикой на основании анамнестических данных (рецидивирующие пневмонии, неэффективный результат лечения антибиотиками), данных КТ ОГК с характерными для первичного туберкулеза рентгенологическими изменениями и фибробронхоскопии (стеноз ПВДБ). Диагноз: Первичный туберкулезный комплекс С1, 2 правого легкого в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ (-). Рубцовый стеноз правого верхнедолевого бронха.

Получал лечение по III стандартному режиму: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол

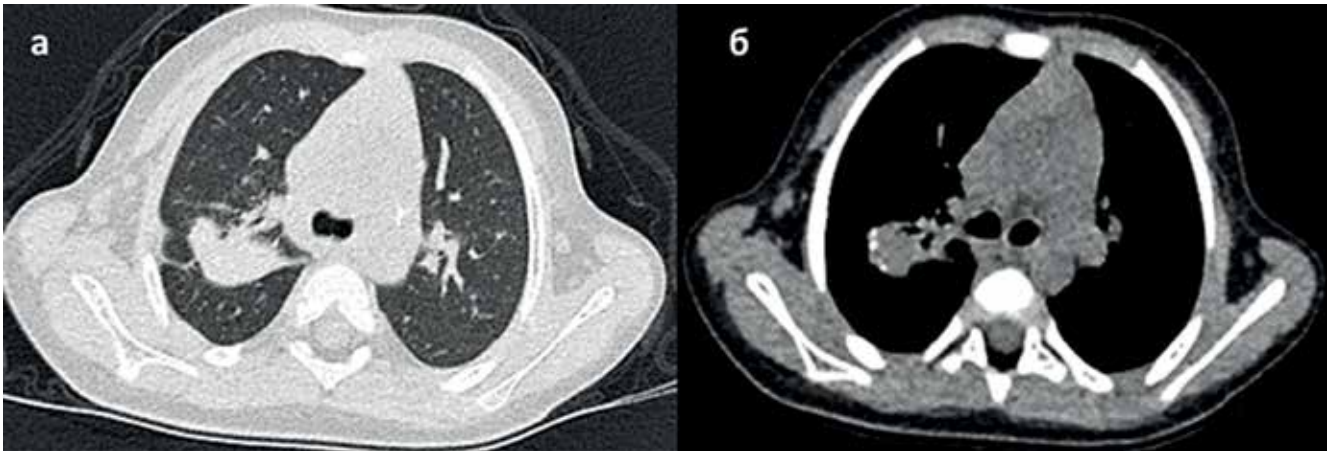


Рис. 1. *Пациент З., 2 года 8 мес. КТ ОГК от 06.12.2018 г. до начала противотуберкулезной терапии, легочное (а) и абдоминальное окно (б). КТ-картина соответствует первичному туберкулезному комплексу С 1, 2 правого легкого в фазе уплотнения и кальцинации*

Fig. 1. *Patient Z., 2 years 8 months old. Chest CT scan as of December 6, 2018 before the start of anti-tuberculosis therapy, pulmonary window (a) and abdominal window (b). The CT signs correspond to the primary tuberculosis complex C1,2 of the right lung in the phase of compaction and calcification*

(HRZE) в соответствующей массе тела дозировке. Переносимость препаратов удовлетворительная. При контрольном КТ ОГК через 3 мес. рентгенологическая картина была без динамики. Направлен на хирургическое лечение. Проведена видеоассистированная торакоскопическая комбинированная резекция С1, 2 правого легкого, удаление ВГЛУ бронхопульмональной группы справа. При гистологическом исследовании операционного материала обнаружено гранулематозное воспаление с казеозным некрозом. При молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦР обнаружена ДНК *M. avium*. Эти данные позволили сформулировать окончательный диагноз: Микобактериоз, вызванный *M. avium*, с поражением легких и ВГЛУ. Тест на лекарственную чувствительность возбудителя не проведен из-за малого количества выделенной ДНК. Результаты посева на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT 960 отрицательные. Химиотерапию после операции проводили в течение 3 мес. по схеме HRZE, общий срок лечения составил 6 мес.

Данные катамнеза через 1 год: масса тела увеличилась на 1,3 кг, рост – на 5 см, проба Манту – 3 мм папула., проба с АТР – отрицательная. По данным КТ ОГК от 05.07.2020 г. рецидива заболевания не выявлено (рис.2).

Клиническое наблюдение 2. Мальчик Р., 2 года. Ребенок от 3 беременности, 3 естественных родов на 40 неделе. Пренатальный анамнез отягощен: угроза прерывания на 20 неделе и преждевременных родов на 28 неделе беременности. БЦЖ не проведена – отказ матери. Манифестация заболевания отмечена

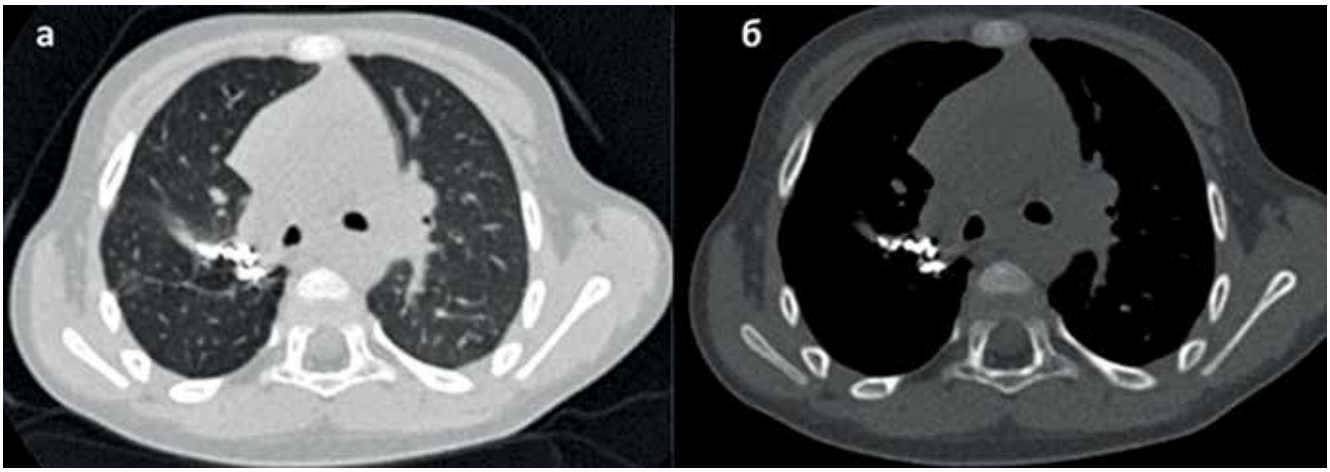


Рис. 2. *Пациент З., 2 года 8 мес. КТ ОГК от 05.07.2020 г. через 1 год после завершения терапии микобактериоза, легочное (а) и абдоминальное окно (б). Данных за рецидив заболевания нет*

Fig. 2. *Patient Z., 2 years 8 months. Chest CT scan as of July 05, 2020 in 1 year after completion of therapy for mycobacteriosis, pulmonary window (a) and abdominal window (b). There is no evidence of the disease relapse*

Рис. 3. *Пациент Р., 2 года. КТ ОГК от 14.08.2019 г. до начала противотуберкулезной терапии, легочное (а, б) и абдоминальное окно (в). КТ-картина соответствует ТВГЛУ (бифуркационной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп справа) в фазе инфильтрации, осложненному ателектазом нижней доли правого легкого*

Fig. 3. *Patient R., 2 years old. Chest CT scan as of August 14, 2019 before the start of anti-tuberculosis therapy, pulmonary window (a, b) and abdominal window (c). CT signs are consistent with tuberculosis of intrathoracic lymph nodes (bifurcation, tracheobronchial and bronchopulmonary groups on the right) in the infiltration phase, complicated by atelectasis of the lower lobe of the right lung*

в возрасте 5 мес. в виде рецидивирующей пневмонии (2 эпизода с интервалом в 3 мес.). В обоих случаях проводилась антибактериальная терапия в стационарных условиях. Второй эпизод с более яркой легочной симптоматикой в виде кашля, одышки при физической нагрузке, дистанционных хрипов. На КТ ОГК от 18.07.2019 г. в средней и нижней долях правого легкого определяются участки гиповентиляции и инфильтрации, определяется конгломерат увеличенных мягкотканных ВГЛУ справа. Антибактериальная терапия с частичным положительным клиническим эффектом, изменения на КТ ОГК с незначительной положительной динамикой в виде частичного рассасывания инфильтративно-гиповентиляционных изменений в правом легком. На КТ ОГК от 14.08.2019 г. определяется увеличение всех групп ВГЛУ справа (нижней паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной) и бифуркационной группы, размеры от 12 до 17 мм. Лимфатические узлы сдавливают просвет нижнедолевого бронха справа. В нижней доле правого легкого участок ателектаза (рис. 3).

Заподозрен туберкулез, направлен на консультацию к фтизиатру. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 6 мм папула, проба с АТР – отрицательная. Продолжены наблюдение и диагностический поиск. Проведена фибробронхоскопия (03.10.2019 г.): выраженный компрессионный синдром, просвет нижнедолевого бронха справа полностью перекрыт из-за перибронхиального сдавления лимфатическими узлами. В просвете верхнедолевого бронха справа видны множественные бронхонодулярные свищи. Проведена биопсия области свищей, при гистологическом исследовании – картина гранулематозного воспаления с казеозным некрозом, МБТ не обнаружено. Тест T.SPOT.TB – результат сомнительный.

Установлен диагноз туберкулеза (через 2 мес. от 2 эпизода с бронхолегочной симптоматикой) на основании рентгенологических и бронхологических признаков, свидетельствующих о выраженной гиперплазии ВГЛУ с формированием бронхонодулярных свищей, положительной кожной пробы Манту и сомнительного результата теста T.SPOT.TB, данных гистологического исследования биопсии. Диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной групп справа, бифуркационной группы в фазе инфильтрации, осложненный ателектазом нижней доли правого легкого, МБТ (-). Туберкулез верхнедолевого бронха справа, свищевая форма.

Проводилась противотуберкулезная терапия в течение 14 мес., интенсивная фаза (3HRZAm (амикацин)/1HRZ) – 4 месяца, фаза продолжения – 11HR. Отмечалась неудовлетворительная переносимость препаратов (повышение печеночных трансаминаз, фотодерматоз лица, геморрагические высыпания на коже) с частыми отменами на короткие сроки и симптоматической терапией (глюкокортикостероиды, антиагреганты, антигистаминные препараты, гепатопротекторы). Отмечалась положительная клиническая динамика – исчезновение бронхо-легочной симптоматики. Рентгенологическая динамика: на разных сроках лечения отмечалось то появление, то регрессия инфильтративно-гиповентиляционных изменений в средней и нижней долях правого легкого. Это было связано с частичным опорожнением казеозных масс из лимфатических узлов через бронхонодулярные свищи. На КТ ОГК от 19.01.2021 г. (через 14 мес. химиотерапии) пневматизация правого легкого была неравномерной за счет гиповентиляции средней доли и гипервентиляции С2, С3; определялись множественные, частично кальцинированные лимфатические узлы справа, наиболее крупный конгломерат диаметром около 20х10 мм был в правой бронхопульмональной группе, около 10 мм в бифуркационной группе. Бронхи (верхнедолевой, В3, В4, В5,

Рис. 4. *Пациент Р., 2 года. КТ ОГК от 19.01.2021 г. через 14 мес. противотуберкулезной терапии, легочное (а, б) и абдоминальное окно (в). Перед операцией*

Fig. 4. *Patient R., 2 years old. Chest CT scan as of January 19, 2021 before the start of anti-tuberculosis therapy, pulmonary window (a, b) and abdominal window (c). Before the surgery*

нижнедолевой) правого легкого в разной степени сдавлены прилежащими лимфатическими узлами (рис. 4).

По данным бронхоскопии определяются множественные бронхонодулярные свищи в зоне бифуркации трахеи, верхнедолевого бронха справа и среднедолевого бронха с полным перекрытием просвета. Компрессионный синдром крупных бронхов справа. Направлен на хирургическое лечение. Проведена операция ВАТС справа: удаление ВГЛУ паратрахеальной и бронхопульмональной групп и ушивание бронхонодулярных свищей. При гистологическом исследовании операционного материала обнаружено гранулематозное воспаление по туберкулезному типу с казеозным некрозом. При бактериоскопии обнаружены КУМ. Методом ПЦР обнаружена ДНК *M. avium*, что в сочетании с результатами гистологического исследования позволило верифицировать окончательный диагноз: Микобактериоз, вызванный *M. avium*, с поражением ВГЛУ. Тест на лекарственную чувствительность не проведен в связи с малым количеством выделенной ДНК. Результаты посева на жидкой питательной среде в системе BACTEC MGIT 960 – отрицательные.

После операции ребенок получал лечение в течение 9 мес. При выборе схемы лечения учитывали анамнестические данные о нежелательных реакциях на противотуберкулезные препараты и рекомендации международных экспертов по лечению микобактериозов, вызванных МАС *(Mycobacterium avium complex)*. В течении 6 мес. в схему входили: этамбутол, линезолид, левофлоксацин (ELzdLfx), азитромицин, затем – ELzdLfx (3 мес.). Кроме этого, пациент получал преднизолон по схеме (поддерживающая доза составила 3,75 мг/сут.), гепатопротекторы, антигистаминные препараты. В послеоперационном периоде длительно сохранялись бронхонодулярные свищи. Заживление всех бронхонодулярных свищей было эндоскопически установлено только через 9 мес. после операции. К этому сроку вновь появились геморрагические высыпания на коже, проведена консультация гематолога: аллергический васкулит, непрерывно-рецидивирующее течение. Принято решение о завершении лечения МБ.

Данные катамнеза через 1 год: масса тела увеличилась на 3 кг, рост на 10 см. Проба Манту – 7 мм папула., проба с АТР – отрицательная. По данным

Рис. 5. *Пациент Р., 2 года. КТ ОГК от 20.03.2023 г. через 1 год после завершения лечения микобактериоза, легочное (а, б) и абдоминальное окно (в). Данных за рецидив заболевания нет*

Fig. 5. *Patient R., 2 years old. Chest CT scan as of March 20, 2023 in 1 year after completion of therapy for mycobacteriosis, pulmonary window (a, b) and abdominal window (c). There is no evidence of the disease relapse*

КТ ОГК от 20.03.2023г. в проекции ВГЛУ правой бронхопульмональной группы визуализируются единичные мелкие кальцинаты (рис. 5). Данных за рецидив заболевания нет.

У обоих детей было проведено дополнительное обследование на наличие патологии иммунной системы. Исключены заболевания, относящиеся к группе первичных иммунодефицитов, исключен муковисцидоз.

Комментарий

В обоих случаях можно говорить о поздней диагностике микобактериоза. В первом случае диагноз был верифицирован через 32 мес., во втором – через 19 мес. от дебюта заболевания. Анамнез развития болезни в обоих клинических наблюдениях имел много общего.

Оба ребенка заболели в младенческом возрасте (в 9 мес., в 5 мес.), начало заболевания сопровождалось острой бронхолегочной симптоматикой, характерной для неспецифической патологии, в дальнейшем приобрело черты, характерные для первичного туберкулеза: длительное сохранение интоксикационного синдрома, затяжное течение процесса, поражение бронхиального дерева. Диагноз туберкулеза был установлен в первом случае через 20 мес., во втором случае – через 10 мес. от манифестации заболевания. Учитывая особенности течения первичного туберкулеза у детей раннего возраста, отсутствие микробиологического подтверждения не противоречило диагнозу «туберкулез», который был установлен по совокупности анамнестических, клинических, рентгенологических признаков, положительной реакции на пробу Манту. Отрицательной реакции на пробу с АТР не придали должного значения, хотя это был единственный критерий, который позволял усомниться в правильности диагноза. Это было учтено уже во втором клиническом наблюдении. Отсутствие установленного семейного контакта с больным туберкулезом при наличии характерных для туберкулеза клинико-рентгенологических проявлений также не исключает вероятность заболевания туберкулезом, даже у детей раннего возраста.

Пре- и постнатальный анамнез у детей различался, что, на наш взгляд, нашло отражение в особенностях течения заболевания в каждом конкретном случае. В первом случае не было установлено каких-либо отягощающих факторов; антибиотикотерапия, используемая при каждом эпизоде острой бронхолегочной симптоматики, способствовала купированию респираторных проявлений и сдерживала прогрессирование микобактериоза. Имелась некоторая тенденция к самозаживлению (без этиологического лечения) – отмечались уплотнения в легочной ткани и кальцинация, рубцовый стеноз бронха. Во втором случае преморбидный фон был неблагоприятным, а течение микобактериоза волнообразным и длительным (развитие инфильтративно-гиповентиляционных изменений в легких за счет выраженного компрессионного синдрома, рецидивирующие бронхонодулярные свищи).

Торпидное течение предполагаемого туберкулезного процесса в первом случае и волнообразное затяжное во втором потребовали хирургического лечения. Обнаружение в операционном материале ДНК *M. Avium* явились находкой, позволившей изменить диагноз и пересмотреть лечение с учетом действующих на тот момент рекомендаций.

В описанных случаях МБ возник у детей без патологии, сопровождающейся иммуносупрессивным состоянием. Клиническая и рентгенологическая картина микобактериоза у детей была схожа с картиной туберкулеза, что затруднило диагностику. Морфологическая верификация была невозможна – в обоих случаях имелись гранулемы с казеозным некрозом в центре. Установить окончательный диагноз помогло выявление в операционном материале *M. avium*. Критерием, позволяющим заподозрить микобактериоз в наших случаях, были отрицательные результаты пробы с АТР или теста T.SPOT.TB при положительной реакции на пробу Манту. Как следует из приведенных случаев, хирургическое лечение может быть успешно использовано при МБ с поражением ВГЛУ, а в наших случаях, выполнившее и диагностическую функцию.

Включение тест-систем диагностики НТМБ в комплексное обследование детей с рецидивирующими пневмониями, неэффективным лечением первичного абациллярного туберкулеза – путь к более ранней диагностике микобактериозов у детей.

Статья подготовлена в рамках выполнения темы НИР № 122041100210–4: «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».
The article has been prepared within the framework of R&D Topic No. 122041100210-4 Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шмелев Е.И. Нетуберкулезные микобактериозы легких: лечить или наблюдать? // Consillium medicum (прил. Болезни органов дыхания). – 2019. – № 1. – С. 35-38. http://doi.org/10.26442/26190079.2019.190494

2. Карпина Н.Л., Егорова А.Д., Чесалина Я.О., Шабалина И.Ю., Эргешов А.Э. Аспекты этапной диагностки микобактериоза легких в реальной клинической практике // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 2, № 101. – С. 30-37. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37

3. Клинические рекомендации «Микобактериозы органов дыхания», Россия 2022 г. URL: Микобактериозы органов дыхания (2022) (spulmo.ru) [Дата обращения 20.08.2024]

4. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – № 2. – С. 5-20. http://doi.org/10.7868/S2587667818020012

5. Лямин А.В., Жестков А.В., Исматулин Д.Д., Ковалев А.М. Лабораторная диагностика микобактериозов // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т.10, № 1. – С. 29-35. http://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35

6. Маламашин Д.В., Зубрий О.Н., Журавлев В.Ю., Мушкин А.Ю. Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение) // Медицинский альянс. – 2017. – № 3. – С. 64-69.

7. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Залуцкая О.М., Николенко Е.Н., Стринович А.Л., Шаламовский В.В. Нетуберкулезный микобактериоз легких: морфологические проявления и особенности диагностики // Здравоохранение (Минск). – 2021. – Т. 12, № 897. – С. 5-12.

8. Chan E.D., Iseman M.D. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease // Semin Respir Crit Care Med. – 2013. – № 34. – P. 110-123. http://doi.org/10.1055/s-0033-1333573

9. Floto R.A., Haworth C.S. The growing threat of nontuberculous mycobacteria in CF // J Cyst Fibros. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 1-2. http://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.002

10. 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. –2007. – Vol. 175, № 4. – P. 367–416.

11. Henkle E., Hedberg K., Schafer S., Novosad S., Winthrop K.L. Population-based Incidence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in Oregon 2007 to 2012 // Ann Am Thorac Soc. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 642-647. http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-559OC

12. Izumi K., Morimoto K., Hasegawa N., Uchimura K., Kawatsu L., Ato M., Mitarai S. Epidemiology of Adults and Children Treated for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Japan // Ann Am Thorac Soc. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 341-347. http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-366OC

13. Johnson M.M., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections // J Thorac Dis. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 210-219. http://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24

14. Knoll B.M., Kappagoda S., Gill R.R., Goldberg H.J., Boyle K., Baden L.R., Fuhlbrigge A.L., Marty F.M. Non-tuberculous mycobacterial infection among lung transplant recipients: a 15-year cohort study // Transpl Infect Dis. – 2012. – № 14. – P. 452-460. http://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00753.x

15. Meoli A., Deolmi M., Iannarella R., Esposito S. // Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases in Children. – Pathogens. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 553. https://doi.org/10.3390/pathogens9070553

16. Varghese B., Enani M., Shoukri M., AlJohani S., AlThawadi S., Al-Hajoj S.. Burden of non-tuberculous mycobacterial diseases in Saudi Arabian children: The first nationwide experience // J. Infect. Public Health. – 2019. – № 12. – P. 803-808. http://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.04.004

17. Von Reyn C., Horsburgh C., Olivier K., Bames P., Waddell R., Warren C., Tvaroha S., Jaeger A., Lein A., Alexander L., Weber D., Tosteson A. Skin test reactions to Mycobacterium tuberculosis purified protein derivative and Mycobacterium avium sensitin among health care workers and medical students in the United States // Int J Tuberc Lung Dis. – 2001. – Vol. 5, № 12. – P. 1122–1128.

REFERENCES

1. Zaytseva A.S., Stepanyan I.E., Shmelev E.I. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary diseases: treat or observe? *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*, 2019, no. 1, pp. 35-38. (In Russ.) http://doi.org/10.26442/26190079.2019.190494

2. Karpina N.L., Egorova A.D., Chesalina Ya.O., Shabalina I.Yu., Ergeshov A.E. Aspects of stage-by-stage diagnosis of pulmonary mycobacteriosis in real clinical practice. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 2, no. 101, pp. 30-37. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-30-37

3. *Klinicheskie rekomendatsii. Mikobakteriozy organov dykhaniya.* [Guidelines on respiratory mycobacteriosis]. Russia, 2022. Available: spulmo.ru Accessed August 20, 2024.

4. Litvinov V.I. Non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis. *Vestnik TSNIIT*, 2018, no. 2, pp. 5-20. (In Russ.) http://doi.org/10.7868/S2587667818020012

5. Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatulin D.D., Kovalev A.M. Laboratory diagnosis of mycobacteriosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, vol. 10, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.) http://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(1).29-35

6. Malamashin D.V., Zubriy O.N., Zhuravlev V.Yu., Mushkin A.Yu. Non-tuberculous mycobacterial spondylitis in a child (a rare clinical case). *Meditsinsky Alyans*, 2017, no. 3, pp. 64-69. (In Russ.)

7. Surkova L.K., Dyusmikeeva M.I., Zalutskaya O.M., Nikolenko E.N., Strinovich A.L., Shalamovsky V.V. Non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis: morphological manifestations and diagnostic features. *Zdravookhraneniye (Minsk)*, 2021, vol. 12, no. 897, pp. 5-12. (In Russ.)

8. Chan E.D., Iseman M.D. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, no. 34, pp. 110-123. http://doi.org/10.1055/s-0033-1333573

9. Floto R.A., Haworth C.S. The growing threat of nontuberculous mycobacteria in CF. *J. Cyst. Fibros.*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 1-2. http://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.002

10. 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*, 2007, vol. 175, no. 4, pp. 367-416.

11. Henkle E., Hedberg K., Schafer S., Novosad S., Winthrop K.L. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 642-647. http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-559OC

12. Izumi K., Morimoto K., Hasegawa N., Uchimura K., Kawatsu L., Ato M., Mitarai S. Epidemiology of adults and children treated for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan. *Ann Am. Thorac. Soc.*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 341-347. http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-366OC

13. Johnson M.M., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 210-219. http://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24

14. Knoll B.M., Kappagoda S., Gill R.R., Goldberg H.J., Boyle K., Baden L.R., Fuhlbrigge A.L., Marty F.M. Non-tuberculous mycobacterial infection among lung transplant recipients: a 15-year cohort study. *Transpl. Infect.* Dis., 2012, no. 14, pp. 452-460. http://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00753.x

15. Meoli A., Deolmi M., Iannarella R., Esposito S. Non-tuberculous mycobacterial diseases in children. *Pathogens*, 2020, vol. 9, no. 7, pp. 553. https://doi.org/10.3390/pathogens9070553

16. Varghese B., Enani M., Shoukri M., AlJohani S., AlThawadi S., Al-Hajoj S. Burden of non-tuberculous mycobacterial diseases in Saudi Arabian children: The first nationwide experience. *J. Infect. Public Health*, 2019, no. 12, pp. 803-808. http://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.04.004

17. Von Reyn C., Horsburgh C., Olivier K., Bames P., Waddell R., Warren C., Tvaroha S., Jaeger A., Lein A., Alexander L., Weber D., Tosteson A. Skin test reactions to Mycobacterium tuberculosis purified protein derivative and Mycobacterium avium sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, vol. 5, no. 12, pp. 1122-1128.

18. Winthrop K.L., McNelley E., Kendall B., Marshall-Olson A., Morris C., Cassidy M., Saulson A., Hedberg K. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. – № 182. – P. 977-982. http://doi.org/10.1164/rccm.201003-0503OC

19. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up // Clin Infect Dis. – 1995. – № 20. – P. 954-963. http://doi.org/10.1093/clinids/20.4.954

18. Winthrop K.L., McNelley E., Kendall B., Marshall-Olson A., Morris C., Cassidy M., Saulson A., Hedberg K. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, no. 182, pp. 977-982. http://doi.org/10.1164/rccm.201003-0503OC

19. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, no. 20, pp. 954-963. http://doi.org/10.1093/clinids/20.4.954

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-27

Губкина Марина Федоровна
Д. м. н., главный научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ
https://orcid.org/0000-0001-9724-9862
E-mail: gubkinamf@mail.ru

Стерликова Светлана Сергеевна
Врач младшего детского отделения
https://orcid.org/0000-0001-9885-4108
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Петракова Ирина Юрьевна
К. м. н., заведующая младшим детским отделением
https://orcid.org/0000-0001-5644-0687
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

Юхименко Наталья Валентиновна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
https://orcid.org/0000-0002-9455-5597
E-mail: disstub@gmail.com

Хохлова Юлия Юрьевна
К. м. н., врач младшего детского отделения
https://orcid.org/0000-0002-8877- 2261
E-mail: detstvocniit2015@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-27

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences, Head Researcher of Children and Adolescents Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
https://orcid.org/0000-0001-9724-9862
Email: gubkinamf@mail.ru

Svetlana S. Sterlikova
Physician of Junior Pediatric Department
https://orcid.org/0000-0001-9885-4108
Email: detstvocniit2015@yandex.ru

Irina Yu. Petrakova
Candidate of Medical Sciences, Head of Junior Pediatric Department
https://orcid.org/0000-0001-5644-0687
Email: detstvocniit2015@yandex.ru

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children and Adolescents Department
https://orcid.org/0000-0002-9455-5597
Email: disstub@gmail.com

Yulia Yu. Khokhlova
Candidate of Medical Sciences, Physician of Junior Pediatric Department
https://orcid.org/0000-0002-8877- 2261
Email: detstvocniit2015@yandex.ru

Поступила 28.12.2023

Submitted as of 28.12.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-84-90

Случай успешного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при использовании криореканализации перед установкой эндобронхиального клапана у пациентки с многоэтапным оперативным лечением

С.В. СКЛЮЕВ, Е.М. ЖУКОВА, Н.В. СТАВИЦКАЯ

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение пациентки с длительным (более 14 лет) течением туберкулеза. Несмотря на проводимую противотуберкулезную терапию, применение всего арсенала хирургических методов, клапанной бронхоблокации, сохранялось бактериовыделение, сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез с пре-ШЛУ возбудителя, выраженным рубцовым стенозом бронха. Благодаря комплексному индивидуальному подходу, основанному на установке эндобронхиального клапана в рестенозированный путем криореканализации бронх, на фоне адекватной схемы по V режиму химиотерапии у пациентки удалось добиться прекращения бактериовыделения, заживления каверны, излечения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью, каверны, эндобронхиальный клапан, криореканализация, рубцовый стеноз бронха.

Для цитирования: Склюев С.В., Жукова Е.М., Ставицкая Н.В. Случай успешного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при использовании криореканализации перед установкой эндобронхиального клапана у пациентки с многоэтапным оперативным лечением // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 84–90. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-84-90

A Case of Successful Treatment of Drug Resistant Tuberculosis Using Cryorecanalization before Implantation of the Endobronchial Valve in a Patient with Multi-Stage Surgical Treatment

S.V. SKLYUEV, E.M. ZHUKOVA, N.V. STAVITSKAYA

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

The article describes a clinical case of a female patients with the continuous course of tuberculosis (more than 14 years). Despite the ongoing anti-tuberculosis therapy, the use of all possible surgical methods including valvular bronchial blocking, bacterial excretion persisted, fibrous cavernous tuberculosis with pre-XDR and severe cicatricial bronchial stenosis developed. Due to comprehensive personalized approach based on implantation of an endobronchial valve in a bronchus restenotic by cryorecanalization supported by adequate chemotherapy regimen V, the patient managed to achieve sputum conversion, cavity healing and cure of tuberculosis.

Key words: highly drug resistant tuberculosis, cavities, endobronchial valve, cryorecanalization, cicatricial bronchial stenosis.

For citation: Sklyuev S.V., Zhukova E.M., Stavitskaya N.V. A case of successful treatment of drug resistant tuberculosis using cryorecanalization before implantation of the endobronchial valve in a patient with multi-stage surgical treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 84–90. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-84-90

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

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

Введение

В Сибирском федеральном округе в 2021 г. доля больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом среди контингентов больных деструктивными формами составила 20,6% [11]. Лечение пациентов такой категории представляет сложную задачу в связи с обширностью специфических изменений, каверн, туберкулезным поражением трахеобронхиального дерева, высокой коморбидностью, выраженностью функциональных нарушений. Необратимый характер морфологических нарушений в легких,

развитие фиброза ограничивают возможности современных режимов химиотерапии, способствуют длительному сохранению массивного выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) с формированием множественной или широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ), приводят к инвалидизации пациента [2, 3, 7].

Фиброзно-кавернозный туберкулез является ведущей причиной смерти среди умерших от туберкулеза. Излечение таких больных возможно при условии заживления или удаления фиброзной каверны, однако из-за сопутствующих заболеваний, развившихся осложнений, распространенности процесса провести хирургическое лечение возможно только у некоторых из них [4, 10,17]. В Сибирском федеральном округе в 2021 г. доля оперированных среди пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом составила лишь 12,1% [11].

При лечении больных распространенным деструктивным туберкулезом легких успешно применяется коллапсохирургическая операция – остеопластическая торакопластика, с помощью которой у большинства больных удается ликвидировать полости распада и бактериовыделение, у остальных – стабилизировать процесс, создав благоприятные условия для проведения резекции легкого [6]. Имеется ряд сообщений об успешном применении для лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом альтернативного нехирургического метода – клапанной бронхоблокации [1, 9, 12, 16]. Также найдены сообщения об эффективном дополнении остеопластической торакопластики установкой клапанного бронхоблокатора [5, 8]. При этом в случаях рубцовых стенозов долевых или сегментарных бронхов, дренирующих каверну, установка эндобронхиального клапана затруднительна.

Одним из методов восстановления проходимости трахеобронхиального дерева является криореканализация во время бронхоскопии. Имеется ряд публикаций, в которых продемонстрирована высокая эффективность метода в достижении регрессии опухолей и рестенозировании при опухолевом стенозе дыхательных путей [15, 19, 20, 21]. Представленные результаты подтверждают относительную безопасность данного метода криохирургии; возможные осложнения, такие, как кровотечения, фибрилляция предсердий, острая дыхательная недостаточность, были зарегистрированы в 7,1-11,1% случаев и купированы применением консервативной терапии.

Принцип метода криореканализации заключается в преобразовании богато васкуляризированной и содержащей большое количество жидкости опухолевой ткани в замороженный шарик на конце криозонда с последующим извлечением ткани. Пограничная зона между замороженной опухолевой тканью и здоровой стенкой представляет мало васкуляризированную хрящевую ткань. В этой области происходит «обламывание» данного участка, предохраняя от повреждения здоровую ткань. Холод вызывает вазоконстрикцию и микротромбоз капилляров на границе криовоздействия. Именно эти свойства, вероятнее всего, препятствуют кровотечению.

Несмотря на перспективность метода криохирургии в эндоскопическом лечении опухолей легкого, его использование в клинической практике было ограничено до начала XXI века из-за отсутствия адекватного технического обеспечения. Современное оборудование позволяет проводить через канал гибкого бронхоскопа зонд для криобиопсии, обеспечивая удобный доступ к опухоли и возможность криореканализации суженного просвета трахеи и крупных бронхов [18].

Новая технология не требует большой продолжительности процедуры с криодеструкцией (в среднем одно исследование составляет 35-40 мин) и включает от 2 до 17 циклов криодеструкции фрагментов опухоли. Замороженная ткань удаляется сразу же на конце зонда после каждого цикла. Количество сеансов реканализации зависит от локализации и протяженности опухолевого стеноза. Метод криореканализации может быть использован в комбинации с электродеструкцией, аргоно-плазменной и лазерной коагуляцией. Продемонстрирована эффективность современной технологии криореканализации в восстановлении проходимости дыхательных путей у пациентов с опухолевыми стенозами трахеи и крупных бронхов[14, 15]. В отличие от онкологии, во фтизиатрии метод криореканализации пока не получил широкого применения.

Приводим случай персонифицированной тактики лечения, основанной на использовании криореканализации в комбинации с аргоно-плазменной коагуляцией перед установкой эндобронхиального клапана в рестенозированный дренирующий каверну бронх у пациентки, перенесшей многочисленные оперативные вмешательствами по поводу прогрессирующего течения фиброзно-кавернозного туберкулеза с пре-ШЛУ лекарственной устойчивостью.

Пациентка К., 1989 года рождения, поступила в ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ (ННИИТ) с жалобами на кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты до 20 мл в сутки, преимущественно в утренние часы. Анамнез заболевания: больна туберкулезом легких с 2008 г.; несмотря на выявленную лекарственную устойчивость к HSEZEto, лечение проводилось по I режиму. В сентябре 2009 г. выполнена резекция части нижней доли (сегменты 6, 9) правого легкого. В декабре 2009 г. в связи с прогрессированием туберкулезного процесса терапия скорректирована в пределах доступных лекарственных средств, продолжена по схеме: HROfxKm. В феврале 2010 г. выявлена МЛУ МБТ (HRESZKmAmEto), назначен IV режим химиотерапии: EAmLfxCsPas. В сентябре 2010 г. в связи с продолжающимся бактериовыделением проведена установка эндобронхиального клапана (ЭК) в дренирующий каверну правый верхнедолевой бронх, процесс стабилизировал-

ся, но в апреле 2011 г. произошло откашливание клапана. В дальнейшем регистрировалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, бактериовыделение сохранялось. В апреле 2013 г. проведена 5-реберная остеопластическая торакопластика справа, лечение продолжено по схеме EZSfxPasCmTzd в условиях диспансера и санатория.

В октябре 2014 г. зафиксировано возобновление бактериовыделения, сохранялась полость распада в верхних отделах правого легкого (под торакопластикой). В декабре 2014 г. выполнена ретоpакопластика справа, лечение продолжено в диспансере в прежнем объеме. С января 2015 г. отмечено прекращение бактериовыделения, но каверна сохранялась. В марте 2015 г. выполнена ретоpакопластика справа. В июле 2015 г. выявлена пре-ШЛУ МБТ (HRRbESZKmAmEtoPasCsOfx), в диспансере продолжено лечение по схеме: EZMfxPasCmTzd кларитромицин. В октябре 2017 г. снова госпитализирована в ФГБУ ННИИТ, назначен V режим химиотерапии – BqLzdMfxCmCsPas, достигнуто купирование симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения. Дальнейшее лечение проводилось в диспансере. В сентябре 2020 г. вновь обнаружено бактериовыделение, возобновлено лечение по V режиму в прежнем объеме. В августе 2021 г. пациентка прервала лечение более чем на 1 месяц.

Весь период лечения постоянно осложнялся развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты. На прием рифампицина развилась аллергическая реакция в виде крапивницы, на прием пиразинамида – артралгия, на прием офлоксацина, протионамида – тошнота, тремор рук, на прием ПАСК – диспепсический синдром, на прием линезолида – онемение голеней, стоп. В декабре 2021 г. решением ЦВКК исход лечения по V режиму химиотерапии признан неэффективным.

Сопутствующие заболевания: диффузный узловой зоб 0 ст.; токсическая дистальная полинейропатия, сенсорная форма; психогенно-соматогенно-обусловленная надсегментарная вегетативная дисфункция с перманентными проявлениями, с невротическим синдромом, нарушением сна; хронический тонзиллит; хронический метатуберкулезный деформирующий бронхит; желчекаменная болезнь. Пациентка курит с 16-летнего возраста, алкоголем не злоупотребляет.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Питание повышенное. Рост 181 см, масса тела 91 кг. Индекс массы тела 27,7. Грудная клетка деформирована вследствие проведенных операций. Послеоперационные рубцы: справа паравертебрально и в аксиллярной области вдоль 4 ребра. Перкуторно над межлопаточной областью правого легкого укорочение перкуторного звука. При аускультации дыхание над нижними отделами правого легкого ослабленное, над остальными – везикулярное. ЧДД: 17 в 1 мин. Тоны сердца ясные ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс 78 уд./мин. Артериальное давление 120/75 мм рт. ст. Язык влажный, покрыт беловатым налетом. Живот правильной формы, не увеличен. При пальпации мягкий безболезненный. Печень – по краю реберной дуги, эластической консистенции, при пальпации безболезненна.

При поступлении в ННИИТ методом микроскопии выявлено бактериовыделение, общий анализ крови и показатели, отражающие функцию печени и почек – в пределах нормы. По данным спирографии: жизненная емкость легких умеренно снижена, умеренное нарушение бронхиальной проходимости, значительное – на уровне мелких бронхов. Проба с бронхолитиком отрицательна. Вентиляционная способность легких значительно снижена, ОФВ1-49,9% (1,87 л).

При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис.1): грудная клетка деформирована справа после ряда хирургических вмешательств, правое легкое значительно уменьшено в объеме в результате резекции части нижней доли (С6 и С9) и гиповентиляции верхней доли. В верхних отделах справа под костным блоком определяется воздушная полость размерами 14х18х11мм без признаков сообщения с бронхом. В легочной паренхиме правого легкого на фоне фиброзных изменений и левого легкого в С1+С2, С3 определяются немногочисленные мелкие очаги с четкими контурами. Корень правого легкого подтянут кверху и смещен кзади. Заключение: КТ картина фиброзно-кавернозного туберкулеза верхней доли оперированного правого легкого в фазе обсеменения. Состояние после 5-реберной торакопластики, ретоpакопластик справа, резекции части нижней доли правого легкого. Гиповентиляция верхней доли справа.

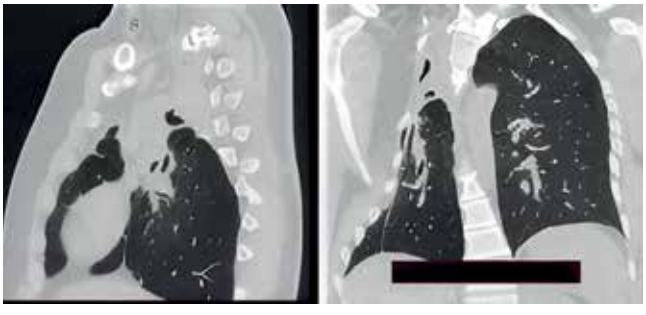


Рис. 1. *Пациентка К. Реконструкция КТ ОГК при поступлении (13.01.2022)*

Fig. 1. *Patient K. Reconstruction of chest CT scan upon admission (January 13, 2022)*

Проведенная селективная бронхография позволила уточнить локализацию каверны: верхняя доля правого легкого. Выполнена бронхоскопия, диагностирован двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит 0-1 степени воспаления, рубцовый стеноз просвета правого верхнедолевого бронха до 1-2 мм в диаметре, локальный катаральный эндоброн-

Рис. 2. *Пациентка К. Рубцовый стеноз правого верхнедолевого бронха*

Fig. 2. *Patient K. Cicatricial stenosis of the right upper lobe bronchus*

хит правого сегментарного бронха В6 – 2 степени воспаления (рис. 2).

По совокупности данных обследования был установлен клинический диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли оперированного правого легкого в фазе обсеменения. МБТ (+), пре-ШЛУ (HRRbESZKmAmEtoPasCsOfx). Состояние после резекции С6, С9 правого легкого, 5-реберной торакопластики справа, реторакопластик справа. ДН I. Рубцовый стеноз правого верхнедолевого бронха III ст. Гиповентиляция верхней доли правого легкого. Решением врачебной комиссии лечение продолжено по V режиму химиотерапии: Bq 0,2 г х3 раза в нед.; Lzd 1,2 г/сут; Mfx 0,4 г/сут; Z 2,0 г/сут; Cs 0,75 г/сут; Imp 2.0 г/сут; Amx 2,0 г/сут. Исходя из признаков безуспешности длительной противотуберкулезной терапии, проведенных оперативных вмешательств и клапанной бронхоблокации, с учетом молодого возраста пациентки консилиумом была одобрена персонифицированная органосохраняющая тактика лечения. Тактика лечения утверждена этическим комитетом ННИИТ, состояла из трех этапов и заключалась в установке эндобронхиального клапана в рестенозированный путем криореканализации правого верхнедолевого бронха, дренирующего каверну. На проведение повторного курса бедаквилина и метода криохирургии получено информированное согласие пациентки.

Для проведения эндоскопической операции был использован криохирургический медицинский аппарат ERBECRYO 2 (ООО «ЭРБЭ Электромедицин», Германия) с криозондом ERBECRYO 2 длиной 78 см и диаметром 2,3 мм. Работа данной медицинской установки основана на использовании эффекта Джоуля-Томсона, то есть резкого охлаждения находящегося под высоким давлением газа при протекании через узкий канал криозонда. В отличие от зондов старого поколения, для криодеструкции в новой модели имеется более прочный узкий канал для поступления газа с возможностью расширения поверхности зонда для усиления мощности замораживания, что позволяет выполнять фиксированную тракцию больших фрагментов удаляемой рубцовой ткани с исключением возможности отрыва и дислокации зонда. Гидрофильное пластиковое покрытие позволяет легко проводить его в рабочий канал гибкого фибробронхоскопа.

Первый этап разработанной тактики (рис. 3). 24.02.2022 г. под внутривенным наркозом (пропофол 400 мг), была выполнена реканализация правого верхнедолевого бронха при помощи криоэкстракции: под визуальным контролем произведена интубация трахеи жестким бронхоскопом KarlStorz № 12. Затем под контролем видеоэндоскопа выполнена криоэкстракция экзофитной части рубцовых тканей бронха. С этой целью криозонд, проведенный через рабочий канал бронхоскопа, устанавливался на уровне стеноза бронха и затем внедрялся в рубцовые ткани на глубину до 0,5 см. Далее в течение 10-20 сек. производилось замораживание ткани вокруг концевого отдела зонда. Границы замороженной рубцовой ткани и момент достижения эффекта заморозки до здоровой ткани визуально контролировались.

Сразу после достижения необходимого уровня замораживания рубцовой ткани проводилось извлечение бронхоскопа вместе с криозондом и примороженным к нему фрагментом рубцовой ткани. Описанный цикл повторялся до восстановления просвета бронха в зоне сужения. Скорость заморозки уменьшается в процессе повторных манипуляций, что обеспечивает дополнительную защиту окружающих здоровых тканей. Продолжительность процедуры криореканализации составила 60 минут. Размер удаленных фрагментов составлял от 3 до 10 мм в диаметре. Удалено 2/3 экзофитной части рубцовой ткани, выступающей в просвет правого

Рис. 3. *Пациентка К. Криореканализация правого верхнедолевого бронха (24.02.2022 г.)*

Fig. 3. *Patient K. Cryorecanalization of the right upper lobe bronchus (February 24, 2022)*

верхнедолевого бронха. Дистальнее реканализированного участка бронхи без стенозов и воспалительных изменений. В процессе манипуляции осложнений не возникло.

Второй этап разработанной тактики. 3.03.2022 г. под эндотрахеальным наркозом при ригидной бронхоскопии проведен еще один сеанс реканализации с применением криоэкстрации рубцовых тканей верхнедолевого бронха справа с последующей обработкой поверхности при помощи аргоноплазменной коагуляции. Просвет бронха расширен до 7 мм. Продолжительность процедуры составила 60 минут, осложнений не было.

Третий этап разработанной тактики. 9.03.2022 г. под эндотрахеальным наркозом при ригидной бронхоскопии проведена установка эндобронхиального клапана «MedLung» № 9 в расширенное устье правого верхнедолевого бронха. Осложнений в процессе установки ЭК и в последующем периоде наблюдения не было. Самочувствие пациентки и лабораторные анализы были в норме, была выписана в удовлетворительном состоянии, продолжила лечение в диспансере. При контроле через 6 месяцев после установки эндобронхиального клапана у пациентки сохранялось хорошее самочувствие, при контрольной КТ ОГК определялось: заживление полости распада, уплотнение очагов в легочной паренхиме, верхняя доля правого легкого находилась в состоянии ателектаза (рис. 4).

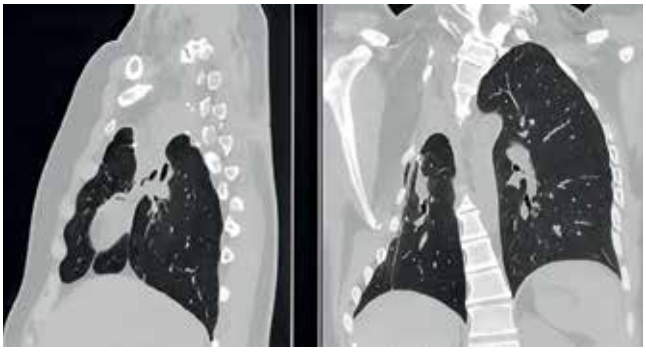


Рис. 4. *Пациентка К. Реконструкция КТ ОГК пациентки через 6 месяцев после установки эндобронхиального клапана в правый верхнедолевой бронх (14.09.2022).*

Fig. 4. *Patient K. Reconstruction of the patient's chest CT scan in 6 months after implantation of the endobronchial valve in the right upper lobe bronchus (September 14, 2022).*

Консилиумом принято решение продолжить клапанную бронхоблокацию до 1 года.

Комментарий. Приведен случай длительного (более 14 лет) хронического течения туберкулеза легких. Несмотря на проводимую сначала по I, затем по IV и V режимам химиотерапию, применение хирургических методов (резекции, остеопластической торакопластики, реторакопластик), досрочно прерванной клапанной бронхоблокации, отмечалось неуклонно прогрессирующее течение заболевания.

Неуспешность лечения пациентки была обусловлена рядом факторов: курение, коморбидность, недостаточная приверженность к лечению, плохая переносимость препаратов и самое главное – неадекватностью проводимой химиотерапии (отсутствием коррекции после получения данных о лекарственной устойчивости). Лишь назначение химиотерапии по V режиму и одновременно проведение клапанной бронхоблокации дали возможность заживить каверну, прекратить бактериовыделение и добиться излечения туберкулеза.

Заключение

Благодаря комплексному индивидуальному подходу, основанному на установке эндобронхиального клапана в рестенозированный путем криореканализации бронх, на фоне адекватной схемы лечения по V режиму химиотерапии у пациентки с многократным безуспешным оперативным лечением удалось добиться прекращения бактериовыделения, излечения туберкулеза.

В описанном случае представлен успешный клинический опыт применения криореканализации при выраженном стенозировании бронха у пациентки фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя. Полученный результат свидетельствует, что криореканализация, примененная в комбинации с аргоно-плазменной коагуляцией, является эффективным методом восстановления проходимости дыхательных путей у больных туберкулезом.

Новая технология криохирургии может быть использована у пациентов с туберкулезом легких, осложненным стенозами крупных бронхов, а также для устранения дыхательной недостаточности, для подготовки к установке эндобронхиального клапана.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскалонова О.Ю., Цеймах Е.А., Левин А.В., Зимонин П.Е. Отдаленные результаты лечения больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 29-33. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33

2. Аскалонова О.Ю., ЦеймахЕ.А., Левин А.В., Зимонин П.Е. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких– 2020. – Т. 98, № 1. – С. 35-40. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40

3. Баласанянц Г.С., Шалыгин К.В. Анализ пациентов, умерших от туберкулеза в 2015 г. в Санкт-Петербурге // Медицинский альянс. - 2016. – № 3. - С. 30-34.

4. Грищенко Н.Г., Краснов Д.В., Алексеева Т.В., Авдиенко К.А., Скворцов Д.А., Рейхруд М.В. Анализ хирургической активности по поводу туберкулеза легких в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 41-48. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-8-41-48

5. Краснов Д.В., Грищенко Н.Г., Бесчетный Т.Г., Скворцов Д.А., Рейхруд М.В., Склюев С.В., Козлова Н.Б., Каменская Я.К. Непосредственная эффективность остеопластической торакопластики, дополненной клапанной бронхоблокацией в лечении больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - Т. 88, № 4. - С. 218-219.

6. Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Краснов В. А., Грищенко Н. Г., Склюев С. В., Лукьянова М. В. Хирургическое лечение больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением остеопластической торакопластики из мини-доступа // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 82-83.

7. Кудряшов Г. Г., Аветисян А. О., Табанакова И. А., Зайцева Е. В., Кирюхина Л. Д., Яблонский П. К. Персонифицированный подход к хирургическому лечению лекарственно-устойчивого двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, осложненного пиопневмотораксом и эмпиемой плевральной полости // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 46-52. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-46-52.

8. 8. Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е., Краснов Д.В., Яичников В.П. Применение остеопластической торакопластики и эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных с деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 7. – С. 41-44.

9. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Туровцева Ю.В., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Эргешов А.Э. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 4. – С. 12-18.

10. Логиновская В.В., Новичкова О.Н., Манылова В.Р. Структура смертности больных туберкулезом в течение первого года с момента диагностики туберкулеза // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (ч. 1). – С. 101-104.

11. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном округах (статистические материалы). – Новосибирск, 2022. – 106 с.

12. Попова Л.А., Шергина Е.А., Багдасарян Т.Р., Черных Н.А., Сидорова Н.Ф., Ловачева О.В. Динамика вентиляционной и газообменной функций легких при эффективной эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 35-44.

13. Склюев С. В., Краснов Д. В. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных с неэффективно леченным деструктивным инфильтративным туберкулезом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011, № 2. – С. 101-103.

14. Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кирюхин А.П., Кудрявцева Ю.Л. Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 29-36. http://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-4

15. Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кирюхин А.П., Кудрявцева Ю.Л., Каприн А.Д. Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей //Медицинский совет 2017 . – № 5. – С. 186-190.

REFERENCES

1. Askalonova O.Yu., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Postponed treatment outcomes in patients with limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with use of valve bronchial block. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 29-33. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-29-33

2. Askalonova O.Yu., Tseymakh E.A., Levin A.V., Zimonin P.E. Endobronchial valve in complex treatment of patients with drug resistant fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 35-40. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-35-40

3. Balasanyants G.S., Shalygin K.V. Analysis of cases died of tuberculosis in 2015 in St. Petersburg. *Meditsinsky Alyans*, 2016, no. 3, pp. 30-34. (In Russ.)

4. Grischenko N.G., Krasnov D.V., Alekseeva T.V., Avdienko K.A., Skvortsov D.A., Reykhrud M.V. Analysis of surgeries due to pulmonary tuberculosis in Siberian and Far Eastern Federal Districts. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 41-48. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-8-41-48

5. Krasnov D.V., Grischenko N.G., Beschetniy T.G., Skvortsov D.A., Reykhrud M.V., Sklyuev S.V., Kozlova N.B., Kamenskaya Y.K. Immediate efficacy of osteoplastic thoracoplasty supplemented by valve bronchial block in the treatment of patients suffering from disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 4, pp. 218-219. (In Russ.)

6. Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Krasnov V.A., Grischenko N.G., Sklyuev S.V., Lukyanova M.V. Surgical treatment of disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with the use of osteoplastic thoracoplasty with minimum access. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 82-83. (In Russ.)

7. Kudryashov G.G., Avetisyan A.O., Tabanakova I.A., Zaytseva E.V., Kiryukhina L.D., Yablonskiy P.K. A clinical case of the personalized approach to surgical treatment of drug-resistant bilateral fibrous cavernous pulmonary tuberculosis complicated by pyopneumothorax and pleural cavity empyema. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 46-52. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-46-52

8. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Yaichnikov V.P. Osteoplastic thoracoplasty and endobronchial valve in the comprehensive treatment of patients with destructive pulmonary drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 7, pp. 41-44. (In Russ.)

9. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Turovtseva Yu.V., Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Ergeshov A.E. New opportunities of non-surgery treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 4, pp. 12-18. (In Russ.)

10. Loginovskaya V.V., Novichkova O.N., Manylova V.R. The structure of lethal cases died of tuberculosis during the first year after diagnosis. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, no. 4, p. 1, pp. 101-104. (In Russ.)

11. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatelnosti v Sibirskom i Dalnevostochnom okrugakh (statisticheskiye materialy)*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Districts (statistic materials)]. Novosibirsk, 2022, 106 p.

12. Popova L.A., Shergina E.A., Bagdasaryan T.R., Chernykh N.A., Sidorova N.F., Lovacheva O.V. Changes in ventilatory and gas exchange pulmonary functions when endobronchial valve block is effectively implanted to those with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 35-44. (In Russ.)

13. Sklyuev S.V., Krasnov D.V. Use of endobronchial valve in the complex treatment of destructive infiltrative tuberculosis patients after treatment failure. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 101-103. (In Russ.)

14. Sokolov V.V., Sokolov D.V., Telegina L.V., Nikolaev A.L., Kiryukhin A.P., Kudryavtseva Yu.L. New technologies in cryosurgery endoscopic treatment of tumors of the respiratory tract. *Research and Practical Medicine Journal*, 2017, vol. 4, no. 2, pp. 29-36. (In Russ.) http://doi org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-4

15. Sokolov V.V., Sokolov D.V., Telegina L.V., Nikolaev A.L., Kiryukhin A.P., Kudryavtseva Yu.L., Kaprin A.D. New technologies in cryosurgery endoscopic treatment of tumors of the respiratory tract. *Meditsinsky Soviet*, 2017, no. 5, pp. 186-190. (In Russ.)

16. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. Российское общество фтизиатров. – М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2015. – С. 25. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf [Дата обращения: 01.09.2024].

17. Яблонский П. К., Соколович Е. Г, Аветисян А. О. и др. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Мед.альянс. – 2014. – № 3. – С. 4-10.

18. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D, American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians //Chest. – 2003. – № 123. - P. 1693.

19. Hetzel M., Babiak A.J., Hetzel J., Merk T., WibmerT., Lepper P.M., Krüger S. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis // J. Thorac. Cardiovasc Surg, – 2010. – Vol. 139, № 4. – P. 997-1000. http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.023

20. Jung J.Y., Lee S.Y., Kim D.H., et al. Clinical benefitsand complications of cryotherapy in advanced lung cancer with central airway obstruction // Tuberc Respir Dis. – 2008. – № 64. – P. 272-277.

21. Schumann C., Hetzel M., Babiak A.J., et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2010. – № 139. – P. 997.

22. Seon-Heui Lee, Won-Jung Choi, Sook-Whan Sung, Young-Kyoon Kim, Chi-Hong Kim, Jae-Il Zo, and Kwang-Joo Park. Endoscopic Cryotherapy of Lung and Bronchial Tumors: A Systematic Review // Korean J Intern Med.- 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 137-144. http://doi.org/10.3904/ kjim.2011.26.2.137

16. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy.* [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., Moscow, New Terra Publ., 2015, pp. 25. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf Accessed: September 01, 2024

17. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O. et al. Role of thoracic surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis (literature review and personal observations). *Med. Alyans*, 2014, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)

18. Ernst A., Silvestri G.A., Johnstone D., American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*, 2003, no. 123, pp. 1693.

19. Hetzel M., Babiak A.J., Hetzel J., Merk T, Wibmer T., Lepper P.M., Krüger S. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc Surg.*, 2010, vol. 139, no. 4, pp. 997-1000. http://doi org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.023

20. Jung J.Y., Lee S.Y., Kim D.H. et al. Clinical benefits and complications of cryotherapy in advanced lung cancer with central airway obstruction. *Tuberc. Respir. Dis.*, 2008, no. 64, pp. 272-277.

21. Schumann C., Hetzel M., Babiak A.J. et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, no. 139, pp. 997.

22. Seon-Heui Lee, Won-Jung Choi, Sook-Whan Sung, Young-Kyoon Kim, Chi-Hong Kim, Jae-Il Zo, and Kwang-Joo Park. Endoscopic Cryotherapy of Lung and Bronchial Tumors: A Systematic Review. *Korean J. Intern. Med.*, 2011, vol. 26, no. 2, pp. 137-144. http://doi.org/10.3904/ kjim.2011.26.2.137

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А

Склюев Сергей Валерьевич
Кандидат медицинских наук,
заведующий эндоскопическим отделением
Тел.: +7 (383) 286-41-84
E-mail: elphyn@yandex.ru

Жукова Елена Михайловна
Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
Тел.: +7 (383) 203-78-25
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Ставицкая Наталия Васильевна
Доктор медицинских наук, директор
Тел.: +7 (383) 203-78-25
E-mail: director@nsk-niit.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Sergey V. Sklyuev
Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department
Phone: +7 (383) 286-41-84
Email: elphyn@yandex.ru

Elena M. Zhukova
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher
Phone: +7 (383) 203-78-25
Email: zhukovaem@ngs.ru

Natalia V. Stavitskaya
Doctor of Medical Sciences,
Director
Phone: +7 (383) 203-78-25
Email: director@nsk-niit.ru

Поступила 31.01.2024

Submitted as of 31.01.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24.-002.5:575.21

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-5-91-98

Представления о популяционной генетике и филогеографии *Mycobacterium tuberculosis*

Б.А. ТХОРЕНКО[1], А.В. МЕЙЕР[1], Т.В. ПЬЯНЗОВА[1], А.В. ЛЯМИН[2], М.Б. ЛАВРЯШИНА[1]

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

[2] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены современные представления о популяционной генетике и генетической классификации *Mycobacterium tuberculosis*. Источником информации послужили статьи, аккумулированные в научных библиотеках Elibrary и PubMed. По ключевым словам найдено и проанализировано более 100 публикаций за период с 2009 по 2023 гг., 35 из которых включены в материалы статьи. Согласно современным представлениям, *M. tuberculosis* представлена девятью линиями (суперсемейства L1-L9), каждая из которых обладает различными характеристиками эволюционного статуса, генетического разнообразия, трансмиссивности, лекарственной устойчивости, латентности и эффективности вакцины.

Ключевые слова: Mycobacterium tuberculosis, популяционная генетика, генетические линии, сублинии, субклады, филогеография.

Для цитирования: Тхоренко Б.А., Мейер А.В., Пьянзова Т.В., Лямин А.В., Лавряшина М.Б. Представления о популяционной генетике и филогеографии *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 91–98. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-91-98

Insights into Population Genetics and Phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis*

B.A. TKHORENKO[1], A.V. MEYER[1], T.V. PYANZOVA[1], A.V. LYAMIN[2], M.B. LAVRYASHINA[1]

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

[2] Samara State Medical University, Russian Ministry of Health, Samara, Russia

ABSTRACT

The review summarizes the current understanding of population genetics and genetic classification of *Mycobacterium tuberculosis*. Articles accumulated in Elibrary and PubMed were used as a source of information. Using keywords, more than 100 publications were found and analyzed for the period from 2009 to 2023, 35 of which were included in the review. According to the current concept, *M. tuberculosis* is represented by nine lineages (superfamilies L1-L9), each of which has different characteristics of evolutionary status, genetic diversity, transmissibility, drug resistance, latency, and vaccine effectiveness.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, population genetics, genetic lineages, sublineages, subclades, phylogeography.

For citation: Tkhorenko B.A., Meyer A.V., Pyanzova T.V., Lyamin A.V., Lavryashina M.B. Insights into population genetics and phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 5, pp. 91–98. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-91-98

Для корреспонденции:
Тхоренко Борис Александрович
E-mail: tba2008@mail.ru

Correspondence:
Boris A. Tkhorenko
Email: tba2008@mail.ru

Введение

Возбудитель туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* относится к бактериям микобактериального туберкулезного комплекса (МВТс, *M. tuberculosis* complex), который возник по меньшей мере 70 тыс. лет назад и, сопровождая миграцию из Африки человека современного типа, начал ускоренно распространяться в период неолитической демографической революции [11].

Являясь облигатным патогеном, бактерия *M. tuberculosis* на протяжении десятков тысячелетий реализует эволюционную стратегию, обеспечивающую, как минимум, поддержание своей распространенности в человеческой популяции. По сути, речь идет о коэволюции «хозяин – патоген», которая возможна лишь при условии, что эволюционным изменениям в патогене, повышающим вирулентность, противодействуют эволюционные изменения в «хозяине», повышающие устойчивость к инфек-

ции. Этим процессом управляют такие составляющие, как инфекционность патогена и устойчивость восприимчивого организма, которые оказывают взаимно антагонистические эффекты на приспособленность каждого; вариации инфекционности патогена и устойчивости хозяина генетически детерминированы, по крайней мере частично, и результат взаимодействий между партнерами определяется генотипическими особенностями [13]. Все вышеперечисленное характерно для взаимоотношений *M. tuberculosis* и организма человека.

Исследовательский интерес в отношении *M. tuberculosis* в настоящее время в значительной мере смещен в область популяционной генетики, филогеографии и сравнительной геномики [6, 13, 24, 31] со следующими ключевыми направлениями: 1 – реконструкция эволюционных событий; 2 – изучение популяционной структуры; 3 – поиск новых механизмов иммунной эвазии и резистентности. Поступающие в научный оборот данные вызывают быструю трансформацию существующих классификационных схем. На сегодняшний день МВТс включает в себя 10 видов, отличающихся друг от друга по ряду свойств. Помимо основного представителя – *M. tuberculosis*, в комплекс входят: *M. bovis* (дикий тип и Bacillus Calmette-Guerin (BCG)), *M. africanum, M. caprae, M. microti, M. canettii, M. pinnipedii, M. mungi, M. origis, M. suricattae*. Некоторые из представителей МВТс отличаются по ареалу распространения (*M. africanum* – Африканский континент, *M. caprae* – некоторые страны Европы), другие – по основному резервуару в природе (*M. microti* – грызуны, *M. pinnipedii* – ластоногие, *M. mungi* – мангусты, *M. orygis* – антилопы) [42, 43]. Однако еще в 2018 г. была предложена новая классификация микобактерий, основанная на филогеномике и сравнительных геномных исследованиях, которая разделяет род *Mycobacterium* на четыре новых рода, а виды МВТс относит к *«Tuberculosis-Simiae»* кладе, что еще больше затрудняет анализ литературных данных и требует более глубоких исследований, посвященных данной теме [25]. При этом скрининг статей по фтизиатрии, эпидемиологии, микробиологии и иным направлениям, опубликованным в российских журналах, выявляет неоднозначность используемых классификаций. Поэтому целью нашей обзорной статьи стало обобщение современных представлений о популяционной генетике и генетической классификации *M. tuberculosis*.

Материалы и методы

Источником информации послужили статьи, аккумулированные в научных библиотеках Elibrary и PubMed. По ключевым словам было найдено и проанализировано более 100 публикаций за период с 2009 по 2023 гг., 44 из которых вошли в материалы данного обзора. Критериями включения в анализ было соответствие публикации требованиям поиска по ключевым словам: популяционная генетика, филогеография, *Mycobacterium tuberculosis*, а также указание о применении метода генотипирования.

Результаты и обсуждение

Общие сведения о генетической структуре *M. tuberculosis*. Полный геном *M. tuberculosis* (H37Rv) впервые был опубликован в 1998 г. [16], а первая достаточно полная аннотация (2058 генов из 3995 известных на тот момент) появилась спустя четыре года [14]. Согласно базе данных TubercuList (*http://tuberculist.epfl.ch/*) на момент подготовки статьи, в геноме *M. tuberculosis* H37Rv содержится 4173 открытых рамок считывания, для части которых (около 25%) функция установлена, для другой – предположена. Расшифровка генома *M. tuberculosis* H37Rv и иных референсных штаммов (*M. tuberculosis* 18b и других) способствовала развитию методов генотипирования ДНК микобактерий, которые хотя и различались по дискриминационной силе [36], но, тем не менее, способствовали построению филогении микобактерий и, следовательно, совершенствованию методологии и практики эпидемиологических исследований.

Основа разнообразия *M. tuberculosis* – изменчивость генома, темпы и специфика которого свидетельствуют о выраженной консервативности генетической структуры данного вида бактерии. Консервативность генома и низкие темпы изменчивости позволяют достаточно успешно реализовывать исследовательские подходы филогенетики и филогеографии *M. tuberculosis*. В работах такого плана не только решаются вопросы популяционной генетики данного инфекционного агента, но и осуществляется экстраполяция полученных данных на генетику популяции человека – выявляются миграционные потоки, оценивается интенсивность контактов населения отдельных регионов [38].

Популяционная генетика и классификации *M. tuberculosis*. Согласно современным данным, *M. tuberculosis* представлена девятью линиями (L1–L9) [27], адаптированными к человеку. Эта номенклатура базируется на применении WGS (*Whole-Genome Sequencing*) и штрих-кода SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) – специфичных SNP для представителей основных филогенетических линий. Последний подход был введен относительно недавно – первая публикация с применением штрих-кода SNP относится к 2014 г. [17].

Основные линии *M. tuberculosis* подразделяют на сублинии, данные о которых постоянно пополняются. Так, в 2014 г. [17] сообщалось о 53 сублиниях линий L1 – L4. В том числе о семи для L1, шести для L2, четырех для L3 и 36 для L4. В исследовании 2021 г. [24] появляется информация еще о 22 новых сублиниях древней Индоокеанской L1 и современной Центральноазиатской L3, а также L2 и L4. При-

мечательно, что исследования географии и трансмиссивности отдельных сублиний свидетельствуют о том, что они обладают специфическим спектром патогенных стратегий, заражая преимущественно людей определенной популяции или происхождения [39, 7].

Линия L1 считается наиболее «древней» и, по-видимому, генетически разнообразной. L2, L3 и L4 с позиций географии распространения могут быть охарактеризованы как универсальные – встречаются практически во всех популяциях человека. Предполагается, что эта их особенность связана с делецией геномной области TbD1 (*Mycobacterium tuberculosis deletion 1 region*, 2153 п.н.), содержащей гены *mmpS6* и *mmpL6*, кодирующие соответственно мембранный белок *MmpS6* и трансмембранный транспортный белок *MmpL6*. Данные белки выполняют разнообразные функции, в том числе транспорт липидов, поглощение питательных веществ, усвоение железа или экструзию токсичных соединений [28]. Результатом данной делеции стало обретение *M. tuberculosis* повышенной устойчивости к гипоксии, окислительному стрессу и повышенной вирулентности. Все эти свойства у генетических линий L2 – L4 более выражены по сравнению с линиями интактными по TbD1, такими, как предковые L1 и L7 [12], а также L5 – L9. Вероятно поэтому в контексте распространенности география линий L5 – L9 гораздо уже – их ареал ограничен отдельными регионами.

Предковая линия L1 (*EAI, East African-Indian*) охватывает популяции человека, расселенные на территории Восточной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии, а также на Филиппинах. В ее составе выделяют три ветви – L1.1 – L1.3 и семь основных сублиний [33]. L2 является одной из глобальных линий с высокой распространенностью в Азии. Регионом ее возникновения, вероятно, является Юго-Восточная Азия. Возникнув в данном регионе, *M. tuberculosis* L2 распространились на территорию Китая и далее, с максимумами в Центральной Азии, Восточной Европе и Восточной Африке.

Линия L2 вызывает особый исследовательский интерес, так как включает восточноазиатский вариант L2-Beijing [37, 9]. Для многих представителей этого варианта характерна высокая трансмиссивность и множественная лекарственная устойчивость [29, 8]. Филогеография и генетическая классификация линий и сублиний L2 активно обсуждаются и дорабатываются [33]. В общем смысле в качестве базовых в линии L2 выделяют две ветви – L2.1 (прото-Beijing) и L2.2 (Beijing), которые объединяют множество сублиний. Именно к сублиниям Beijing относятся *M. Tuberculosis*, наиболее распространенные в России [2]. Они представлены в основном типами 100-32 и 94-32 (и родственными им вариантами) и составляют до 80% всех изолятов данной линии, циркулирующих на территории Западной Сибири [3].

Еще одна основная линия – L3 (*Delhi/CAS, Central Asian*) имеет южноазиатское происхождение и широкую распространенность. Согласно последним данным, она выявляется в образцах, полученных от пациентов из Северной и Восточной Африки, а также Центральной и Западной Азии [18]. Тем не менее, анализ литературы свидетельствует о все еще недостаточной исследованности МТВс L3 как с позиций распространенности в регионах с высоким бременем туберкулеза, так и в отношении структуры ее генетических вариантов и сублиний. В работе [38] анализируется глобальная популяционная структура, филогенетические корни и география распространения этой линии. Исследовав образцы из 38 стран пяти континентов, авторы описывают пять клональных комплексов, объединяющих различные субклады. Характеризуя особенности филогеографии L3, они сообщают, что в Южной Азии, Северной и Восточной Африке наблюдается доминирование определенных сублиний, в то время как Европа демонстрирует более высокое разнообразие, а Австралия и Северная Америка по паттерну напоминают распределение L3 Южной Азии.

Следующая широко распространенная линия L4 (*Euro-American*) включает в себя 10 сублиний, объединяющих в своем составе различные варианты. Для этой линии подтверждена повышенная вирулентность и трансмиссивность, хотя и со значительными вариациями между различными сублиниями [20]. К наиболее частым относятся универсальные L4.1.2/Haarlem, L4.3/LAM и L4.10/PGG3, выявляемые во всем мире в высоких пропорциях [39]. L4.1.3, L4.5, L4.6.1 и L4.6.2 характеризуются узким ареалом распространенности – для каждого типа свой регион. Есть сублинии промежуточного по филогеографии типа. К часто встречающимся на территории России относятся L4.et3/LAM – от 8 до 17%. L4.et3/LAM демонстрируют высокую трансмиссивность, однако уступают L2/Beijing по этому качеству [23].

Понимание геномного разнообразия микобактерий туберкулеза и их эволюции в Африке, особенно в отношении линий L5 и L6, отстает от уровня исследованности других линий, распространенных в Европе, Северной Америке и Азии. Линии L5 и L6 вместе с L1, в отличие от «современных» L2, L3 и L4 , считаются «наследственными/ предковыми». Распространенность L5, L6 (*Mycobacterium africanum var. africanum*) и L7 в значительной степени ограничены Западной и Восточной Африкой. Причины такого географического ограничения остаются неясными. Возможно, оно определяется адаптацией бактерий к конкретным человеческим популяциям [26]. L5 (*M. africanum West African 1*) является эндемичной в регионе, расположенном в южной и центральной части Западной Африки [21]. L6 (M. africanum West African 2) – ближайшим родственником линий МТВс животных. Она

эндемична в Западной Африке, где вызывает до трети случаев туберкулеза легких [21, 41]. В L6 выделяют не менее трех сублиний L6.1 – L6.3. Сообщается, что туберкулез, вызванной линией L6, прогрессирует медленнее. Линия L7 (*Aethiops vetus*) была идентифицирована примерно десять лет назад среди *M. tuberculosis*, происходящих из Эфиопии (Восточная Африка) [10]. Эта линия вызывает значительный интерес с точки зрения эволюционных исследований, поскольку она представляет собой филогенетическую ветвь, промежуточную между древней и современной линиями микобактерий туберкулеза. Бактерии L7 содержат большое количество мутаций в генах, участвующих в транспорте и метаболизме углеводов, транскрипции и производстве энергии [44].

В 2020 г. [34] появились данные о существовании еще одной линии – L8, обнаруженной в Восточной Африке в районе Великих озер. Используя основанную на геноме филогенетическую реконструкцию, авторы исследования показали, что L8 является близкой к известным линиям МТВс. По результатам сравнения с другими полными геномами микобактерий авторы указывают, что дивергенция L8 предшествовала потере области генома *cobF (precorrin-6A synthase)*, участвующей в синтезе кобаламина/витамина B12, и прерыванию работы генов у последующего предка, общего для всех других известных линий МТВс. В 2021 г. вышла в свет публикация [20], в которой авторы сообщают о выявлении в Восточной Африке еще одной линии бактерий – L9, предполагая общего предка этой линии с африканскими L5 и L6. В исследованиях, выполненных с применением WGS, описаны характеристики и атрибуты разных линий *M. tuberculosis*, которые могут играть важную роль в патогенезе туберкулеза [19]. Например, пекинский генотип L2 часто приобретает лекарственную устойчивость. Микобактерии линий L2, L3 и L4 вызывают менее активную раннюю воспалительную реакцию по сравнению с линиями L1 и L6 [15]. L3 обладает более выраженным противовоспалительным фенотипом по сравнению с L4 [34]. L6 приобретает лекарственную устойчивость с меньшей частотой, чем евро-американская L4 [5]. Все это свидетельствует о том, что, несмотря на тесную генетическую связь, вирулентность и, в частности, трансмиссивность различных линий и сублиний, *M. tuberculosis* существенно различается.

Заключение

В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании генетического разнообразия *M. tuberculosis* и их географического распространения [32]. Согласно современным представлениям, *M. tuberculosis* представлена несколькими линиями, каждая из которых обладает различными характеристиками эволюционного статуса, трансмиссивности и лекарственной устойчивости. Продолжение исследований линий МТВс может дать представление о том, где, когда и как эволюционировала *M. tuberculosis*, а также о том, какое влияние на ее эволюцию оказал человек. Все это необходимо для лучшего понимания адаптации микобактерии к «хозяину», а также способностей бактерии ускользать от иммунной системы человека.

Проведенный анализ статей, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, продемонстрировал необходимость проведения работ не только по совершенствованию классификационных схем генетических линий, но и по унификации терминологии, используемой в обозначении конкретных классификационных категорий. На данный момент используемая терминология (клады, субклады, линии, сублинии, группы, подгруппы, семейства, геноварианты и прочее) может быть охарактеризована как неустойчивая, что существенно затрудняет анализ и систематизацию поступающей научной информации.

Материал подготовлен за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-25-20209, https://rscf.ru/project/22-25-20209 и Министерства науки и высшего образования Кузбасса.
This research was funded by Russian Science Foundation Grant No. 22-25-20209, https://rscf.ru/project/22-25-20209 and the Ministry of Science and Higher Education of Kuzbass.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6-12. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Маничева О.А., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis, выделенных на Северо-западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – Т. 34, № 1. – С. 30-33. https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-1-30-33

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6-12. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovyova N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Molecular characteristics of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the North-West Russia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2016, vol. 34, no. 1, pp. 30-33. (In Russ.) https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-1-30-33

3. Вязовая А.А., Пасечник О.А., Герасимова А.А., Мокроусов И.В. Структура популяции генетического семейства Beijing Mycobacterium tuberculosis на территории Западной Сибири // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 32-36. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36

4. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Апчел А.В., Цыган В.Н. Современная характеристика биологии и перспективы диагностики штаммов M. tuberculosis // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 20, №4. – С. 214-222. https://doi.org/10.17816/brmma12368

5. Albanna A.S., Reed M.B., Kotar K.V., Fallow A., McIntosh F.A., Behr M.A., Menzies D. Reduced transmissibility of East African Indian strains of Mycobacterium tuberculosis // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e25075. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025075

6. Barbier M., Wirth T. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the Mycobacterium tuberculosis Complex // Microbiol Spectr. – 2016. – Vol. 4, № 4. https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TBTB2-0008-2016

7. Bespiatykh D., Bespyatykh J., Mokrousov I., Shitikov E. A Comprehensive Map of Mycobacterium tuberculosis Complex Regions of Difference // mSphere. – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. e0053521. https://doi.org/10.1128/mSphere.00535-21

8. Bespyatykh J., Shitikov E., Bespiatykh D., Guliaev A., Klimina K., Veselovsky V., Arapidi G., Dogonadze M., Zhuravlev V., Ilina E., Govorun V. Metabolic Changes of Mycobacterium tuberculosis during the Anti-Tuberculosis Therapy // Pathogens. – 2020. – Vol.9, № 2. – P. 131. https://doi.org/10.3390/pathogens9020131

9. Bespyatykh J., Smolyakov A., Guliaev A., Shitikov E., Arapidi G., Butenko I., Dogonadze M., Manicheva O., Ilina E., Zgoda V., Govorun V. Proteogenomic analysis of Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 cluster strains // J Proteomics. – 2019. – № 192. – P. 18-26. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.07.002

10. Blouin Y., Hauck Y., Soler C., Fabre M., Vong R., Dehan C., Cazajous G., Massoure P.L., Kraemer P., Jenkins A., Garnotel E., Pourcel C., Vergnaud G. Significance of the identification in the Horn of Africa of an exceptionally deep branching Mycobacterium tuberculosis clade // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e52841. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0052841

11. Bocquet-Appel J.P. When the world's population took off: the springboard of the Neolithic Demographic Transition // Science. – 2011. – Vol. 333, № 6042. – P. 560-561. https://doi.org/10.1126/science.1208880

12. Bottai D., Frigui W., Sayes F., Di Luca M., Spadoni D., Pawlik A., Zoppo M., Orgeur M., Khanna V., Hardy D., Mangenot S., Barbe V., Medigue C., Ma L., Bouchier C., Tavanti A., Larrouy-Maumus G., Brosch R. TbD1 deletion as a driver of the evolutionary success of modern epidemic Mycobacterium tuberculosis lineages // Nat Commun. – 2020. – Vol.11, № 1. – P. 684. https://doi.org/10.1038/s41467-020-14508-5

13. Brites D., Gagneux S. Co-evolution of Mycobacterium tuberculosis and Homo sapiens. // Immunol Rev. – 2015. – Vol. 264, № 1. – P. 6-24. https://doi.org/10.1111/imr.12264

14. Camus J.C., Pryor M.J., Médigue C., Cole S.T. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv // Microbiology (Reading). – 2002. – № 10. – P. 2967-2973. https://doi.org/10.1099/00221287-148-10-2967

15. Chacón-Salinas R., Serafín-López J., Ramos-Payán R., Méndez-Aragón P., Hernández-Pando R., Van Soolingen D., Flores-Romo L., Estrada-Parra S., Estrada-García I. Differential pattern of cytokine expression by macrophages infected in vitro with different Mycobacterium tuberculosis genotypes // Clin Exp Immunol. – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 443-449. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02797.x

16. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., Gordon S.V., Eiglmeier K., Gas S., Barry C.E. 3rd, Tekaia F., Badcock K., Basham D., Brown D., Chillingworth T., Connor R., Davies R., Devlin K., Feltwell T., Gentles S., Hamlin N., Holroyd S., Hornsby T., Jagels K., Krogh A., McLean J., Moule S., Murphy L., Oliver K., Osborne J., Quail M.A., Rajandream M.A., Rogers J., Rutter S., Seeger K., Skelton J., Squares R., Squares S., Sulston J.E., Taylor K., Whitehead S., Barrell B.G. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393, № 6685. – P. 537-544. https://doi.org/10.1038/31159

17. Coll F., McNerney R., Guerra-Assunção J.A., Glynn J.R., Perdigão J., Viveiros M., Portugal I., Pain A., Martin N., Clark T.G. A robust SNP barcode for typing Mycobacterium tuberculosis complex strains // Nat Commun. – 2014. – № 5. – P. 4812. https://doi.org/10.1038/ncomms5812

18. Conceição E.C., da Conceição M.L., Marcon D.J., Loubser J., Andrade G.L., Silva S.P.D., Cruz A.C.R., Sharma A., Suffys P., Lima K.V.B. Genomic Diversity of the Rarely Observed Genotype of the Mycobacterium tuberculosis Central Asian (CAS) Lineage 3 from North Brazil // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 132. https://doi.org/10.3390/microorganisms11010132

3. Vyazovaya A.A., Pasechnik O.A., Gerasimova A.A., Mokrousov I.V. The population structure of Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Siberia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 32-36. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36

4. Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Apchel A.V., Tsygan V.N. The modern characteristic of biology and diagnostics prospect *M. tuberculosis*. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2018, vol. 20, no. 4, pp. 214-222. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/brmma12368

5. Albanna A.S., Reed M.B., Kotar K.V., Fallow A., McIntosh F.A., Behr M.A., Menzies D. Reduced transmissibility of East African Indian strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One,* 2011, vol. 6, no. 9, pp. e25075. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025075

6. Barbier M., Wirth T. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Microbiol. Spectr.*, 2016, vol. 4, no. 4. https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TBTB2-0008-2016

7. Bespiatykh D., Bespyatykh J., Mokrousov I., Shitikov E.A. Comprehensive map of *Mycobacterium tuberculosis* complex regions of difference. *mSphere*, 2021, vol. 6, no. 4, pp. e0053521. https://doi.org/10.1128/mSphere.00535-21

8. Bespyatykh J., Shitikov E., Bespiatykh D., Guliaev A., Klimina K., Veselovsky V., Arapidi G., Dogonadze M., Zhuravlev V., Ilina E., Govorun V. Metabolic changes of *Mycobacterium tuberculosis* during the anti-tuberculosis therapy. *Pathogens*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 131. https://doi.org/10.3390/pathogens9020131

9. Bespyatykh J., Smolyakov A., Guliaev A., Shitikov E., Arapidi G., Butenko I., Dogonadze M., Manicheva O., Ilina E., Zgoda V., Govorun V. Proteogenomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 cluster strains. *J. Proteomics*, 2019, no. 192, pp. 18-26. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.07.002

10. Blouin Y., Hauck Y., Soler C., Fabre M., Vong R., Dehan C., Cazajous G., Massoure P.L., Kraemer P., Jenkins A., Garnotel E., Pourcel C., Vergnaud G. Significance of the identification in the Horn of Africa of an exceptionally deep branching *Mycobacterium tuberculosis* clade. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 12, pp. e52841. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0052841

11. Bocquet-Appel J.P. When the world's population took off: the springboard of the Neolithic Demographic Transition. *Science*, 2011, vol. 333, no. 6042, pp. 560-561. https://doi.org/10.1126/science.1208880

12. Bottai D., Frigui W., Sayes F., Di Luca M., Spadoni D., Pawlik A., Zoppo M., Orgeur M., Khanna V., Hardy D., Mangenot S., Barbe V., Medigue C., Ma L., Bouchier C., Tavanti A., Larrouy-Maumus G., Brosch R. TbD1 deletion as a driver of the evolutionary success of modern epidemic *Mycobacterium tuberculosis* lineages. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 684. https://doi.org/10.1038/s41467-020-14508-5

13. Brites D., Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and Homo sapiens. *Immunol Rev.*, 2015, vol. 264, no. 1, pp. 6-24. https://doi.org/10.1111/imr.12264

14. Camus J.C., Pryor M.J., Médigue C., Cole S.T. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology (Reading)*, 2002, no. 10, pp. 2967-2973. https://doi.org/10.1099/00221287-148-10-2967

15. Chacón-Salinas R., Serafín-López J., Ramos-Payán R., Méndez-Aragón P., Hernández-Pando R., Van Soolingen D., Flores-Romo L., Estrada-Parra S., Estrada-García I. Differential pattern of cytokine expression by macrophages infected in vitro with different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, vol. 140, no. 3, pp. 443-449. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02797.x

16. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., Gordon S.V., Eiglmeier K., Gas S., Barry C.E. 3rd, Tekaia F., Badcock K., Basham D., Brown D., Chillingworth T., Connor R., Davies R., Devlin K., Feltwell T., Gentles S., Hamlin N., Holroyd S., Hornsby T., Jagels K., Krogh A., McLean J., Moule S., Murphy L., Oliver K., Osborne J., Quail M.A., Rajandream M.A., Rogers J., Rutter S., Seeger K., Skelton J., Squares R., Squares S., Sulston J.E., Taylor K., Whitehead S., Barrell B.G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, no. 6685, pp. 537-544. https://doi.org/10.1038/31159

17. Coll F., McNerney R., Guerra-Assunção J.A., Glynn J.R., Perdigão J., Viveiros M., Portugal I., Pain A., Martin N., Clark T.G. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Nat. Commun.*, 2014, no. 5, pp. 4812. https://doi.org/10.1038/ncomms5812

18. Conceição E.C., da Conceição M.L., Marcon D.J., Loubser J., Andrade G.L., Silva S.P.D., Cruz A.C.R., Sharma A., Suffys P., Lima K.V.B. Genomic diversity of the rarely observed genotype of the *Mycobacterium tuberculosis* Central Asian (CAS) lineage 3 from North Brazil. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no. 1, pp. 132. https://doi.org/10.3390/microorganisms11010132

19. Coscolla M., Gagneux S. Consequences of genomic diversity in Mycobacterium tuberculosis. // Semin Immunol. – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 431- 444. https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.012

20. Coscolla M., Gagneux S., Menardo F., Loiseau C., Ruiz-Rodriguez P., Borrell S., Otchere I.D., Asante-Poku A., Asare P., Sánchez-Busó L., Gehre F., Sanoussi C.N., Antonio M., Affolabi D., Fyfe J., Beckert P., Niemann S., Alabi A.S., Grobusch M.P., Kobbe R., Parkhill J., Beisel C., Fenner L., Böttger E.C., Meehan C.J., Harris S.R., de Jong B.C., Yeboah-Manu D., Brites D. Phylogenomics of Mycobacterium africanum reveals a new lineage and a complex evolutionary history. // Microb Genom. – Vol. 7, № 2. – P. 000477. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000477

21. de Jong B.C., Antonio M., Gagneux S. Mycobacterium africanum-review of an important cause of human tuberculosis in West Africa // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – Vol. 4, № 9. – P. e744. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000744

22. Dheda K., Gumbo T., Maartens G., Dooley K.E., McNerney R., Murray M., Furin J., Nardell E.A., London L., Lessem E., Theron G., van Helden P., Niemann S., Merker M., Dowdy D., Van Rie A., Siu G.K., Pasipanodya J.G., Rodrigues C., Clark T.G., Sirgel F.A., Esmail A., Lin H.H., Atre S.R., Schaaf H.S., Chang K.C., Lange C., Nahid P., Udwadia Z.F., Horsburgh C.R. Jr., Churchyard G.J., Menzies D., Hesseling A.C., Nuermberger E., McIlleron H., Fennelly K.P., Goemaere E., Jaramillo E., Low M., Jara C.M., Padayatchi N., Warren R.M. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet Respir Med. – 2017. – Vol. S2213-2600, № 17. – P. 30079-30086. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6

23. Dymova M.A., Kinsht V.N., Cherednichenko A.G., Khrapov E.A., Svistelnik A.V., Filipenko M.L. Highest prevalence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype isolates in patients newly diagnosed with tuberculosis in the Novosibirsk oblast, Russian Federation // J. Med. Microbiol. – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 1003-1009. https://doi.org/10.1099/jmm.0.027995-0

24. Freschi L., Vargas R. Jr., Husain A., Kamal S.M.M., Skrahina A., Tahseen S., Ismail N., Barbova A., Niemann S., Cirillo D.M., Dean A.S., Zignol M., Farhat M.R. Population structure, biogeography and transmissibility of Mycobacterium tuberculosis // Nat Commun. – 2021. – Vol.12, № 1. – P. 6099. https://doi.org/10.1038/s41467-021-26248-1

25. Gupta R. S. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus Mycobacterium into an Emended Genus Mycobacterium and Four Novel Genera // Front Microbiol. – 2018. – № 9. – P. 67. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067

26. Intemann C.D., Thye T., Niemann S., Browne E.N., Amanua Chinbuah M., Enimil A., Gyapong J., Osei I., Owusu-Dabo E., Helm S., Rüsch-Gerdes S., Horstmann R.D., Meyer C.G. Autophagy gene variant IRGM -261T contributes to protection from tuberculosis caused by Mycobacterium tuberculosis but not by M. africanum strains // PLoS Pathog. – 2009. – Vol. 5, № 9. – P. e1000577. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000577

27. Jones R.C., Harris L.G., Morgan S., Ruddy M.C., Perry M., Williams R., Humphrey T., Temple M., Davies A.P. Phylogenetic Analysis of Mycobacterium tuberculosis Strains in Wales by Use of Core Genome Multilocus Sequence Typing To Analyze Whole-Genome Sequencing Data // J Clin Microbiol. – 2019. – Vol. 57, № 6. – P. e02025-18. https://doi.org/10.1128/JCM.02025-18

28. Ma R., Farrell D., Gonzalez G., Browne J.A., Nakajima C., Suzuki Y. The TbD1 Locus Mediates a Hypoxia-Induced Copper Response in Mycobacterium bovis // Front Microbiol. – 2022. – № 13. – P. 817952. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.817952

29. Mokrousov I., Shitikov E., Skiba Y., Kolchenko S., Chernyaeva E., Vyazovaya A. Emerging peak on the phylogeographic landscape of Mycobacterium tuberculosis in West Asia: Definitely smoke, likely fire Mol // Phylogenet Evol. – 2017. – Vol. 116. – P. 202-212. https://doi.org/10.1016/j.ympev.2017.09.002

30. Morales-Arce A.Y., Sabin S.J., Stone A.C., Jensen J.D. The population genomics of within-host Mycobacterium tuberculosis // Heredity (Edinb). – 2021. – Vol. 126, № 1. – P. 1-9. https://doi.org/10.1038/s41437-020-00377-7

31. Morey-León G., Andrade-Molina D., Fernández-Cadena J.C., Berná L. Comparative genomics of drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in Ecuador // BMC Genomics. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 844. https://doi.org/10.1186/s12864-022-09042-1

32. Mutayoba B.K., Michael Hoelscher, Heinrich N., Joloba M.L., Lyamuya E., Kilale A.M., Range N.S., Ngowi B.J., Ntinginya N.E., Mfaume S.M., Wilfred A., Doulla B., Lyimo J., Kisonga R., Kingalu A., Kabahita J.M., Guido O., Kabugo J., Adam I., Luutu M.., Namaganda M.M., Namutebi J., Kasule G.W., Nakato H., Byabajungu H., Lutaaya P., Musisi K., Oola D., Mboowa G., Pletschette M. Phylogenetic lineages of tuberculosis isolates and their association with patient demographics in Tanzania // BMC Genomics. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 561. https://doi.org/10.1186/s12864-022-08791-3

19. Coscolla M., Gagneux S. Consequences of genomic diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Semin Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 431- 444. https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.012

20. Coscolla M., Gagneux S., Menardo F., Loiseau C., Ruiz-Rodriguez P., Borrell S., Otchere I.D., Asante-Poku A., Asare P., Sánchez-Busó L., Gehre F., Sanoussi C.N., Antonio M., Affolabi D., Fyfe J., Beckert P., Niemann S., Alabi A.S., Grobusch M.P., Kobbe R., Parkhill J., Beisel C., Fenner L., Böttger E.C., Meehan C.J., Harris S.R., de Jong B.C., Yeboah-Manu D., Brites D. Phylogenomics of *Mycobacterium africanum* reveals a new lineage and a complex evolutionary history. *Microb. Genom.*, vol. 7, no. 2, pp. 000477. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000477

21. de Jong B.C., Antonio M., Gagneux S. *Mycobacterium africanum*-review of an important cause of human tuberculosis in West Africa. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2010, vol. 4, no. 9, pp. e744. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000744

22. Dheda K., Gumbo T., Maartens G., Dooley K.E., McNerney R., Murray M., Furin J., Nardell E.A., London L., Lessem E., Theron G., van Helden P., Niemann S., Merker M., Dowdy D., Van Rie A., Siu G.K., Pasipanodya J.G., Rodrigues C., Clark T.G., Sirgel F.A., Esmail A., Lin H.H., Atre S.R., Schaaf H.S., Chang K.C., Lange C., Nahid P., Udwadia Z.F., Horsburgh C.R. Jr., Churchyard G.J., Menzies D., Hesseling A.C., Nuermberger E., McIlleron H., Fennelly K.P., Goemaere E., Jaramillo E., Low M., Jara C.M., Padayatchi N., Warren R.M. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. S2213-2600, no. 17, pp. 30079-30086. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30079-6

23. Dymova M.A., Kinsht V.N., Cherednichenko A.G., Khrapov E.A., Svistelnik A.V., Filipenko M.L. Highest prevalence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype isolates in patients newly diagnosed with tuberculosis in the Novosibirsk oblast, Russian Federation. *J. Med. Microbiol.*, 2011, vol. 60, no. 7, pp. 1003-1009. https://doi.org/10.1099/jmm.0.027995-0

24. Freschi L., Vargas R. Jr., Husain A., Kamal S.M.M., Skrahina A., Tahseen S., Ismail N., Barbova A., Niemann S., Cirillo D.M., Dean A.S., Zignol M., Farhat M.R. Population structure, biogeography and transmissibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 6099. https://doi.org/10.1038/s41467-021-26248-1

25. Gupta R.S. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus mycobacterium into an emended genus mycobacterium and four novel genera. *Front Microbiol.*, 2018, no. 9, pp. 67. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00067

26. Intemann C.D., Thye T., Niemann S., Browne E.N., Amanua Chinbuah M., Enimil A., Gyapong J., Osei I., Owusu-Dabo E., Helm S., Rüsch-Gerdes S., Horstmann R.D., Meyer C.G. Autophagy gene variant IRGM -261T contributes to protection from tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* but not by *M. africanum* strains. *PLoS Pathog.*, 2009, vol. 5, no. 9, pp. e1000577. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000577

27. Jones R.C., Harris L.G., Morgan S., Ruddy M.C., Perry M., Williams R., Humphrey T., Temple M., Davies A.P. Phylogenetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains in Wales by use of core genome multilocus sequence typing to analyze whole-genome sequencing data. *J. Clin Microbiol.*, 2019, vol. 57, no. 6, pp. e02025-18. https://doi.org/10.1128/JCM.02025-18

28. Ma R., Farrell D., Gonzalez G., Browne J.A., Nakajima C., Suzuki Y. The TbD1 Locus mediates a hypoxia-induced copper response in *Mycobacterium bovis*. *Front Microbiol.*, 2022, no. 13, pp. 817952. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.817952

29. Mokrousov I., Shitikov E., Skiba Y., Kolchenko S., Chernyaeva E., Vyazovaya A. Emerging peak on the phylogeographic landscape of *Mycobacterium tuberculosis* in West Asia: Definitely smoke, likely fire Mol. *Phylogenet. Evol.*, 2017, vol. 116, pp. 202-212. https://doi.org/10.1016/j.ympev.2017.09.002

30. Morales-Arce A.Y., Sabin S.J., Stone A.C., Jensen J.D. The population genomics of within-host *Mycobacterium tuberculosis. Heredity (Edinb)*, 2021, vol. 126, no. 1, pp. 1-9. https://doi.org/10.1038/s41437-020-00377-7

31. Morey-León G., Andrade-Molina D., Fernández-Cadena J.C., Berná L. Comparative genomics of drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *BMC Genomics*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 844. https://doi.org/10.1186/s12864-022-09042-1

32. Mutayoba B.K., Michael Hoelscher, Heinrich N., Joloba M.L., Lyamuya E., Kilale A.M., Range N.S., Ngowi B.J., Ntinginya N.E., Mfaume S.M., Wilfred A., Doulla B., Lyimo J., Kisonga R., Kingalu A., Kabahita J.M., Guido O., Kabugo J., Adam I., Luutu M.., Namaganda M.M., Namutebi J., Kasule G.W., Nakato H., Byabajungu H., Lutaaya P., Musisi K., Oola D., Mboowa G., Pletschette M. Phylogenetic lineages of tuberculosis isolates and their association with patient demographics in Tanzania. *BMC Genomics*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 561. https://doi.org/10.1186/s12864-022-08791-3

33. Netikul T., Thawornwattana Y., Mahasirimongkol S., Yanai H., Maung H.M.W., Chongsuvivatwong V., Palittapongarnpim P. Whole-genome single nucleotide variant phylogenetic analysis of Mycobacterium tuberculosis Lineage 1 in endemic regions of Asia and Africa // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1565. https://doi.org/10.1038/s41598-022-05524-0

34. Ngabonziza J.C.S., Loiseau C., Marceau M., Jouet A., Menardo F., Tzfadia O., Antoine R., Niyigena E.B., Mulders W., Fissette K., Diels M., Gaudin C., Duthoy S., Ssengooba W., André E., Kaswa M.K., Habimana Y.M., Brites D., Affolabi D., Mazarati J.B., de Jong B.C., Rigouts L., Gagneux S., Meehan C.J., Supply P. A sister lineage of the Mycobacterium tuberculosis complex discovered in the African Great Lakes region // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 2917. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16626-6

35. Portevin D., Gagneux S., Comas I., Young D. Human macrophage responses to clinical isolates from the Mycobacterium tuberculosis complex discriminate between ancient and modern lineages // PLoS Pathog. – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. e1001307. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001307

36. Roetzer A., Diel R., Kohl T.A., Rückert C., Nübel U., Blom J., Wirth T., Jaenicke S., Schuback S., Rüsch-Gerdes S., Supply P., Kalinowski J., Niemann S. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a Mycobacterium tuberculosis outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. e1001387. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001387

37. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I., Bespyatykh J., Ischenko D., Ilina E., Govorun V. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of Mycobacterium tuberculosis // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 9227. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10018-5

38. Shuaib Y.A., Utpatel C., Kohl T.A., Barilar I., Diricks M., Ashraf N., Wieler L.H., Kerubo G., Mesfin E.A., Diallo A.B., Al-Hajoj S., Ndung'u P., Fitzgibbon M.M., Vaziri F., Sintchenko V., Martinez E., Viegas S.O., Zhou Y., Azmy A., Al-Amry K., Godreuil S., Varma-Basil M., Narang A., Ali S., Beckert P., Dreyer V., Kabwe M., Bates M., Hoelscher M., Rachow A., Gori A.., Tekwu E.M., Sidze L.K., Jean-Paul A.A., Beng V.P., Ntoumi F., Frank M., Diallo A.G., Mboup S., Tessema B., Beyene D., Khan S.N., Diel R., Supply P., Maurer F.P., Hoffmann H., Niemann S., Merker M. Origin and Global Expansion of Mycobacterium tuberculosis Complex Lineage 3 // Genes (Basel) – 2022. – Vol.13, № 6. – P. 990. https://doi.org/10.3390/genes13060990

39. Stucki D., Brites D., Jeljeli L., Coscolla M., Liu Q., Trauner A., Fenner L., Rutaihwa L., Borrell S., Luo T., Gao Q., Kato-Maeda M., Ballif M., Egger M., Macedo R., Mardassi H., Moreno M., Tudo Vilanova G., Fyfe J., Globan M., Thomas J., Jamieson F., Guthrie J.L., Asante-Poku A., Yeboah-Manu D., Wampande E., Ssengooba W., Joloba M., Henry Boom W., Basu I., Bower J., Saraiva M., Vaconcellos S.E.G., Suffys P., Koch A., Wilkinson R., Gail-Bekker L., Malla B., Ley S.D., Beck H.P., de Jong B.C., Toit K., Sanchez-Padilla E., Bonnet M., Gil-Brusola A., Frank M., Penlap Beng V.N., Eisenach K., Alani I., Wangui Ndung'u P., Revathi G., Gehre F., Akter S., Ntoumi F., Stewart-Isherwood L., Ntinginya N.E., Rachow A., Hoelscher M., Cirillo D.M., Skenders G., Hoffner S., Bakonyte D., Stakenas P., Diel R., Crudu V., Moldovan O., Al-Hajoj S., Otero L., Barletta F., Jane Carter E., Diero L., Supply P., Comas I, Niemann S, Gagneux S. Mycobacterium tuberculosis lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages // Nat Genet. –2016. – 48, № 12. – P.1535-1543. https://doi.org/10.1038/ng.3704

40. Thawornwattana Y., Mahasirimongkol S., Yanai H., Maung H.M.W., Cui Z., Chongsuvivatwong V., Palittapongarnpim P. Revised nomenclature and SNP barcode for Mycobacterium tuberculosis lineage 2 // Microb Genom. – 2021. – Vol. 7, № 11. – P. 000697. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000697

41. Traore B., Diarra B., Dembele B.P., Somboro A.M., Hammond A.S., Siddiqui S., Maiga M., Kone B., Sarro Y.S., Washington J., Parta M., Coulibaly N., M'baye O., Diallo S., Koita O., Tounkara A., Polis M.A. Molecular strain typing of Mycobacterium tuberculosis complex in Bamako, Mali // Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 7. – P. 911-916. https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0397

42. van Ingen J., Rahim Z., Mulder A., Boeree M.J., Simeone R., Brosch R., van Soolingen D. Characterization of Mycobacterium orygis as M. tuberculosis complex subspecies // Emerging Infectious Diseases. – 2012. – Vol.18, № 4. – P. 653–655. https://doi.org/10.3201/eid1804.110888

43. Vasconcellos S.E., Huard R.C., Niemann S., Kremer K., Santos A.R., Suffys P.N., Ho J.L. Distinct genotypic profiles of the two major clades of Mycobacterium africanum // BMC Infectious Diseases. – 2010. – № 10. – P. 80. https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-80

44. Yimer S.A., Namouchi A., Zegeye E.D., Holm-Hansen C., Norheim G., Abebe M., Aseffa A., Tønjum T. Deciphering the recent phylogenetic expansion of the originally deeply rooted Mycobacterium tuberculosis lineage 7 // BMC Evol Biol. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P.146. https://doi.org/10.1186/s12862-016-0715-z

33. Netikul T., Thawornwattana Y., Mahasirimongkol S., Yanai H., Maung H.M.W., Chongsuvivatwong V., Palittapongarnpim P. Whole-genome single nucleotide variant phylogenetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* lineage 1 in endemic regions of Asia and Africa. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 1565. https://doi.org/10.1038/s41598-022-05524-0

34. Ngabonziza J.C.S., Loiseau C., Marceau M., Jouet A., Menardo F., Tzfadia O., Antoine R., Niyigena E.B., Mulders W., Fissette K., Diels M., Gaudin C., Duthoy S., Ssengooba W., André E., Kaswa M.K., Habimana Y.M., Brites D., Affolabi D., Mazarati J.B., de Jong B.C., Rigouts L., Gagneux S., Meehan C.J., Supply P. A sister lineage of the *Mycobacterium tuberculosis* complex discovered in the African Great Lakes region. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 2917. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16626-6

35. Portevin D., Gagneux S., Comas I., Young D. Human macrophage responses to clinical isolates from the *Mycobacterium tuberculosis* complex discriminate between ancient and modern lineages. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. e1001307. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001307

36. Roetzer A., Diel R., Kohl T.A., Rückert C., Nübel U., Blom J., Wirth T., Jaenicke S., Schuback S., Rüsch-Gerdes S., Supply P., Kalinowski J., Niemann S. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study. *PLos Med.*, 2013, vol. 10, no. 2, pp. e1001387. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001387

37. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I., Bespyatykh J., Ischenko D., Ilina E., Govorun V. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis. Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 9227. https://doi.org/10.1038/s41598-017-10018-5

38. Shuaib Y.A., Utpatel C., Kohl T.A., Barilar I., Diricks M., Ashraf N., Wieler L.H., Kerubo G., Mesfin E.A., Diallo A.B., Al-Hajoj S., Ndung'u P., Fitzgibbon M.M., Vaziri F., Sintchenko V., Martinez E., Viegas S.O., Zhou Y., Azmy A., Al-Amry K., Godreuil S., Varma-Basil M., Narang A., Ali S., Beckert P., Dreyer V., Kabwe M., Bates M., Hoelscher M., Rachow A., Gori A.., Tekwu E.M., Sidze L.K., Jean-Paul A.A., Beng V.P., Ntoumi F., Frank M., Diallo A.G., Mboup S., Tessema B., Beyene D., Khan S.N., Diel R., Supply P., Maurer F.P., Hoffmann H., Niemann S., Merker M. Origin and global expansion of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Lineage 3. *Genes (Basel)*, 2022, vol. 13, no. 6, pp. 990. https://doi.org/10.3390/genes13060990

39. Stucki D., Brites D., Jeljeli L., Coscolla M., Liu Q., Trauner A., Fenner L., Rutaihwa L., Borrell S., Luo T., Gao Q., Kato-Maeda M., Ballif M., Egger M., Macedo R., Mardassi H., Moreno M., Tudo Vilanova G., Fyfe J., Globan M., Thomas J., Jamieson F., Guthrie J.L., Asante-Poku A., Yeboah-Manu D., Wampande E., Ssengooba W., Joloba M., Henry Boom W., Basu I., Bower J., Saraiva M., Vaconcellos S.E.G., Suffys P., Koch A., Wilkinson R., Gail-Bekker L., Malla B., Ley S.D., Beck H.P., de Jong B.C., Toit K., Sanchez-Padilla E., Bonnet M., Gil-Brusola A., Frank M., Penlap Beng V.N., Eisenach K., Alani I., Wangui Ndung'u P., Revathi G., Gehre F., Akter S., Ntoumi F., Stewart-Isherwood L., Ntinginya N.E., Rachow A., Hoelscher M., Cirillo D.M., Skenders G., Hoffner S., Bakonyte D., Stakenas P., Diel R., Crudu V., Moldovan O., Al-Hajoj S., Otero L., Barletta F., Jane Carter E., Diero L., Supply P., Comas I, Niemann S, Gagneux S. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages. *Nat. Genet.*, 2016, 48, no. 12, pp. 1535-1543. https://doi.org/10.1038/ng.3704

40. Thawornwattana Y., Mahasirimongkol S., Yanai H., Maung H.M.W., Cui Z., Chongsuvivatwong V., Palittapongarnpim P. Revised nomenclature and SNP barcode for *Mycobacterium tuberculosis* lineage 2. *Microb. Genom.*, 2021, vol. 7, no. 11, pp. 000697. https://doi.org/10.1099/mgen.0.000697

41. Traore B., Diarra B., Dembele B.P., Somboro A.M., Hammond A.S., Siddiqui S., Maiga M., Kone B., Sarro Y.S., Washington J., Parta M., Coulibaly N., M'baye O., Diallo S., Koita O., Tounkara A., Polis M.A. Molecular strain typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Bamako, Mali. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 7, pp. 911-916. https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0397

42. van Ingen J., Rahim Z., Mulder A., Boeree M.J., Simeone R., Brosch R., van Soolingen D. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 653–655. https://doi.org/10.3201/eid1804.110888

43. Vasconcellos S.E., Huard R.C., Niemann S., Kremer K., Santos A.R., Suffys P.N., Ho J.L. Distinct genotypic profiles of the two major clades of *Mycobacterium africanum*. *BMC Infectious Diseases*, 2010, no. 10, pp. 80. https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-80

44. Yimer S.A., Namouchi A., Zegeye E.D., Holm-Hansen C., Norheim G., Abebe M., Aseffa A., Tønjum T. Deciphering the recent phylogenetic expansion of the originally deeply rooted *Mycobacterium tuberculosis* lineage 7. *BMC Evol. Biol.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 146. https://doi.org/10.1186/s12862-016-0715-z

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
Тел.: + 7 (3842) 52-10-18

Тхоренко Борис Александрович
Инженер-исследователь кафедры молекулярной и клеточной биологии
E-mail: tba2008@mail.ru

Мейер Алина Викторовна
Доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии
E-mail: shapo-alina@yandex.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна
Заведующая кафедрой фтизиатрии
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Лавряшина Мария Борисовна
Заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии
E-mail: Lmb2001@mail.ru

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Тел.: + 7 (846) 374-91-00

Лямин Артем Викторович
Директор научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий
E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
Russian Ministry of Health
22A Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650056
Phone: + 7 (3842) 52-10-18

Boris A. Tkhorenko
Engineer and Researcher of Molecular and Cellular Biology Department
Email:tba2008@mail.ru

Alina V. Meyer
Associate Professor of Molecular and Cellular Biology Department
Email: shapo-alina@yandex.ru

Tatiana V. Pyanzova
Head of Phthisiology Department
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Mariya B. Lavryashina
Head of Molecular and Cellular Biology Department
Email: Lmb2001@mail.ru

Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya St., Samara, Russia, 443099
Phone: + 7 (846) 374-91-00

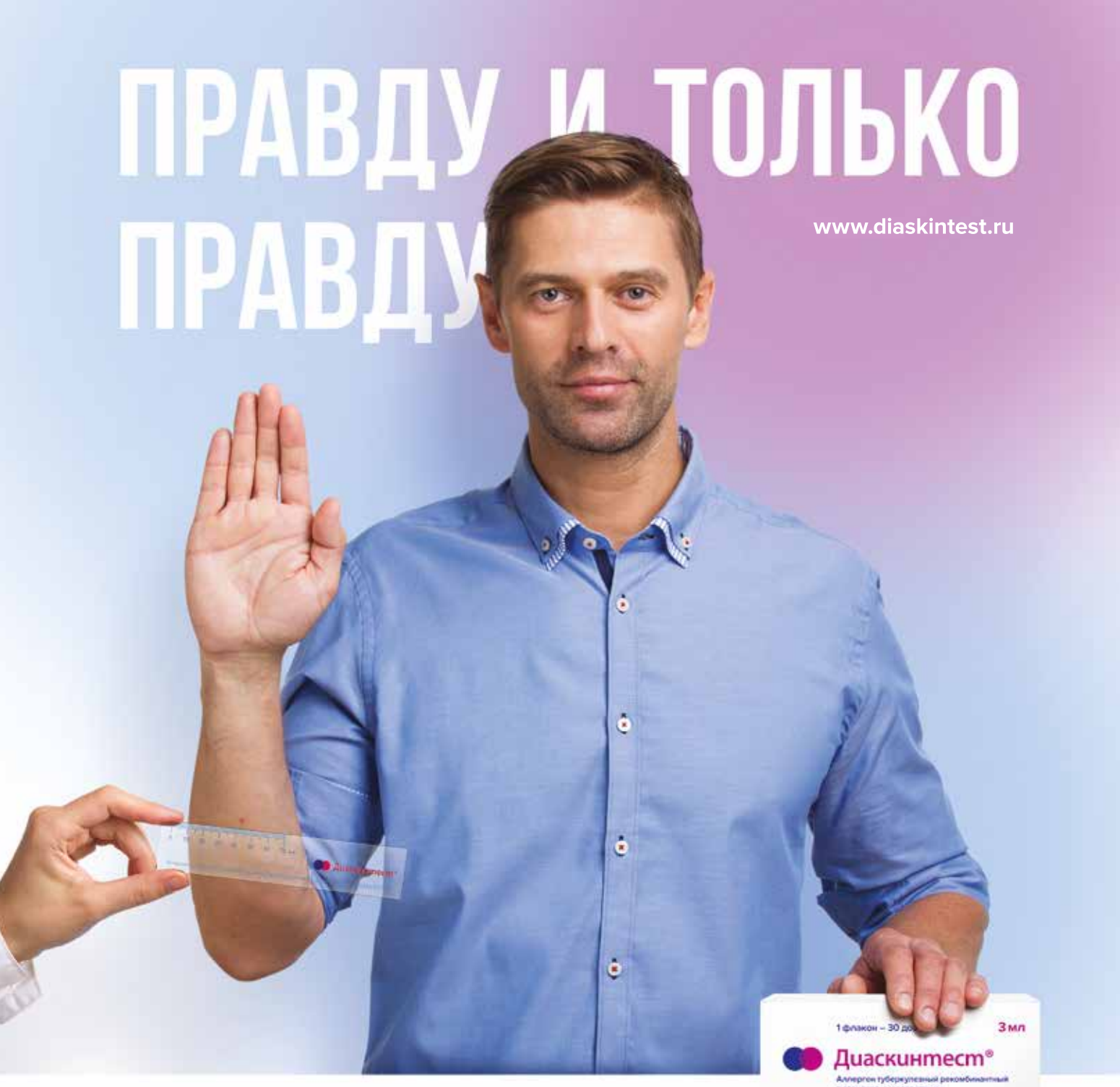
Artem V. Lyamin
Director of Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies
Email: a.v.lyamin@samsmu.ru

Поступила 13.04.2024

Submitted as of 13.04.2024

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