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

6

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

ТиграТест®ТВ

24 определения

Тест на высвобождение интерферона гамма in vitro для определения в крови Т–лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса Mycobacterium tuberculosis, методом IGRA ELISPOT

Характеристики метода IGRA ELISPOT

- Высокая чувствительность и специфичность[1]
- Вакцинация БЦЖ не влияет на результат[1]
- Результат метода ELISPOT мало зависит от уровня иммуносупрессии, в том числе при ВИЧ-инфекции[2]
- Рекомендован при наличии противопоказаний для проведения кожных проб[3]

1 Лабораторный тест отечественного производства полного цикла методом IGRA ELISPOT для диагностики туберкулеза[1]

1. Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «ТиграТест®ТВ».
2. Huo, Z., & Peng, L. BMC Infectious Diseases. 2016;16(1) [Хуо З. и Пенг Л. Британский медицинский журнал. Инфекционные болезни. 2016;16(1):350].
3. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации/ В. А. Аксенова, О. Д. Баронова, Л. А. Барышникова, А. В. Казаков, Н. И. Клевно. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2024.

Тест предназначен для профессионального применения медицинскими работниками.
Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «ТиграТест® ТВ».
РУ № РЗН 2024/22462 от 22 апреля 2024 года.

Generium Pharmaceuticals

Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, +7 (49243) 72-5-14
e-mail: QAMD@generium.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 102

6

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

ОВСЯННКИНА 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
Миланский университет, Италия
Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

СКРЯГИНА Елена Михайловна
Консультант Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу, г. Минск, Республика 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

6

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
University of Milan, Italy
Queen Mary University of London, UK

Elena M. SKRYAGINA
Consultant of the World Health Organization (WHO) on tuberculosis,
Minsk, Republic of 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, № 6, 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
А.В. Акинфиев
E-mail: expo@mzit.org

Типография: ООО «ГРАН ПРИ»
152900, Ярославская область, г. Рыбинск, ул. Орджоникидзе, д. 57
Подписано в печать: 05 декабря 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. 6, 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
A.V. Akinfiev
Email: expo@mzit.org

Printed by OOO GRAN PRI
57 Ordzhonikidze St., Rybinsk, Yaroslavl Region, 152900
Signed to print: December 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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Академик М.И. Перельман. 100 лет со дня рождения
В.Д. Паршин, И.А. Васильева 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году
Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская, Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Николенко 20

Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулезной инфекции
М.А. Владимирский, М.Б. Лапенкова, А.А. Ёлов, В.А. Аксёнова, М.А. Плеханова, С.В. Смердин, П.Н. Руткевич 32

Факторы риска летального исхода у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину по данным федерального регистра лиц, больных туберкулезом
И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов, В.С. Бурыхин, В.Г. Кудрина, Н.Д. Урушадзе 40

Роль кальдесмона CaD, интегрина αV, тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в молекулярных механизмах развития туберкулеза легких
А.Ю. Маркелова, Д.О. Леонтьева, Е.С. Миронова, Т.С. Зубарева, Ю.С. Крылова, П.К. Яблонский 48

Применение ноотропных лекарственных средств для снижения токсических реакций у крыс на комплекс противотуберкулезных препаратов
Г.Н. Можокина, А.Г. Самойлова, С.Г. Язерян, В.А. Полозкова, М.И. Трещалин, Э.Р. Переверзева 57

In vitro исследование элюционных характеристик антивирусных препаратов, погруженных в костный цемент
Е.О. Перецманас, А.А. Артюхов, И.А. Герасимов, В.С. Зубиков, Т.Е. Тюлькова, Я.А. Рукин 66

Укороченные режимы химиотерапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью МБТ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков
Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, Е.А. Крушинская, М.А. Багиров 74

Эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и вирусным гепатитом С
А.В. Кукурика, А.Б. Перегудова, Л.Е. Паролина, Т.В. Пьянзова, Е.О. Брюхачева, О.В. Сердюк 82

Особенности микробиоты нижних отделов респираторного тракта у пациентов с различными формами туберкулеза легких по данным исследования микробных маркеров
Т.В. Умпелева, О.В. Быстрова, А.С. Цвиренко, А.В. Савельев, А.В. Баженов, Е.И. Кильдюшева, Г.Е. Премыслева, С.Н. Скорняков, Д.В. Вахрушева 90

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара
Н.Д. Урушадзе, Н.Ю. Пшеничная, Л.Е. Паролина, И.А. Лизинфельд, И.А. Васильева . . . 98

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

Academician M.I. Perelman. The 100th Anniversary
V.D. Parshin, I.A. Vasilyeva 8

ORIGINAL ARTICLES

Specific Manifestations of Tuberculosis Infection in Different Age Groups in Children and Adolescents according to Results of Screening with 2 Intradermal Tests (with Tuberculin and Tuberculous Recombinant Allergen (CFP10-ESAT6)) in Moscow in 2023 . . . . . .
L.V. Slogotskaya, E.M. Bogorodskaya, L.F. Shamuratova, T.A. Sevostyanova, D.A. Kudlay, N.Yu. Nikolenko 20

Immunobiological Methods for Monitoring Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents and Analysis of Tuberculosis Infection Reactivation
M.A. Vladimirskiy, M.B. Lapenkova, A.A. Elov, V.A. Aksenova, M.A. Plekhanova, S.V. Smerdin, P.N. Rutkevich 32

Lethal Risk Factors in Patients with Rifampicin Resistant Tuberculosis according to Federal Register of Tuberculosis Cases
I.A. Vasilyeva, V.V. Testov, S.A. Sterlikov, V.S. Burykhin, V.G. Kudrina, N.D. Urushadze 40

The Role of Caldesmon CaD, Integrin αV, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases TIMP-1 in Molecular Mechanisms of Pulmonary Tuberculosis Development
A.Yu. Markelova, D.O. Leontieva, E.S. Mironova, T.S. Zubareva, Yu.S. Krylova, P.K. Yablonskiy 48

The Use of Nootropic Drugs to Reduce Toxic Reactions in Rats to a Combination of Anti-Tuberculosis Drugs
G.N. Mozhokina, A.G. Samoylova, S.G. Yazeryan, V.A. Polozkova, M.I. Treschalin, E.R. Pereverzeva 57

In vitro Study of Elution Characteristics of Antiviral Drugs Immersed in Bone Cement
E.O. Peretsmanas, A.A. Artyukhov, I.A. Gerasimov, V.S. Zubikov, T.E. Tyulkova, Ya.A. Rukin 66

Short-Course Chemotherapy Regimens for Treatment of Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in Combination with Surgery in Older Children and Adolescents
E.S. Ovsyankina, L.V. Panova, E.A. Krushinskaya, M.A. Bagirov 74

Effectiveness and Safety of New Chemotherapy Regimens in Patients with HIV-associated MDR TB and Viral Hepatitis C
A.V. Kukurika, A.B. Peregudova, L.E. Parolina, T.V. Pyanzova, E.O. Bryukhacheva, O.V. Serdyuk 82

Specific Microbiota of the Lower Respiratory Tract in Patients with Various Forms of Pulmonary Tuberculosis according to Microbial Marker Testing Data
T.V. Umpeleva, O.V. Bystrova, A.S. Tsvirenko, A.V. Saveliev, A.V. Bazhenov, E.I. Kildyusheva, G.E. Premysleva, S.N. Skornyakov, D.V. Vakhrusheva 90

The Novel Coronavirus Infection of COVID-19 in HIV Positive Patients and Predictors of an Unfavorable Outcome in In-Patient Settings
N.D. Urushadze, N.Yu. Pshenichnaya, L.E. Parolina, I.A. Lizinfeld, I.A. Vasilyeva 98

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Уникальный случай излечения больного распространенным двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с расширением спектра лекарственной устойчивости до широкой, после 18 лет безуспешного лечения

О.Г. Комиссарова, А.М. Тихонов, В.А. Шорохова, О.В. Ловачева, Н.А. Черных, Р.Ю. Абдуллаев ***108***

ОБЗОР

Современный взгляд на патофизиологию кашля

А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, Е.С. Овсянников, С.Н. Фейгельман ***118***

Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы у больных туберкулезом: обзор эпидемиологических исследований

Н.В. Турсунова, Н.В. Ставицкая, С.В. Смердин, М.А. Плеханова, М.В. Вершинина, А.А. Гордеев ***128***

TABLE OF CONTENTS

CLINICAL OBSERVATIONS

A Unique Case of Cure of the Patient with Disseminated Bilateral Fibrous Cavernous Pulmonary Tuberculosis with Extensive Drug Resistance after 18 Years of Treatment Failures

O.G. Komissarova, A.M. Tikhonov, V.A. Shorokhova, O.V. Lovacheva, N.A. Chernykh, R.Yu. Abdullaev ***108***

REVIEW

A Modern View of Cough Pathophysiology

A.V. Budnevskiy, S.N. Avdeev, E.S. Ovsyannikov, S.N. Feygelman ***118***

Diabetes Mellitus and Thyroid Dysfunction in Tuberculosis Patients: Review of Epidemiological Studies

N.V. Tursunova, N.V. Stavitskaya, S.V. Smerdin, M.A. Plekhanova, M.V. Vershinina, A.A. Gordeev ***128***

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 6, 2024

© ПАРШИН В.Д., ВАСИЛЬЕВА И.А., 2024

УДК 61:617-089
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-8-19

Академик М.И. Перельман. 100 лет со дня рождения

В.Д. ПАРШИН, И.А. ВАСИЛЬЕВА

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

Для цитирования: Паршин В.Д., Васильева И.А. Академик М.И. Перельман. 100 лет со дня рождения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 8–19. http://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2024-102-6-8-19

Academician M.I. Perelman. The 100th Anniversary

V.D. PARSHIN, I.A. VASILYEVA

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

For citation: Parshin V.D., Vasilyeva I.A. Academician M.I. Perelman. The 100th Anniversary. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 8–19. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-8-19

«Человек выживает,
если он умеет трудиться...»

К. Симонов

Истории современной торакальной хирургии не более века. Но у нее был трудный, извилистый и в то же время насыщенный путь, прошедший от отрицания возможности операций на грудной клетке (из-за так называемой проблемы пневмоторакса, когда при сохраненном самостоятельном дыхании пациент мог погибнуть во время операции) до современных высокотехнологичных вмешательств, трансплантации легких и комплекса сердце-легкие.

Достижения отечественных торакальных хирургов высоко оценивались на разных уровнях, в том числе присуждением Государственных и Ленинских премий. В разные годы награды получили ряд ученых-хирургов: Джанелидзе Ю.Ю., Вишневский А.А., Куприянов П.А., Григорьев М.С., Колесов А. П., Углов Ф.Г., Линберг Б.Э., Колесников И.С., Соколов С.М., Антелава Н.В., Амосов Н.М., Петровский Б.В., Богуш Л.К., Стручков В.И. В 1974 году их ряды пополнил и Перельман М.И., которому присудили Государственную премию СССР.

Имя академика Михаила Израйлевича Перельмана (рис. 1) вписано в историю мировой торакальной хирургии золотыми буквами. А заложенный им огромный потенциал позволил ученикам (В.Д. Паршину и В.А. Порханову) продолжить направление в трахеобронхиальной хирургии и, в свою очередь, в 2018 году получить уже Государственную премию РФ в области науки и технологий «за научное обоснование и внедрение в клиническую практику новой концепции снижения заболеваемости и смертности у пациентов со стенотическими заболеваниями трахеи».

* * *

Михаил Израйлевич Перельман родился в Минске 20 декабря 1924 года в семье известного хирурга, преподавателя, заведующего кафедрой хирургии Израиля Моисеевича Перельмана. Михаил от родителей унаследовал уникальную трудоспособность и культуру, присущую интеллигентному сословию, но проявлял и спортивные задатки – в школе был чемпионом по боксу и французской борьбе.

Окончание средней школы и поступление в медицинский институт совпали с началом Великой Отечественной войны. Из-за близорукости Михаил Израйлевич не был призван в армию. Хорошее образование, широкая эрудиция, а также ситуация на фронте в начале 1941 года позволили ему сдать вступительные экзамены, а затем экстерном экзамены за 1-й курс. Таким образом он сразу поступил на второй курс Северо-Осетинского мединститута. Из-за обстановки на фронте ему пришлось сменить несколько медицинских институтов в разных тыловых регионах страны, последним был Ярославский мединститут, где Перельман получил диплом врача. Затем он проходил обучение в ординатуре, совмещая его с работой в качестве ординатора в госпитальной клинике и эвакогоспитале.

* * *

Свою самостоятельную хирургическую деятельность М.И. Перельман начал на практике после 4 курса. Совместно с врачом-стоматологом он сделал несколько десятков операций на брюшной полости. Чтобы восполнить дефицит теоретических знаний,

Михаил Израйлевич работал ассистентом сначала на кафедре нормальной анатомии, затем на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии. Преподавательскую деятельность Перельман сочетал с хирургической работой в городских больницах, а во время практики студентов – и в сельских стационарах. Об этом он подробно написал в своей книге-автобиографии «Гражданин доктор». Во время своей преподавательской, хирургической деятельности, а позднее и при работе над кандидатской диссертацией он всегда находил поддержку у своего отца-хирурга.

Исследовательская работа Михаила Израйлевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинические и анатомические материалы к операции Лериша на бедренной артерии» была успешно защищена в 1947 году в Первом Московском медицинском институте.

Готовя кандидатскую диссертацию, Перельман обратил внимание на сообщения об успешных операциях при врожденных пороках сердца. Тогда у него возникла мысль о лечении пациентов с незаращенным боталловым протоком. Инициативу одобрил В.В. Кованов и согласовал алгоритм исследовательской доклинической работы. Первую успешную операцию перевязки боталлова протока у ребенка М.И. Перельман выполнил в 1949 году. Всего в то время он произвел 5 таких вмешательств и первую пациентку демонстрировал на заседании хирургического общества в Москве.

В дальнейшем по инициативе академика Л.А. Бокерия М.И. Перельману была присуждена медаль «За основополагающие работы в области торакальной хирургии, включая первые в нашей стране операции на сердце», а также самая дорогая, по его словам, награда – Премия им. академика А.Н. Бакулева.

Работая по совместительству хирургом в Ярославле, Михаил Израйлевич много оперировал, включая вызовы по санавиации в небольшие районные больницы. Тогда же возникла потребность в нейрохирургии, особенно после черепно-мозговой травмы. Пройдя непродолжительное обучение нейрохирургии в Ленинградском нейрохирургическом институте им. А.Л. Поленова, Перельман стал штатным нейрохирургом и даже какое-то время заведовал небольшим межобластным нейрохирургическим отделением.

В плане научной работы в то время М.И. Перельман подготовил к апробации 3 докторские диссертации – хирургия боталлова протока, ваготомия в хирургии язвенной болезни желудка и хирургия рака головки поджелудочной железы. По разным причинам эти диссертации защищены не были. Более того, в начале 50-х годов во время так называемого «дела врачей» был арестован консультант предполагаемой докторской диссертации А.А. Бусалов. Михаилу Израйлевичу пришлось уехать в Рыбинск, где он проработал много лет, став главным хирургом города. Там же по совместительству оперировал

Рис. 1. *Михаил Израйлевич Перельман*
Fig. 1. *Mikhail I. Perelman*

в тюремной больнице МВД и в межобластном туберкулезном диспансере для инвалидов Великой Отечественной войны.

Основы фтизиохирургии М.И. Перельман постиг по работам Н.Г. Стойко и присутствуя на операциях Л.К. Богуша в Москве. Михаил Израйлевич часто приезжал в Москву, посещал заседания хирургического общества. В то время у него сложились добрые отношения с В.В. Кованов, при его поддержке Перельман переехал в столицу и поступил на работу в Первый Московский медицинский институт на кафедру топографической анатомии и оперативной хирургии в качестве ассистента. Преподавание студентам, доступ к современной профессиональной литературе открыли новые возможности в научной работе.

Работая в университете, Михаил Израйлевич остро ощущал потребность в интенсивной хирургической деятельности, и по удачному стечению обстоятельств такая возможность у него появилась. Сначала он начал много оперировать в больнице «Захарьино», затем в качестве доцента на кафедре туберкулеза ЦИУВ, которую тогда возглавлял известный фтизиатр А.Е. Рабухин. Спустя многие годы, став главным фтизиатром нашей страны, Перельман с благодарностью вспоминал те годы, когда он смог овладеть тонкостями

фтизиатрии и фтизиохирургии. Именно в тот период накопился большой опыт хирургического лечения больных легочным туберкулезом, который в дальнейшем был реализован в докторской диссертации.

Работая в ЦИУВ, М.И. Перельман познакомился с Е.Н. Мешалкиным, который возглавлял кафедру торакальной хирургии этого института, и Михаил Израйлевич по совместительству стал работать и у него на кафедре.

В 1961 году в структуре Академии наук СССР был создан институт экспериментальной биологии и медицины в Новосибирске, директором которого был назначен Е.Н. Мешалкин. На его предложение переехать в Новосибирск и возглавить отделение хирургии малого круга кровообращения Михаил Израйлевич сразу же согласился. Престиж Академии наук, талантливый руководитель учреждения и широкие перспективы были основными факторами такого решения. Анестезиологом там был Владимир Зельман, который спустя много лет возглавил анестезиологическую службу Южно-Калифорнийского университета США. В дальнейшем В. Зельман часто приезжал в Россию, помогал многим специалистам пройти эффективную стажировку в США, в том числе и В.Д. Паршину, одному из авторов этих строк. В. Зельман был избран в действительные почетные иностранные члены Российской академии наук. Сегодня он продолжает педагогическую деятельность в г. Лос-Анджелесе.

В Новосибирске М.И. Перельман начал первые операции на трахеобронхиальном дереве, внедрял новые хирургические доступы, которые в стране были новыми и неизученными. Много раз Михаил Израйлевич рассказывал об операциях по аутотрансплантации легких при лечении бронхиальной астмы, которые виртуозно выполнял Мешалкин – его Перельман считал виртуозным хирургом. Общение с опытными кардиохирургами позволило усовершенствовать хирургическую технику при операциях на крупных сосудах и сердце.

Работая в Новосибирске, М.И. Перельман продолжил подготовку докторской диссертации по лечению туберкулеза легких – пятой, по его утверждению. Защита докторской диссертации состоялась в 1961 году в Томском медицинском институте. Одним из оппонентов был известный хирург Н.М. Амосов, который лично выступил на заседании совета и дал высокую оценку работе. В последующие годы на основе результатов исследований была издана монография «Резекция легких при туберкулезе», которая длительное время была настольной книгой для фтизиохирургов.

* * *

В 1963 году вступил в строй корпус Института клинической и экспериментальной хирургии МЗ РФ (НИИЭ и КХ МЗ РФ) в Москве, который возглавлял министр здравоохранения СССР академик Б.В. Петровский. Он смог собрать в своем учреждении многих ведущих хирургов. По его приглашению Михаил Израйлевич вновь переехал в Москву и возглавил отделение хирургии легких и средостения.

Столь необычное название отделения связано с субъективным фактором. В то время в институте в должности заместителя директора работал Э.Н. Ванцян, который специализировался в хирургии пищевода. Чтобы предотвратить назревающий конфликт интересов, Михаил Израйлевич предложил заняться хирургией легких, трахеи и средостения, а «пищевод отдать» Эдуарду Никитичу. В дальнейшем по этому образу выстроили организацию и другие медицинские учреждения страны. Абдоминальные хирурги стали выполнять операции на пищеводе, а торакальная хирургия практически утратила данный раздел. Это привело к сужению спектра больных, получавших лечение в отделениях торакальной хирургии. В мировой практике хирургия пищевода относится к грудной хирургии. Сегодня ситуация меняется, и пищеводная хирургия все чаще входит в сферу интересов торакальной хирургии.

За короткий период времени Б.В. Петровский сделал новый институт одним из ведущих в области разноплановой хирургии, по-доброму конкурировавший с другими учреждениями с многолетней историей. Министр здравоохранения СССР Б.В. Петровский понимал, что недостаточно построить здания и оснастить их оборудованием, определяющую роль играют команды специалистов. Многие отделения НИИЭ и КХ МЗ РФ возглавили «нестоличные» хирурги, в их числе М.И. Перельман.

Михаил Израйлевич всегда высоко оценивал Б.В. Петровского как личность, профессионала и организатора здравоохранения. В то время была создана сеть 1000-коечных многопрофильных областных и республиканских больниц, построена вертикаль управления, была реализована концепция специализации в хирургии. Перельман неоднократно подчеркивал, что еще до конца не понято, еще не оценено то, что сделал для государства Б.В. Петровский, и должно пройти еще время, чтобы пришло понимание построенной системы, которая сегодня, к сожалению, претерпела значительные изменения.

Период работы в НИИЭ и КХ МЗ РФ, который затем был переименован в ВНЦХ, позже РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, был самым плодотворным периодом жизни Михаила Израйлевича (рис. 2). Борис Васильевич смог создать уникальную атмосферу для научных исследований и быстрого их внедрения в клиническую практику.

Отделение хирургии легких и средостения М.И. Перельман возглавлял в течение 18 лет. Научно-клиническая работа одновременно осуществлялась по нескольким направлениям.

Основным была реконструктивная хирургия трахеи и бронхов. Результаты исследований были

Рис. 2. *а – фото академика Бориса Васильевича Петровского; б – Петровский Б.В и Перельман М.И. перед операцией*

Fig. 2. *a – Academician Boris Petrovsky; b – B.V. Petrovsky and M.I. Perelman before the operation*

реализованы в 12 докторских и 22 кандидатских диссертациях. Были выполнены первые в нашей стране варианты операций на трахее, различные бронхиальные анастомозы. Таким образом в те годы сформировались три школы трахеальной хирургии – московская, ленинградская и киевская.

Вторым направлением научно-клинической работы была торакальная онкология. Она охватывала рак легкого, опухоли средостения, грудной стенки. Исследования касались не только непосредственно хирургии, но и проводились в области диагностики, анестезиологии, лучевой терапии (совместно с Институтом рентгенорадиологии). Время доказало правильность данного мультидисциплинарного подхода в движении вперед для хирургической науки.

Третье направление – применение новых средств в торакальной хирургии: лазерное излучение, низкочастотный ультразвук, криогенная техника, операции в условиях гипербарической оксигенации, микрохирургические технологии и др. Параллельно появлялся интерес и к другим исследованиям – хирургии врожденных пороков легких, заболеваниям и повреждениям грудного лимфатического протока, лечению эмпиемы плевры, повторным операциям на легких.

Одним из основных принципов руководства научным исследованием Михаил Израйлевич считал, что ничего не надо запрещать, если это не граничит с криминалом. Вреда от запрета будет больше, чем от попытки реализации предложения. Эту позицию всегда соблюдали и ученики, последователи академика М.И. Перельмана – профессора Ю.В. Бирюков, Л.М. Гудовский и чл.-корр. РАН В.Д. Паршин. В разные периоды времени они руководили созданным Михаил Израйлевичем отделением хирургии легких и средостения. В настоящее время Центр хирургии им. академика Б.В. Петровского возглавляет К.В. Котенко, а отделение – д.м.н. Б.В. Базаров.

В 60-70-е годы стали понятными преимущества многопрофильных стационаров. В ВНЦХ создался коллектив единомышленников из хирургов разных специальностей – кардиохирурги, абдоминальные, микрохирурги и др. Среди них было и отделение хирургии легких и средостения. Благодаря авторитету и высокой коммуникабельности Михаила Израйлевича выполнялись совместные операции, часть из которых были или крайне редкими, или вовсе проводились впервые. Например, это относится к симультанным вмешательствам – удаление опухоли сердца и лобэктомии легкого по поводу мешотчатых бронхоэктазов (совместно с кардиохирургом профессором Ю.В. Таричко).

Для становления трансплантационных программ в нашей стране были использованы результаты многочисленных исследований и зарубежных стажировок.

Мечтой М.И. Перельмана было проведение трансплантации легких – и он принял участие в операции совместно с чл.-корр. РАМН Ю.Н. Левашевым в Санкт-Петербурге.

Относительно замещения больших дефектов трахеи после ее резекции Перельманом проводились многочисленные исследования с применением различных материалов (например, силиконовые трансплантаты с лавсановыми манжетками по типу протеза Невилла, что было результатом докторской диссертации профессора Ч.М. Джафарова). Выполненная значительно позже В.Д. Паршиным и Н.О. Милановым трансплантация реваскуляризированного тиреотрахеального комплекса была горячо поддержана академиком М.И. Перельманом. Он считал, что это принципиально новый подход в проблеме трансплантации трахеи, и что ее широкое применение будет зависеть от прогресса иммуносупрессивной терапии.

Рис. 3. *Фото заведующих отделением хирургии легких и средостения Института Б.В. Петровского (2007 г.). Справа налево – М.И. Перельман, Л.М. Гудовский, Ю.В. Бирюков, В.Д. Паршин*

Fig. 3. *Photo of Heads of Lung and Mediastinal Surgery Department, B.V. Petrovsky Institute (2007). From right to left – M.I. Perelman, L.M. Gudovskiy, Y.V. Biryukov, V.D. Parshin*

* * *

Профессиональная жизнь академика М.И. Перельмана была связана со многими медицинскими учреждениями страны, но он неоднократно публично говорил, что РНЦХ им. академика Б.В. Петровского – его родной дом, благодаря которому он многого достиг. Работая в этих стенах, он стал членом-корреспондентом РАМН, получил многие награды и премии, включая Государственную премию СССР в 1974 году за разработку операций на трахее и бронхах. Дело академика Перельмана продолжили его последователи, и каждый внес свой вклад в созданные им научно-клинические направления.

В конце 1981 года Михаил Израйлевич возглавил кафедру туберкулеза Первого Московского медицинского института. Позже он стал директором института фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Работу на кафедре М.И. Перельман сочетал с хирургической деятельностью. Благодаря ему обучение на кафедре туберкулеза качественно изменилось, была усовершенствована материально-техническая база, лекции стали интересными и информативными. Все студенты отмечали удивительную способность Перельмана читать лекции и различные доклады, его выступления собирали полный зал слушателей на несколько часов, затем обсуждение переходило в неформальную обстановку, где за чашкой чая обсуждались серьезные проблемы.

Перельман много внимания уделял работе со студенческими кружками, и один из самых востребованных появился на кафедре туберкулеза. На заседания кружка приходили ординаторы различных институтов и клиник, научные сотрудники, ассистенты и доценты. Студенты активно участвовали в научных исследованиях в экспериментальной хирургии в патолого-анатомическом театре и при экспериментах на животных. Ряд исследований носили фундаментальный характер.

Студентам и молодым хирургам Перельман не только преподавал основы торакальной хирургии и фтизиатрии, он был настоящим наставником, который делился ценными жизненными советами. Ирина Владимировна Богадельникова в статье, посвященной М.И. Перельману, приводит высказывания академика, который пророчески предвидел ситуацию в отечественном здравоохранении в 90-е годы. Обращаясь к молодым хирургам, он говорил: «Не гоняйся за деньгами, учись и работай, и тогда наступит время, когда деньги будут гоняться за тобой».

* * *

Став директором института фтизиопульмонологии, Михаил Израйлевич не оставлял консультативную и хирургическую работы. Он считал принципиальным лично проводить осмотр и беседовать с пациентом, не удовлетворяясь изучением документов и результатов обследования. Тактику лечения подробно обсуждал с коллегами, не обращая внимания на их возраст и статус (рис. 4).

В наши дни набирают популярность заочные интернет-консультации. Но у них есть некоторые минусы – не всегда удается адекватно понять общее состояние больного, его отношение к предстоящей операции, а пациенту – оценить хирурга, достичь взаимопонимания и выработать доверие. Современ-

ные телекоммуникационные технологии не должны отдалять врача и пациента, а также его родственников друг от друга. Возможности интернета невероятно повысили образовательные возможности, что способствует быстрому внедрению новых технологий в хирургическую практику, однако они не смогут заменить очное общение опытного хирурга с его молодыми коллегами.

* * *

Основы врачебной работы Михаилу Израйлевичу заложил его отец, который не только показывал хирургические мануальные приемы, но и уделял внимание поведению и общению во врачебной среде, с медсестрами и младшим медицинским персоналом, а также с больными и их родственниками.

Полученными наставлениями Михаил Израйлевич руководствовался в работе всю свою жизнь. Так, он никогда не допускал крика в медицинском учреждении, в операционной. Вполне было достаточно немного повышенного тона и «перельмановского» взгляда прищуренных глаз из-под очков.

Хирургическая техника Михаила Израйлевича была безукоризненной, бескровной, начиная с кожного разреза до основного этапа и ушивания раны, и этот опыт он настойчиво прививал своим ученикам. Сегодня работу хирургов невольно можно сравнивать с «перельмановской» школой.

Перельман никогда не спешил, несмотря на его многогранную загруженность. Интересы пациентов всегда были на первом месте. Неудивительно, что он мог приехать поздно вечером и осмотреть оперированного пациента или человека, которому предстояло хирургическое вмешательство.

Михаил Израйлевич считал, что многие проблемы рождаются из-за неправильного общения с пациентом и его родственниками, и эта установка стала одним из признаков «школы Перельмана» у его учеников и последователей. Он всегда общался очень аккуратно, вежливо, при этом твердо отстаивая свои принципиальные позиции.

В одном из интервью Михаила Израйлевича спросили о преемственности у медиков, на что он ответил: «В советское время семейные династии особенно ценили у шахтеров, сталеваров и в других подобных отраслях народного хозяйства. Это было почетно. А вот быть потомственным врачом считалось не так хорошо. Чаще этому давали отрицательную оценку и называли семейственностью...» (Из статьи И.В. Богадельниковой «Михаил Израйлевич Перельман – такой нужный всем человек», 2013 г.).

Он подчеркивал, что у детей медицинских работников часто формируется глубокое уважение к труду врача, к работе в медицине. Михаил Израйлевич всегда уважал и поддерживал врачебные династии.

* * *

Преемственность между поколениями – отличие русской хирургической школы. Михаил Израйлевич это прекрасно понимал и всю свою жизнь обучал студентов, ординаторов, молодых и зрелых хирургов. Его безукоризненные лекции, свободное демократичное общение производили неизгладимое впечатление, которое оставалось на всю жизнь у всех, кому довелось узнать Перельмана.

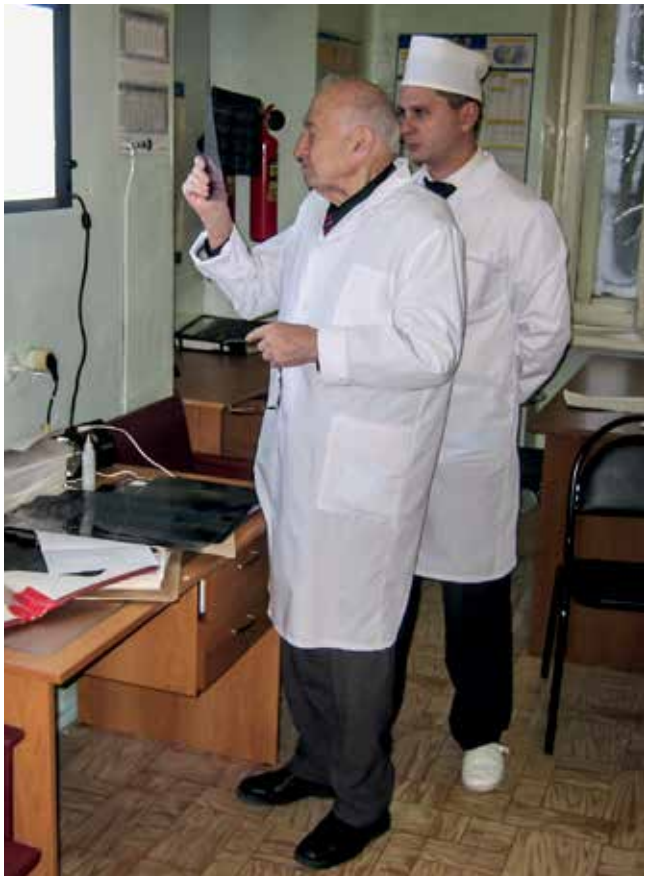


Рис. 4. *Разбор рентгенологического обследования пациента академиком М.И. Перельманом и М.В. Синицыным*

Fig. 4. *Academician M.I. Perelman and M.V. Sinitsyn are studying the X-ray of the patient*

Научная работа в институте с приходом академика Перельмана значительно оживилась и привлекла молодых хирургов. Этот период совпал с трудными 90-ми годами, когда, с одной стороны, врачебное сообщество было вдохновлено свободным общением с иностранными коллегами, возможностью посещать зарубежные клиники и привозить новые технологии, с другой стороны, начались деструктивные процессы в экономике, производстве, нарушилась вертикаль управления многих областей здравоохранения. Авторитет академика М.И. Перельмана, его ежедневная работа с руководителями государства позволили сохранить в России систему оказания помощи больным туберкулезом. Он неоднократно подчеркивал, что здравоохранение по своей сути является системой, сохраняющей государство, – и сохраняющей не только людей, но и безопасную среду.

Перельман неоднократно доказательно предупреждал высшее руководство об опасности некоторых

принимаемых решений. Например, это относилось к бездумным закупкам иностранных противотуберкулезных препаратов, что могло привести к закрытию отечественных фармакологических предприятий. В том числе по инициативе Михаила Израйлевича была создана экспертная группа, в которую вошли представители Минздрава, ВОЗ, Минюста. Они могли обращаться к Правительству со своими замечаниями и предложениями, а также корректировать различные программы, прежде всего, с международным участием. Многих тактических ошибок удалось избежать, хотя эта работа порой была трудной, а принципиальные моменты на заседаниях ВОЗ приходилось отстаивать.

Особенно бурные обсуждения шли относительно роли фтизиохирургии, вплоть до попыток ее полного отрицания. Удалось отстоять российскую систему, и сегодня многие ее положения копируются зарубежными специалистами и выдаются за свои.

Михаил Израйлевич отличался поразительной способностью предвидеть развитие ситуаций и принимать точные решения, которые минимизировали потери в масштабах нашей страны. Сегодня, когда мы вынуждены жить в условиях различных санкций, эта политика как никогда особенно понятна и важна.

Большое значение Михаил Израйлевич придавал медицинским общественным организациям, считая, что именно они должны определять стратегическое направление в своих областях здравоохранения. В 1999 году по инициативе М.И. Перельмана произошло объединение и преобразование существовавших тогда Научно-медицинской ассоциации фтизиатров и Всесоюзного общества фтизиатров в Российское общество фтизиатров (РОФ). РОФ активно работает и в настоящее время, регулярно проводятся съезды, конгрессы и конференции, в работе которых принимают участие представители Правительства РФ, Государственной думы, ВОЗ, что позволяет представителям врачебного сообщества к ним напрямую обратиться, а резолюции съезда всегда содержат конкретные предложения по решению острых проблем фтизиатрии.

Академиком Б.В. Петровским была создана экспертная комиссия по хирургии Академии наук СССР и Министерства здравоохранения. Ее пульмонологическую секцию возглавлял М.И. Перельман. На заседания комиссии съезжались известные хирурги различных специальностей со всей страны. Обсуждались важные вопросы с руководителями здравоохранения. Это также помогало укреплять связи. Там В.Д. Паршин впервые познакомился с будущим академиком В.А. Порхановым, на протяжении многих лет их связывают не только профессиональная деятельность, но и дружеские отношения.

Рис. 5. *Б.В. Петровский и члены Пульмонологической секции Проблемной комиссии по хирургии Академии медицинских наук и Министерства здравоохранения*

Fig. 5. *B.V. Petrovsky and members of Pulmonology Section of Surgery Problem Commission, Academy of Medical Sciences and Ministry of Health*

Рис. 6. *Дискуссия продолжается после заседания Общества торакальных хирургов Москвы и Московской области в неформальной обстановке (2011 г.). Слева направо – М.И. Перельман, М.И. Давыдов, В.Д. Паршин, А.А. Вишневский*

Fig. 6. *The discussion continues after the meeting of the Society of Thoracic Surgeons of Moscow and Moscow Region (2011). From left to right – M.I. Perelman, M.I. Davydov, V.D. Parshin, A.A. Vishnevskiy*

К торакальной секции Б.В. Петровский относился с особым вниманием и всегда присутствовал на ее заседаниях (рис. 5).

Длительное время М.И. Перельман возглавлял пульмонологическую секцию Российского общества хирургов. Ежемесячные заседания в аудитории «старого здания» РНЦХ вызывали большой интерес. Часто на них сообщали о первых операциях, которые затем внедрялись в сеть практического здравоохранения. В секции принимали участие не только торакальные хирурги, но и анестезиологи, кардиохирурги, специалисты абдоминальной хирургии. После заседания обсуждение не заканчивалось (рис. 6). Преемником этой Пульмонологической секции стало Общество торакальных хирургов Москвы и Московской области, на его заседаниях до сих пор сохраняются традиции, заложенные академиком М.И. Перельманом.

В 1980 году Михаил Израйлевич был избран членом-корреспондентом АМН, в 1986 году – действительным членом АМН СССР по специальности «Хирургия». Михаил Израйлевич среди членов Академии пользовался заслуженным уважением. Он много раз выступал на заседаниях Бюро и профильных комиссий. Его порядочность ни у кого не вызывала сомнения, и он неоднократно был председателем счетной комиссии на очередных выборах Академии.

* * *

Научно-практический вклад академика Михаила Израйлевича Перельмана в отечественную хирургию и фтизиатрию огромен, что признается всеми спустя многие годы. Его авторитет прошел испытание временем. О Перельмане можно говорить не часами, а сутками, и объем данной публикации не позволяет даже кратко перечислить совершенные им инновации. Наиболее значимые из них признаны во всем мире: первые операции на сердце в СССР при врожденном пороке (при незаращенном боталловом протоке); хирургическое лечение туберкулеза легких и плевры; операции на трахее и крупных бронхах, в том числе в условиях гипербарической оксигенации; новые оперативные доступы при операциях на грудной клетке (контрлатеральный, трансперикардиальный, правосторонний задний к противоположному бронху, трансперикариальный к левой легочной артерии, парастернальный к культе левого главного бронха после пневмонэктомии).

Перельман быстро внедрял и усовершенствовал появляющиеся новые технические возможности и инструменты. За ним был приоритет в применении механического шва легочных сосудов, низкочастотного ультразвука для профилактики и лечения эмпиемы плевры, разработке игольно-струйного инжектора, аутотрансфузии крови, удалении медиастинально-интравертебральных опухолей, хирургии хилореи. Новым и обнадеживающим в то время был предложенный способ склерозирующей терапии мембранозной стенки трахеи при экспираторном стенозе 3-4 степени. Предложенный им способ щадящего локального прецизионного удаления новообразований из легких был опубликован в американском журнале и назван «Perelman operation». У нас в стране его чаще называют «прецизионное удаление по Перельману». Метод получил усовершенствование – стали применять различные варианты лазера и электрохирургического воздействия. В настоящее время метод продолжает использоваться как в нашей стране, так и за рубежом.

Рис. 7. *Празднование Дня медицинского работника на даче Н.С. Королевой в Барвихе. Тост говорит Михаил Израйлевич*

Fig. 7. *Celebrating Medical Worker Day at the dacha of N.S. Koroleva in Barvikha. The toast is given by Mikhail Izrailevich.*

* * *

Практически с начала работы в клинике Б.В. Петровского (с 1964 года) М.И. Перельман стал консультантом 4-го Главного медицинского Управления, позднее – клиники Управделами Президента. На этой внештатной должности он оставался дольше всех в данной системе, пролечив большое количество известных людей, среди которых и бывший Президент РФ Б.Н. Ельцин.

Неизменным помощником Перельмана был заведующий торакальным отделением А.С. Зыков. Михаил Израйлевич по понятным причинам не мог многое рассказывать о работе в 4-м Управлении. Однако он неоднократно подчеркивал, что академиком Е.И. Чазовым была построена уникальная система оказания помощи ограниченному контингенту пациентов, начиная от диспансерного наблюдения и профилактических осмотров до сложных оперативных вмешательств с феноменальными результатами.

М.И. Перельман говорил, что проводимые консилиумы с привлечением ведущих специалистов различных областей медицины позволяли не только разработать оптимальный вариант лечения – они оказались бесценными в плане образования, повышения общей эрудиции участников. С его слов, это позволило ему разбираться в основных вопросах не только смежных специальностей, но и других, казалось бы, далеких для торакального хирурга и онколога. В период перестройки, когда происходили изменения в экономике и здравоохранении, когда прекратила свое существование система диспансеризации, Михаил Израйлевич приводил в пример работу 4-го Управления, говоря, что следует не разрушать то, что имеем, а нужно взять за пример систему оказания помощи ограниченному контингенту больных и по возможности применить ее для всего населения.

Михаил Израйлевич горячо переживал деструктивные изменения в здравоохранении, происходившие в 90-е годы. Он очень сдержанно, а порой и негативно относился к стандартизации в медицине: «Стандарты нужны врачам, которые не хотят или не умеют лечить больного».

И.В. Богадельникова в своей статье о М.И. Перельмане приводит его высказывания по этому поводу: «Еще раз повторюсь, лечить необходимо не заболевание и синдромы, а больных людей! И поскольку все эти люди разные, одинаково лечить их нельзя: нужен индивидуальный, персональный подход!». «Трудно спорить с академиками!» – нередко говорили коллеги, пытавшиеся дискутировать с Михаилом Израйлевичем по данному вопросу. «И главное, не нужно этого делать!» – обычно с сочувствующей улыбкой отвечал им Михаил Израйлевич.

Жизнь Михаила Израйлевича – это яркий пример постулата «кто хорошо работает, тот умеет хорошо отдыхать». Он всегда был душой компании, организовывал многие неформальные мероприятия,

которые сплачивали коллективы и где обсуждались в том числе научные направления, а порой и решались кадровые вопросы. Много лет в День медицинского работника на даче Н.С. Королевой (по существу даче генерального конструктора С.П. Королева) собирались многие известные и неизвестные ученые, торакальные хирурги и не только (рис. 7). Приезжали ученики из всех республик Союза. Там мы могли видеть М.И. Перельмана не как строгого учителя, ученого, академика, но и как обычного человека.

* * *

Перед каждым хирургом с возрастом оказывается трудное решение – прекращение хирургической деятельности, которая требует больших физических и психологических усилий. Далеко не всегда врачи добровольно оставляют операционный стол, за которым простояли десятки лет, и от подобного необоснованного упорства прежде всего страдают пациенты. Михаил Израйлевич перестал оперировать по собственной инициативе в 2010 году (за 3 года до кончины). В это же время он оставил административную должность директора НИИ фтизиопульмонологии, передав ее молодому, энергичному д.м.н. Сергею Викторовичу Смердину, которого он хорошо знал и на первых порах активно ему помогал.

В настоящее время директором НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний является д. м. н., профессор Ирина Анатольевна Васильева, которая в студенческие годы посещала кружок Перельмана и посвятила свою жизнь фтизиатрии. Ныне она является главным внештатным специалистом Минздрава России по фтизиатрии, каким в свое время был Михаил Израйлевич. Успехи отечественной службы борьбы с туберкулезом, высоко оцененные ВОЗ, связаны со школой Михаила Израйлевича и его последователями.

Завершив активную хирургическую деятельность, М.И. Перельман сконцентрировался на педагогической и научной работе на кафедре, где оставался заведующим до конца жизни. Много внимания продолжал уделять работе студенческого кружка (рис. 8).

В 1999 году Михаил Израйлевич стал главным редактором журнала «Проблемы туберкулеза», который ведет свою историю с 1923 года (рис. 9). Перельман неоднократно подчеркивал, что это один из старейших медицинских журналов, который никогда не переставал издаваться, даже в годы Великой

Рис. 9. *Заседание редколлегии журнала «Туберкулез и болезни легких», 2010 г. Слева направо стоят (1-й ряд) – В.Д. Паршин, В.А. Стаханов. Слева направо стоят (2-й ряд) – С.Е. Борисов, Г.П. Постникова, В.И. Литвинов, В.А. Аксенова, Ю.Б. Бердникова, О.В. Демихова, Е.С. Овсянкина. Слева направо сидят – В.Я. Сагалович, О.В. Ловачева, М.И. Перельман, В.В. Ерохин, И.В. Богадельникова*

Fig. 9. *Meeting of the Editorial Board of Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. From left to right standing (1st row) – V.D. Parshin, V.A. Stakhanov. From left to right standing (2nd row) – S.E. Borisov, G.P. Postnikova, V.I. Litvinov, V.A. Aksenova, Yu.B. Berdnikova, O.V. Demikhova, E.S. Ovsyankina. From left to right sitting – V.Ya. Sagalovich, O.V. Lovacheva, M.I. Perelman, V.V. Erokhin, I.V. Bogadelnikova*

Из всех наук, из всех искусств,
Из всех работ, известных людям,
Где б разум, воля, все пять чувств
Слились в единый прочный узел,
Нет выше, проще и сложнее,
Нет человечней и умнее,
Работы нет живей другой,
Чем ХИРУРГИИ, нам родной.

Автор – хирург из Горького
(Нижнего Новгорода), 1948

Рис. 8. *Михаил Израйлевич Перельман на кафедре фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова*
Fig. 8. *Mikhail I. Perelman at Phthisiopulmonology Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Отечественной войны – менялись только названия. С приходом Михаила Израйлевича журнал стал называться «Проблемы туберкулеза и болезни легких», выходил ежемесячно, в нем печаталось много статей по торакальной хирургии и фтизиохирургии. С 2009 года журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких», в 2015 году главным редактором стала д. м. н., профессор Васильева И.А., ныне директор НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний.

* * *

Одним из знаменательных событий в жизни академика М.И. Перельмана было избрание его почетным членом Международного общества хирургов (МОХ) в 1997 году на 37 Конгрессе МОХ в Акапулько. Сообщение было воспринято с одобрением всеми участниками конгресса и, когда Михаил Израйлевич вошел в зал, все участники приветствовали его стоя – это лучшее свидетельство мирового уважения к врачу и его деятельности.

Академик М.И. Перельман был избран почетным профессором 19 научных отечественных и зарубежных научных обществ, являлся членом редколлегий ряда журналов, в том числе зарубежных. Им издано 26 печатных изданий – учебников, атласов, монографий на различные темы по хирургии и фтизиатрии, руководств, а также художественно-публицистических изданий. В периодических изданиях он опубликовал 570 статей на различные темы.

Деятельность М.И. Перельмана высоко оценена: Государственная премия СССР (1974) – за разработку и внедрение в клиническую практику хирургических операций на трахее и бронхах; Премия Министерства здравоохранения СССР (1976) – за работы по торакальной онкологии; Премия им. А.Н. Бакулева АМН СССР (1977) – за «Атлас грудной хирургии», Т. 1-2 под ред. Б.В. Петровского, 1974; Премия им. Н.И. Пирогова АМН СССР (1979) – за монографию «Трахеобронхиальная хирургия», 1978; Премия Министерства высшего и среднего специального образования (1979) – за разработку криогенной технологии в эндоскопической хирургии; Премия Совета министров СССР (1986) – за разработку и внедрение способов заготовки и переливания собственной крови пациентов; Премия им. С.И. Спасокукоцкого АМН СССР (1991) – за монографию «Разрывы бронхов», 1989; Премия Совета министров СССР (1991) – за разработку, внедрение в практику и серийное производство игольно-струйных инъекторов для внутрилегочного введения лекарственных средств; Премия им. А.И. Герцена Академии творчества (1994) за выдающийся вклад в развитие торакальной хирургии; Государственная премия Российской Федерации (1997) – за разработку и внедрение концепции лечения сочетанной травмы груди и ее осложнений; Золотая медаль Петровского (1999) – за вклад в хирургию; Национальная премия лучшим врачам России – «Призвание» (2003); Премия лучшим врачам России «За верность профессии» – «Призвание» (2005); Премия им. академика А. Н. Бакулева (2003) за основополагающие работы в области торакальной хирургии, включая первые в стране операции

на сердце; Международная премия Андрея Первозванного «За Веру и Верность» (2007); Премия им. академика А.Г. Хоменко за Национальное руководство по фтизиатрии (2010). М.И. Перельман имел государственные награды: Орден «Знак Почета»; Орден «За заслуги перед Отечеством» (рис. 10); Орден Николая Пирогова (2005); Орден Святой Анны (Императорский двор) (2012); 5 медалей.

Михаил Израйлевич умер «на бегу». Прочитав лекцию студентам, поступил в Кунцевскую больницу и через несколько дней скончался. Его скоропостижная смерть поразила всех. Было очень трудно сразу принять, что его, активного и целеустремленного, уже нет рядом. «Большое видится на расстоянии» – и сегодня мы осознаем, насколько его не хватает, сколько он мог бы еще сделать, скольких ошибок в медицине и образовании мы могли бы избежать.

Похоронен академик М.И. Перельман на Новодевичьем кладбище недалеко от Бориса Васильевича Петровского – своего учителя, наставника и руководителя. Хочется, чтобы память об этих великих людях, блестящих хирургах, организаторах здравоохранения, педагогах бережно сохранилась навсегда.

Рис. 10. *Вручение Президентом РФ В.В. Путиным Ордена «За заслуги перед Отечеством» М.И. Перельману*

Fig. 10. *V.V. Putin, President of the Russian Federation, presenting the Order 'For Merit to the Fatherland' to M.I. Perelman*

В публикации использованы материалы из книги М.И. Перельмана «Гражданин доктор», 2009 г., статьи И.В. Богадельниковой «Михаил Израйлевич Перельман – такой нужный всем человек», 2013 г. и личных архивов авторов.
The publication is based on materials from M.I. Perelman's book 'Citizen Doctor', 2021, from I.V. Bogadelnikova's article 'Mikhail I. Perelman – a man everyone badly needs', 2013, and from the authors' personal archive.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. + 7 (495) 681-11-66

Паршин Владимир Дмитриевич
Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, лауреат Государственной премии РФ, руководитель Центра торакальной хирургии, заведующий кафедрой торакальной хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
E-mail: vdparshin@yandex.ru

Васильева Ирина Анатольевна
Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России
E-mail: vasil39@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: + 7 (495) 681-11-66

Vladimir D. Parshin
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Laureate of the State Prize of the Russian Federation, Head of Thoracic Surgery Center, Head of Thoracic Surgery Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: vdparshin@yandex.ru

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, N.I. Pirogov Russian Research Institute Medical University (Pirogov University), Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru

Поступила 02.10.2024

Submitted as of 02.10.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 6, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30

Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году

Л.В. СЛОГОЦКАЯ[1,2], Е.М. БОГОРОДСКАЯ[2], Л.Ф. ШАМУРАТОВА[1], Т.А. СЕВОСТЬЯНОВА[1,2], Д.А. КУДЛАЙ[3,4,5], Н.Ю. НИКОЛЕНКО [1]

[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

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

[4] ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, РФ

[5] ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности массового скрининга на туберкулезную инфекцию детей и подростков в г. Москве, определение инфицированности и заболеваемости в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Скрининг проводился в 2023 г. Применяли два разных варианта обследования в соответствии с возрастом: всем детям в возрасте от 0 до 7 лет проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (с препаратом Диаскинтест или АТР); а детям и подросткам 8-17 лет – только проба с АТР. Пробой Манту были обследованы 729972 ребенка **в возрасте 0-7 лет.** Положительные реакции пробы отмечены у 488706 (66,9%) из них, что объясняется высоким процентом поствакцинальной аллергии в этом возрасте. При подозрении на наличие туберкулезной инфекции проводилась проба с АТР – у 21552 чел. (4,4% от всех туберкулин-положительных лиц). При этом положительные реакции отмечены у 201 человека (0,9%). Среди них выявляемость туберкулеза составила 7,5% (15 больных), посттуберкулезных изменений (процессов в фазе кальцинации) – 8,5% (17 человек), с возрастом доля положительных реакций на пробу с АТР нарастала. **Детям 8-17 лет** скрининг проводился только с помощью пробы с АТР. Было обследовано 1170461 человек – положительные реакции отмечены у 0,2%. Выявляемость туберкулеза среди них составила 1,6% (30 чел.), а процессов в фазе кальцинации, свидетельствующих о спонтанном излечении – 3,7%. Отмечается увеличение доли положительных реакций с увеличением возраста детей, что соответствует увеличению заболеваемости легочным туберкулезом в этих возрастах. Анализ заболеваемости различными формами туберкулеза в Москве показал следующее. В возрасте до 7 лет преобладает туберкулез лимфатической системы, и это период с наибольшей заболеваемостью, затем в период до пубертатного возраста наступает период самой низкой заболеваемости, после чего начинают преобладать легочные формы туберкулеза, и в подростковом возрасте наступает подъем заболеваемости до максимальных цифр. Проведение вакцинации БЦЖ в период новорожденности привело к тому, что практически исчезла смертность от туберкулеза, такие формы, как милиарный туберкулез, менингит, но вакцинация и ревакцинация БЦЖ не смогли предотвратить легочные формы туберкулеза в подростковом возрасте. Приведены повозрастные показатели смертности в Москве в доантибактериальную эру, когда не проводилась вакцинация БЦЖ, и преобладающие формы туберкулеза в разных возрастах были причиной смерти.

Результаты. Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), который проводится детям 8-17 лет, более удобен как для медицинских работников, так и для пациентов, и экономически более выгоден. Однако перейти к нему при обследовании детей в возрастной группе до 7 лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию БЦЖ осуществляется при наличии отрицательной реакции на пробу Манту.

Ключевые слова: туберкулез, дети, Диаскинтест, CFP10-ESAT6, скрининг, возрастные особенности, формы туберкулеза.

Для цитирования: Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А., Кудлай Д.А, Николенко Н.Ю. Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2-х внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 20–30. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 102, No. 6, 2024

Specific Manifestations of Tuberculosis Infection in Different Age Groups in Children and Adolescents according to Results of Screening with 2 Intradermal Tests (with Tuberculin and Tuberculous Recombinant Allergen (CFP10-ESAT6)) in Moscow in 2023

L.V. SLOGOTSKAYA[1,2], E.M. BOGORODSKAYA[2], L.F. SHAMURATOVA[1], T.A. SEVOSTYANOVA[1,2], D.A. KUDLAY[3,4,5], N.YU. NIKOLENKO[1]

[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**

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

[4] **Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia**

[5] **Immunology Research Institute by Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow, determine infection rate and incidence in different age groups.

Subjects and Methods. Screening was performed in 2023. Two different screening methods were used in different ages: all children aged 0 to 7 years were given Mantoux test with 2 TU PPD-L, and if the reaction increased versus the previous year, a test with tuberculous recombinant allergen (Diaskintest or TRA) was performed additionally. Children and adolescents aged 8-17 years were given the TRA test only. Mantoux test was used in 729,972 children **from 0 to 7 years old.** Positive responses were observed in 488,706 (66.9%) of them, which was due to the high rate of post-vaccination allergies at that age. When tuberculosis infection was suspected, the TRA test was performed in 21,552 people. (4.4% of all tuberculin-positive individuals). At the same time, positive reactions were noted in 201 people (0.9%). Among them, tuberculosis was detected in 7.5% (15 patients), post-tuberculosis changes (the calcification phase of the disease) were detected in 8.5% (17 people), while the proportion of positive reactions to the TRA test increased. **Children of 8-17 years** old were screened with the TRA test only. 1,170,461 people were examined, positive reactions were noted in 0.2%. The detection rate of tuberculosis among them was 1.6% (30 people), and the rate of the calcification phase of the disease indicating spontaneous recovery was 3.7%. The proportion of positive reactions is growing as the age of children increases, which corresponds to the higher incidence of pulmonary tuberculosis at these ages. The analysis of the incidence of various forms of tuberculosis in Moscow revealed the following. At the age of up to 7 years, tuberculosis of the lymphatic system predominates and this is the period with the highest incidence of this form. Then in the period before puberty, the lowest incidence is observed. After that, pulmonary forms of tuberculosis begin to predominate, and in adolescence, the incidence rises to maximum rates. BCG vaccination in the neonatal period resulted in the near disappearance of tuberculosis mortality, and such forms as miliary tuberculosis and meningitis. However, BCG vaccination and revaccination could not prevent pulmonary forms of tuberculosis in adolescence. The article presents age-specific mortality rates in Moscow in the pre-antibacterial era, when BCG vaccination was not available and the predominant forms of tuberculosis at different ages were the cause of death.

Results: Obviously, a one-stage screening (TRA test) performed in children of 8-17 years old, is more convenient for both medical workers and patients, and it is more cost effective. However, it is currently impossible to switch to this test when examining children under 7 years, since children receive BCG revaccination if the response to Mantoux test is negative.

Key words: tuberculosis, children, Diaskintest, CFP10-ESAT6, screening, age characteristics, forms of tuberculosis.

For citation: Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu. Specific manifestations of tuberculosis infection in different age groups in children and adolescents according to results of screening with 2 intradermal tests (with tuberculin and tuberculous recombinant allergen (CFP10-ESAT6)) in Moscow in 2023. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 20–30. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30

Для корреспонденции:
Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:
Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Введение

Туберкулез (ТБ) остается заболеванием с самой высокой смертностью в мире среди инфекционных заболеваний. По оценкам, в 2021 г. выявлено 10,6 миллиона новых случаев туберкулеза, в том числе – 1,17 миллиона у детей. Из 1,59 миллионов смертей в 2021 г. 14% пришлось на детей в возрасте 0-14 лет [25]. В большинстве случаев смерть от туберкулеза у детей была установлена посмертно [13]. Около четверти мирового населения, включая почти 70 миллионов детей и подростков в возрасте до 15 лет, инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ) [10]. Основной причиной, из-за кото-

рой не выявляются все случаи заболевания у детей, является отсутствие стратегии систематического скрининга на туберкулез [23].

Без решения вопроса о диагностике и лечении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) не будет решена задача снижения заболеваемости туберкулезом во всех странах. Это важно для стимулирования разработок новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди тех, кто инфицирован МБТ [23].

Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе), при этом ее чувствительность сильно зависит от границы положительного результата (наибольшая – при папуле 5 мм и более [19]), тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулезной инфекции) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсибилизацией нетуберкулезными микобактериями [17].

Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии МБТ [8]. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG*, а также сравнительный анализ *M. tuberculosis H37Rv* и *M. bovis BCG* привели к идентификации зоны генома RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*, но отсутствующих во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве микобактерий внешней среды. Два из наиболее пригодных для использования в диагностических целях белка (ESAT6 и CFP10) кодируются именно в зоне генома RD1.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины ММА им И.М. Сеченова (Москва) разработан для внутрикожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный (ATP) – препарат Диаскинтест®. Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, продуцируемый *Echerichia coli BL21(DE3)/pCFP-ESAT* [3]. По результатам клинических исследований, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [4], аллерген туберкулезный рекомбинантный (препарат Диаскинтест®) был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения.* В 2022 г. ВОЗ выпустила «Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу» и «Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию» [21]. Из приведенных в них данных следует, что из всех кожных тестов, использующих специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10), наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает российский – на основе препарата Диаскинтест – 88,4% и 99,1%. При этом специфичность пробы Манту составляет всего 64,9%.

* Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855. «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

В 2022 г. в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных тестов IGRA с этими же антигенами (ESAT6 и CFP10), что и в новых кожных пробах, а также туберкулиновых проб Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Диаскинтест составила 91,18% (95% ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы ⩾5 мм); 89,66% (78,83-95,28) для QuantiFERON и 90,91% (79,95-96,16) для T-SPOT.TB [14].

В большинстве стран с недостаточными ресурсами тесты IGRA не используют в связи с высокой стоимостью. Таким образом, кожные пробы являются наиболее перспективными с точки зрения стоимости, доступности, простоты исполнения при реализации новой стратегии, направленной на диагностику латентной и активной туберкулезной инфекции. В связи с этим многие специалисты по ТБ высказались за разработку кожных проб, которые могли бы быть более точными для диагностики активного ТБ и ЛТИ [16]. В последние годы большое внимание уделяется вопросам различий в заболеваемости туберкулезом детей и подростков, патогенезу и особенностям клинического проявления заболевания в разных возрастных группах. Многие авторы обращают особое внимание на тот исторический период в начале XX столетия, когда был накоплен огромный материал патологоанатомических исследований. Это было возможно из-за высокой смертности детей от туберкулеза в добактериальную эру, когда еще отсутствовала вакцинация от туберкулеза, не были широко внедрены диагностические тесты для выявления заболевания [2, 5, 12].

За 100 лет во всем мире накоплен огромный опыт применения вакцины BCG у детей, которая продемонстрировала свою эффективность при применении сразу после рождения ребенка, позволяя предотвратить тяжелые диссеминированные формы и менингит, что резко снизило смертность в раннем детстве. При этом отмечена низкая эффективность ревакцинации, которая не защищает от инфицирования МБТ и от развития легочного туберкулеза в подростковом возрасте [1, 9, 11].

Цель исследования

Оценить эффективность массового скрининга на туберкулезную инфекцию детей и подростков в г. Москве, определение инфицированности МБТ и заболеваемости туберкулезом в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Дизайн – сплошное наблюдательное проспективное исследование. Скрининг туберкулезной инфекции проводился в 2023 г. в Москве в соответствии

с приказом Минздрава России № 124н1* и приказами Департамента здравоохранения города Москвы. Применяли два разных варианта обследования в соответствии с возрастом: всем детям в возрасте от 0 до 7 лет – проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат Диаскинтест); детям и подросткам 8-17 лет – только проба с АТР. После обследования лиц с положительной и сомнительной реакцией на пробу с препаратом Диаскинтест направляли к фтизиатру, где им проводили компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) и другие исследования для диагностики или исключения туберкулеза. Детей и подростков с установленным туберкулезом направляли на лечение в стационар, а при отсутствии локальных поражений туберкулезного характера наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН) с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и назначали превентивную химиотерапию. Лиц с впервые обнаруженными посттуберкулезными изменениями (ПТИ) с 2020 г. впервые стали наблюдать в VIБ ГДН согласно приказу Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 127н** (ранее – в IIIA ГДН), им также назначали превентивную химиотерапию.

Проанализирована эффективность подходов к скринингу по показателям выявляемости туберкулеза, ЛТИ, посттуберкулезных изменений. Сведения о заболеваемости туберкулезом населения в целом и дифференцированно (в группах риска) получены на основании официальной статистической отчетности (формы №№ 8, 33 ФСН).

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики. Для оценки отдельных показателей наряду с расчетом частоты (в %) определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

В 2023 году с помощью пробы Манту (табл. 1) были обследованы 729972 ребенка **в возрасте 0-7 лет** или 99,2% подлежащих обследованию. Положительные результаты пробы отмечены у 488706 (66,9%) из них, что объясняется высоким процентом поствакцинальной аллергии в этом возрасте. При подозрении на наличие туберкулезной инфекции (при нарастании кожной реакции на пробу Манту в сравнении с предыдущим обследованием или при появлении впервые положительной реакции) детям проводилась проба с АТР – в 2023 г. таких детей было 21552, что составило 4,4% от всех туберкулин-положительных лиц. Среди них положительные реакции отмечены у 201 человека (0,9%), сомнительные – у 82 (0,38%). Все дети с положительной и сомнительной реакцией на АТР прошли обследование с помощью КТ ОГК. Среди лиц с положительной реакцией выявляемость туберкулеза составила 7,5% (15 больных), посттуберкулезных изменений (наличие кальцинации) – 8,5% (17 человек).

В VIA группу диспансерного наблюдения взяты не только дети с положительной реакцией на пробу с АТР, но и с сомнительной или отрицательной реакцией, но при этом у них отмечено изменение реакции на пробу Манту – появление впервые положительной (вираж) или ее увеличение на 6 мм – они

* Приказ Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

** Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 N 127Н«Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н

Таблица 1. **Скрининг туберкулезной инфекции у детей 0-7 лет**

Table 1. **Screening for tuberculous infection in children of 0-7 years old**

Возраст	Обследовано п. Манту	Результаты пробы Манту				Дообследовано пробой с АТР		Результаты пробы с АТР			
		сомнит.		положит.		абс	%	сомнит.		положит.	
		абс	%	абс	%			абс	%	абс	%
до 1	5204	32	0,6	19	0,4	28	0,5	0	0,0	0	0,0
1	84440	7978	9,4	54381	64,4	2092	2,5	2	0,1	9	0,4
2	95040	9079	9,6	59537	62,6	2490	2,6	10	0,4	18	0,7
3	101761	9548	9,4	64911	63,8	3100	3,0	12	0,4	24	0,8
4	105182	9951	9,5	67417	64,1	2943	2,8	14	0,5	23	0,8
5	107749	10074	9,3	73807	68,5	3394	3,1	16	0,5	32	0,9
6	111319	10318	9,3	80452	72,3	3392	3,0	12	0,4	48	1,4
7	119277	11423	9,6	88182	73,9	4114	3,4	16	0,4	47	1,1
0-7	729972	68403	9,4	488706	66,9	21553	3,0	82	0,4	201	0,9

1,3%

составили 11,0%. Отмечено, что с возрастом доля положительных реакций на пробу с АТР возрастала, что свидетельствует о том, что вакцинация БЦЖ предотвращала развитие тяжелых заболеваний, но не защищала от инфицирования МБТ. В возрасте 1-4 лет она составила 0,7% (95% ДИ 0,55-0,87), а в 5-7 лет – 1,2% (95% ДИ 0,98-1,39%), $p<0,01$. В 2023 г. **детям 8-17 лет** скрининг проводился, как и в предыдущие 5 лет, только с помощью пробы с АТР. Было обследовано 1170461 человек или 97,9% от подлежащих обследованию (табл. 2).

Выявляемость туберкулеза в возрастной группе 8-17 лет среди лиц с положительной реакцией на АТР составила 1,6% (30 чел.), а процессов в фазе кальцинации, свидетельствующих о спонтанном излечении – 3,7% (68 чел.), $p<0,001$ (табл. 2).

Таблица 2. **Скрининг туберкулезной инфекции у детей 8-17 лет**

Table 2. **Screening for tuberculous infection in children of 8-17 years old**

Возраст детей (полных лет)	Обследовано пробой с АТР		Реакция на пробу с АТР			
			сомнительная		положительная	
	абс	% от подлежащих	абс	%	абс	%
8	126247	99,3	29	0,02	156	0,1
9	125486	99,4	29	0,02	134	0,1
10	124833	99,3	38	0,03	160	0,1
11	125075	99,3	34	0,03	161	0,1
12	121653	99,4	39	0,03	175	0,1
13	121653	99,7	26	0,02	188	0,2
14	118247	99,3	29	0,02	200	0,2
15	110186	99,3	29	0,03	214	0,2
16	101516	98,7	30	0,03	288	0,2
17	95565	100,6	48	0,05	241	0,3
8-17	1170461	**99,4**	**332**	0,03	**1847**	**0,2**
			0,23%			

Среди обследованных детей 8-17 лет положительные реакции отмечены у 1847 0,2% человек – этот процент повторяется постоянно с начала внедрения этого алгоритма обследования [6]. Обращает на себя внимание, что выявляемость туберкулеза среди лиц с положительной реакцией на АТР в возрасте 8-17 лет значимо ниже, чем в группе 0-7 лет, так как в последней на пробу с АТР отбирают тех, у кого выявлено нарастание реакции на пробу Манту. Так, выявляемость туберкулеза составляла в возрасте 0-7 лет – 7,5%, а в 8-17 лет – 1,6% соответственно, $p<0,001$. При этом отмечается увеличение доли положительных реакций на пробу с АТР с увеличением возраста обследуемых. Так, в 8-12 лет она составила 0,1% (95% ДИ 0,12-0,19), а в 13-17 лет – 0,5% (95% ДИ 0,53-0,56), $p<0,001$.

Понимание влияния возраста на риск прогрессирования туберкулезной инфекции в заболевание основано на наблюдательных исследованиях, проведенных в эпоху доантибактериальной эры [2, 5, 12, 18]. Существует общая закономерность высокого риска заболевания в раннем детстве (особенно в первые два года жизни), его снижением в младшем школьном и в раннем подростковом возрасте (скорее всего, наступающем непосредственно перед началом полового созревания), и второй пик – в период полового созревания, позднего подросткового возраста. Эта общая картина отражает различные типы туберкулеза у детей, а именно, в раннем детстве – локализация в лимфатических узлах и склонность к диссеминации и генерализации заболевания; а в начале полового созревания наблюдаем вторичные формы туберкулеза легких. Кривая заболеваемости туберкулезом по возрастам в странах с высоким бременем имеет U-образную форму, минимум приходится примерно на возраст 10 лет [18]. В условиях высокого бремени заболевания риск заражения *M. tuberculosis* увеличивается на протяжении всего детства из-за кумулятивного воздействия [24]. Общая заболеваемость туберкулезом, которую наблюдаем в обществе, является отражением сочетания двух состоявшихся рисков: заражения *M. tuberculosis* и прогрессирования до заболевания [15].

Мы проанализировали численность и долю различных форм туберкулеза в разных возрастных группах. В связи с низкой заболеваемостью в городе Москве анализ проведен суммарно за 5-летний период (2018-2022 гг.) (рис.1, 2). Доля различных форм туберкулеза в разных возрастных группах в настоящее время соответствует таковым в доантибактериальную эру и в довакцинальный период.

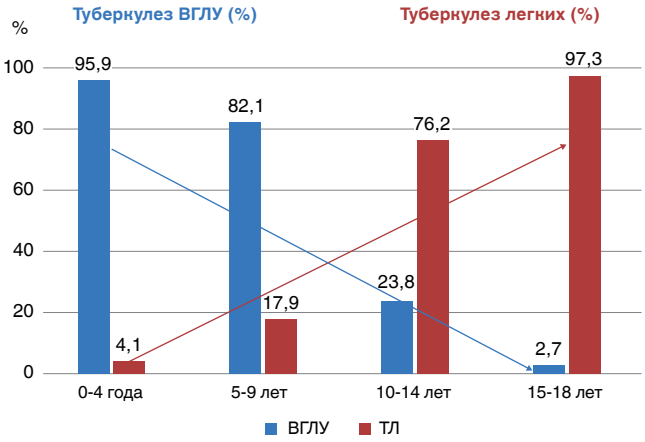


Рис. 1. *Доля различных форм туберкулеза в разных возрастах у постоянного населения (данные за 5 лет: 2018–2022 гг.)*

Fig. 1. *Proportion of various forms of tuberculosis at different ages in the resident population (data for 5 years: 2018–2022)*

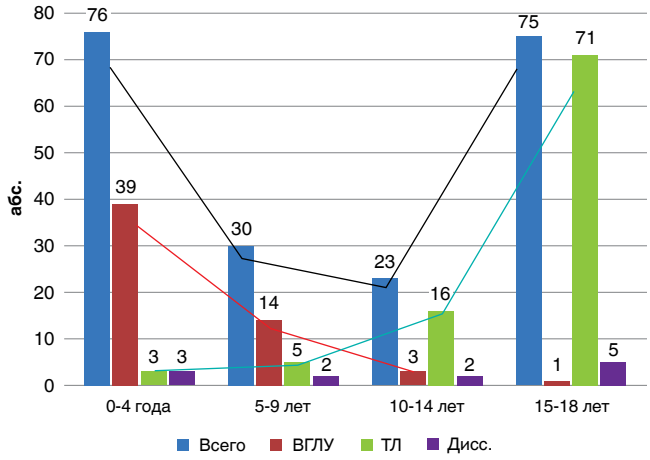


Рис. 2. *Численность заболевших различными формами туберкулеза в разных возрастах у постоянного населения (данные за 5 лет: 2018–2022 гг.)*

Fig. 2. *The number of cases of various forms of tuberculosis at different ages in the resident population (data for 5 years: 2018–2022)*

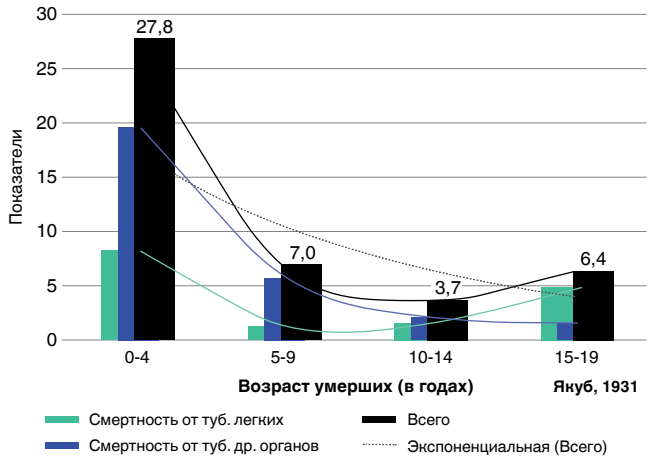


Рис. 4. *Смертность от туберкулеза в городе Москве в 1926-1927 гг. на 10 тыс. населения (создано на основе данных Р.М. Якуб, 1931)*

Fig. 4. *Tuberculosis mortality in Moscow in 1926-1927, per 10,000 population (calculated based on the data of R.M. Yakub, 1931)*

Данные о заболеваемости туберкулезом постоянного населения города Москвы в настоящее время имеют те же возрастные особенности, но уже при очень низких показателях (рис. 3 а, б).

Поскольку в настоящее время случаи смерти от туберкулеза у детей практически не встречаются в Москве, мы обратились к данным литературы о смертности в мире и в Москве в доантибактериальную эру, о ее причинах в разных возрастных группах. Системный обзор с метаанализом, оценивавший риск смерти детей от туберкулеза, по данным зарубежных источников, показал, что смертность от нелеченного туберкулеза составляла 44% у детей в возрасте до 5 лет, но только 15% – в возрасте от 5 до 15 лет [13]. Аналогичные данные по смертности приведены и российскими учеными в доантибактериальную эру при отсутствии вакцинации БЦЖ [7] (рис.4). Так, в Москве в 1926-1927 гг. смертность у детей составляла: в возрасте 0-4 года – 27,8 на 10 тыс., преимущественно от внелегочной локализации туберкулеза, в 5-9 лет – 7,0, к 10-14 годам – 3,7 на 10 тыс. В подростковом возрасте она вновь несколько выросла (6,4 на 10 тыс.) (рис. 4).

Мы видим, что кривая смертности (рис. 4) повторяет кривую заболеваемости (рис. 3) своей U-образной формой, при этом и причина смерти соответствует формам заболевания в соответствующих возрастах – преобладание внелегочных, диссеминированных форм, включая менингит, в раннем детстве и легочные формы туберкулеза – в подростковом возрасте. Если мы обратимся к данным обследования туберкулиновыми пробами (в основном это накожная проба Пирке) в начале XX столетия, когда детям еще не проводили вакцинацию, и эти пробы отражали только инфицирование МБТ

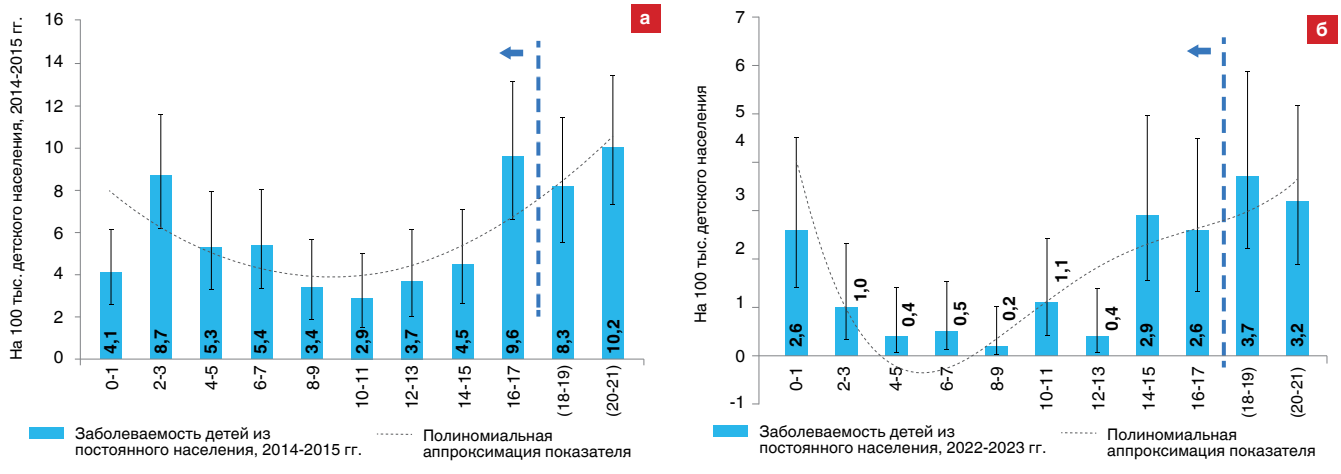


Рис. 3. *Заболеваемость туберкулезом детей в разных возрастных группах: а) 2014-2015 гг., б) 2022-2023 гг.*

Fig. 3. *Tuberculosis incidence in children at different age groups: a) 2014-2015, b) 2022-2023*

Таблица 3. **Частота положительных туберкулиновых реакций среди детского и подросткового населения в начале XX столетия без иммунизации вакциной БЦЖ, в %**

Table 3. **Frequency of positive tuberculin reactions among children and adolescents in the early 20th century when no BCG vaccine was available, %**

Возраст обследуемых (лет)	Автор и туберкулиновая проба	
	F. Hamburger *[5]	Е.В. Шмидт*[5]
	Пирке и Коха	Пирке
0-1	–	1,8
1-2	9	15,4
2-4	20-52	17,7
8-10	71-98	67,1
12-14	94	86,6
14-16	–	86,6
16-19	–	100

**Цит. по В.Д. Маркузон [5]*
** Cited from V.D. Markuzon [5]*

(табл. 3), то увидим параллели с кожной пробой с АТР (табл. 1, 2) – рост доли положительных реакций с возрастом.

В табл. 4 приводим данные по туберкулинодиагностике за 1922-1927 гг. в городе Москве.

Как видно, инфицированность МБТ составляла от 83,0% у детей 1 года до 93,0% в 13-15 лет. Такой высокой инфицированности МБТ соответствовала и очень высокая смертность детей, особенно в раннем возрасте, в эти годы. В 2023 г. заболеваемость детей (до 14 лет включительно), относящихся к постоянным жителям Москвы, составила 1,1, а подростков 15-17 лет – 3,8 на 100 тыс. населения данного возраста (рис. 5). Широкое использование кожной пробы с АТР, начиная с 2013 г., сказалось на высокой выявляемости в основном малых проявлений туберкулеза среди лиц с положительной реакцией, что позволило выявить всех заболевших и в последующие годы снизить показатель заболе-

Таблица 4. **Результаты туберкулинодиагностики в Москве без иммунизации вакциной БЦЖ в 1922-1927 гг. в %**

Table 4. **Results of tuberculin diagnostics in Moscow when no BCG vaccine was available, 1922-1927, %**

Место и метод обследования	Год	Возраст обследуемых (в месяцах и годах) и частота положительных реакций в %					Источник литературы
		1-3-6-9-12 мес.	1-2-4 года	5-7 лет	8-12 лет	13-15 лет	
Районные ясли (п. Пирке), %	1925	33-29-50-83	84-87				[5]*
Дети детсадов (п. Пирке - 2 раза), %	1925		54-58-67	80-85			[5]*
1470 школьников (п. Пирке - 2 раза), %	1922				73,3	93,2	[5]*

*Примечание: п. Пирке – проба Пирке; *цит. по В.Д. Маркузон[5].*
*Note: Pirquet – Pirquet test * Cited from V.D. Markuzon [5]*

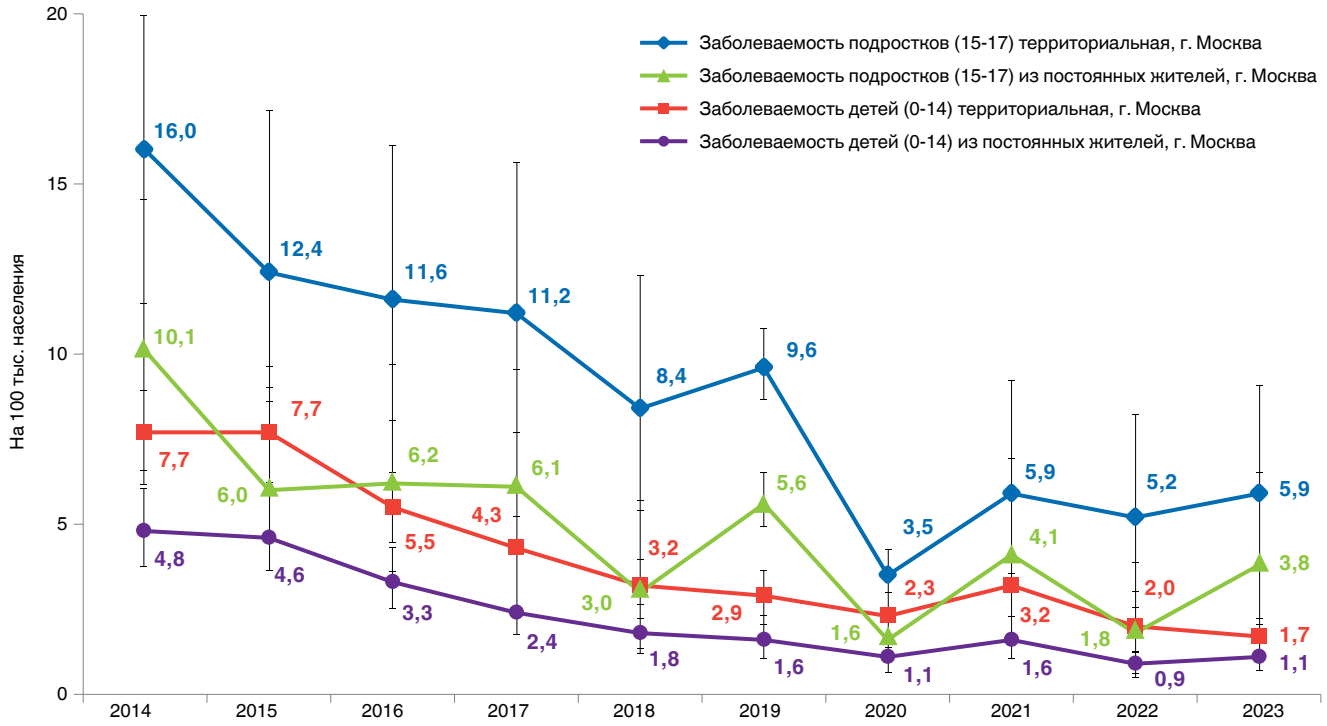


Рис. 5. *Показатели заболеваемости туберкулезом детей (0-14 лет) и подростков (15-17 лет) на 100 тыс. населения соответствующего возраста*

Fig. 5. *Tuberculosis incidence in children (0-14 years old) and adolescents (15-17 years old) per 100,000 population of the corresponding age group*

ваемости туберкулезом как у детей, так и подростков. Отмеченное в 2013 г. увеличение числа детей, выявленных с туберкулезом и посттуберкулезными изменениями, объясняется широким использованием КТ ОГК, которую также начали применять именно с этого времени у лиц с положительной реакцией на пробу с АТР. У большинства пациентов выявленные посттуберкулезные изменения (ПТИ) характеризуются как «ограниченные», «малые», «не обнаруживаемые при обзорной рентгенографии». Снижение числа детей с впервые выявленными ПТИ, которое наблюдалось в последующие годы, может объясняться улучшением общей эпидемической ситуации по туберкулезу, а также ранним выявлением инфекции на стадии первичного инфицирования МБТ и последующим проведением превентивной терапии. Это привело к снижению заболевания туберкулезом среди них до единичных случаев, наблюдающихся не каждый год [6]. Так, в 2017-2018 гг. среди 20 000 детей 0-17 лет, состоявших на учете в VI ГДН с ЛТИ в эти два года, было выявлено три случая активного туберкулеза, 2019 г. – ни одного, в 2022-2023 гг. – 3 случая среди 7935 наблюдавшихся в этой группе. За эти годы ни разу не было выявлено случаев заболевания ТБ из группы детей с ПТИ.

Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), который проводится детям 8-17 лет, более удобен как для медицинских работников, так и для пациентов, и экономически более выгоден. Однако перейти к нему при обследовании детей в возрастной группе до 7 лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию БЦЖ осуществляется при наличии отрицательной реакции на пробу Манту. Результаты проведения ревакцинации BCG в 2023 г. приведены на рис. 6. Из 173202 детей, подлежащих отбору на ревакцинацию в возрасте 6-7 лет, отрицательные реакции имели только 8718 (5,0%). Из них ревакцинировано 6975 (80,0%) человек, у 974 (11,2%) был медицинский отвод, а у 769 человек – отказ от BCG.

Обсуждение и заключение

Оценка эффективности массового скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве с использованием двух разных вариантов: всем детям в возрасте от 0 до 7 лет проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, а при нарастании реакции по сравнению с предыдущим годом – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР); детям 8-17 лет – только проба с АТР, показала следующее.

Скрининг должен проводиться простым в исполнении и недорогим методом, которым можно охватить все население. Проба с АТР (по сравнению с пробой Манту) позволяет более эффективно отбирать пациентов с высоким риском развития туберкулеза, что обеспечивает дообследование лишь этой целевой группы, экономя ресурсы и время. Проведение лицам 8-17 лет скрининга туберкулезной инфекции только пробой с АТР дает возможность избежать предварительной оценки с пробой Манту. Проба Манту дошкольникам проводится в связи с тем, что в 6-7 летнем возрасте осуществляется ревакцинация BCG детям с отрицательной реакцией. Практически все страны мира за исключением 6 (5 из них постсоветские) отказались от ревакцинации BCG детей, поскольку иммунитет после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по многим исследованиям, сохраняется более 20 лет [9, 11].

Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправдан, поскольку кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной [20]. Преобладание впервые выявленных лиц с посттуберкулезными изменениями над впервые выявленными случаями туберкулеза при снижении численности тех и других свидетельствуют не о позднем выявлении заболевания, а указывают на способность новых методов (проба с АТР вместе с КТ ОГК) выявлять ранние проявления ТБ и ПТИ. Формирование ПТИ возможно в течение года между двумя осмотрами (без клинических проявлений активного заболевания) [6].

Анализ заболеваемости различными формами туберкулеза в доантибактериальную эру при одновременном отсутствии вакцинации БЦЖ в сравнении с аналогичными показателями в настоящее время показали следующее. В раннем возрасте преобладают формы туберкулеза лимфатической системы, и это период с наибольшей заболеваемостью ТБ, затем в период до пубертатного возраста наступает период самой низкой заболеваемости, после чего начинают преобладать легочные формы туберкулеза, и наступает подъем заболеваемости до максимальных цифр в подростковом возрасте – своеобразная U-образная кривая. Различия заболеваемости в эти два исторических периода состоят в том, что это происходит при совершенно разных уровнях заболеваемости. Проведение вакцинации БЦЖ в период новорожденности привело к тому, что практически исчезла смертность от туберкулеза, которая до этого была наиболее высокой в раннем детстве, исчезли такие формы, как милиарный туберкулез, менингит, но вакцинация и ревакцинация BCG не могут предотвратить легочные формы туберкулеза в подростковом возрасте. Проведение скрининга туберкулезной инфекции с помощью кожной пробы с АТР показало также постепенное повышение инфицированности МБТ в подростковом возрасте при довольно низких ее показателях в современных условиях – 0,2%. Выявление ЛТИ с высоким риском прогрессирования по положительным реакциям на эту пробу с АТР позволило предотвратить развитие заболевания с помощью превентивной химиотерапии.

При первичном инфицировании *M. tuberculsis* спонтанное излечение от туберкулеза может происходить у ряда детей, о чем свидетельствуют мелкие кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах, видимые только на КТ ОГК, при наличии положительной реакция на пробу с АТР. Данное сочетание демонстрирует отсутствие у этих детей клинически развернутой формы ТБ, но свидетельствует о ее преодолении. Конечно же, такие дети нуждаются в дальнейшем наблюдении у фтизиатра, в первую очередь, как группа риска по заболеванию. Несмотря на благоприятную эпидемическую обстановку в Москве, противотуберкулезная работа требует постоянного внимания для раннего выявления инфицирования МБТ, ЛТИ, своевременной профилактики.

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., Кудлай Д.А., Слогоцкая Л.В. 100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 2. – С. 6-19. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19
2. Каграманов А.И. Ранняя диссеминация туберкулезных бацилл в организме ребенка. В кн.: Туберкулез у детей раннего возраста/под ред. З.А. Лебедевой, А.Е. Рабухина. М.: Медгиз, 1947. – С. 18-28.
3. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
4. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. // Российский медицинский журнал. – М. – 2009. – №1. – С. 52-56.
5. Маркузон В.Д. Клиника туберкулеза легких у детей и подростков // Практическое пособие для врачей /под ред. Д.И. Шифмана. – М.: Медгиз. – 1934. – 400 с.
6. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С.15-25.
7. Якуб Р.М. Данные о смертности от туберкулеза на 10 000 населения Москвы в 1926/1927 годы // Вопросы туберкулеза. – 1931. – № 3-4. – С. 387-386.
8. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – № 393. – P. 537-544.
9. Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V.P. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present // Life Sci. – 2020. – № 252. – P. 117594.
10. Houben R.M., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: are-estimation using mathematical modelling // PLoSMed. – 2016. – № 13. – P. e1002152. https://doi.org/ 10.1371/journal.pmed.1002152
11. Hunter R., Actor J. The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game for vaccinedevelopment // Tuberculosis. – 2019. – № 116S. – P. 114-117. https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.018
12. Hunter R. The Pathogenesis of Tuberculosis–The Koch Phenomenon Reinstated // Patogens. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 813. https://doi.org/10.3390/pathogens9100813
13. Jenkins H.E., Yuen C.M., Rodriguez C.A., Nathavitharana R.R., McLaughlin M.M., Donald P, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 285-295.
14. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denkinger C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 250-264. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(21)00261-9

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Slogotskaya L.V. 100 years of vaccination against tuberculosis - lessons learnt and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 2, pp. 6-19. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19
2. Kagramanov A.I. *Rannyaya disseminatsiya tuberkulyoznykh batsill v organizme rebyonka. V kn.: Tuberkulyoz u detey rannego vozrasta.* [Early disseminations of tuberculous bacilli in a child body. In: Tuberculosis in children of the tender age]. Z.A. Lebedeva, A.E. Rabukhin, eds., Moscow, Medgiz Publ., 1947, pp. 18-28.
3. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
4. Litvinov V.I., Slogotskaya L.V., Seltsovskiy P.P. et al. The new skin test for tuberculous infection diagnostics. *Rossiyskiy Meditsinskiy Journal*, Moscow, 2009, no. 1, pp. 52-56. (In Russ.)
5. Markuzon V.D. *Klinika tuberkulyoza lyogkikh u detey i podrostkov. Prakticheskoe posobie dlya vrachey.* [Manifestations of tuberculosis in children and adolescents. Practical guidelines for doctors]. D.I. Shifman, eds., Moscow, Medgiz Publ., 1934, 400 p.
6. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 15-25. (In Russ.)
7. Yakub R.M. TB mortality as per 10,000 population in Moscow in 1926-1927. *Voprosy Tuberkuleza*, 1931, no. 3-4, pp. 387-386. (In Russ.)
8. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, no. 393, pp. 537-544.
9. Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V.P. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci.*, 2020, no. 252, pp. 117594.
10. Houben R.M., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: are-estimation using mathematical modelling. *PLoSMed.*, 2016, no. 13, pp. e1002152. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152
11. Hunter R., Actor J. The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game for vaccine development. *Tuberculosis*, 2019, no. 116S. pp. 114-117. https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.018
12. Hunter R. The pathogenesis of tuberculosis – the Koch phenomenon reinstated. *Patogens*, 2020, vol. 9, no. 10, pp. 813. https://doi.org/10.3390/pathogens9100813
13. Jenkins H.E., Yuen C.M., Rodriguez C.A., Nathavitharana R.R., McLaughlin M.M., Donald P. et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 285-295.
14. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denkinger C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2022, vol. 22, no. 2, pp. 250-264. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(21)00261-9

15. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesseling A.C., Obihara C.C., Starke J.J., et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era // Int J Tuberc Lung Dis. – 2004. – № 8. – P. 392-402.

16. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. Tuberculosis // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – № 2. – P.16076. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76

17. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect // Arch Environ Health. – 1967. – Vol. 15, № 6. – P. 792-808.

18. Seddon J.A., Chiang S.S., Esmail H., Coussens A.K. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to Mycobacterium tuberculosis? // Front Immunol. –2018. – № 9. – P. 2946/full:2946. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02946/full

19. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // Plos ONE. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.

20. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB // PLoSONE. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5420.

21. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

22. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.

23. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

24. Wood R., Liang H., Wu H., Middelkoop K., Oni T., Rangaka M.X., et al. Changing prevalence of tuberculosis infection with increasing age in highburden townships in South Africa // Int J Tuberc Lung Dis. –2010 – №14. – P. 406-412.

25. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. World Health Organization, 2022. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 [Accesed Okt 1, 2024].

15. Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesseling A.C., Obihara C.C., Starke J.J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8, pp. 392-402.

16. Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D., Raviglione M. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, no. 2, pp. 16076. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76

17. Palmer C., Edwards L. Tuberculin test in retrospect and prospect. *Arch. Environ. Health*, 1967, vol. 15, no. 6, pp. 792-808.

18. Seddon J.A., Chiang S.S., Esmail H., Coussens A.K. The Wonder Years: What can primary school children teach us about immunity to *Mycobacterium tuberculosis? Front Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 2946/full:2946. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02946/full

19. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *Plos ONE*, 2018, vol. 13, no. 12, pp. e0208705.

20. Thye T., Browne E., Chinbuah M. et al. IL10 Haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoSONE*, 2009, vol. 4, no. 5, pp. e5420.

21. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

22. WHO, Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. World Health Organization. Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). License: CC BY-NC-SA3.0 IGO.

23. WHO, Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

24. Wood R., Liang H., Wu H., Middelkoop K., Oni T., Rangaka M.X. et al. Changing prevalence of tuberculosis infection with increasing age in high burden townships in South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, no. 14, pp. 406-412.

25. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. World Health Organization, 2022. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022 Accessed October 1, 2024

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

Слогоцкая Людмила Владимировна
Д. м. н., заведующая научно-клиническим отделом, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: lyu186@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9956-2385

Шамуратова Луиза Фазыловна
К. м. н. заведующая отделением фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела
E-mail: l.shamuratova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-4808-0658

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

Ludmila V. Slogotskaya
Doctor of Medical Sciences, Head of Research Clinical Department, Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: lyu186@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9956-2385

Luiza F. Shamuratova
Candidate of Medical Sciences, Head of Pediatric Phthisiologic Care Unit of Statistic and Reporting Department
Email: l.shamuratova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-4808-0658

Севостьянова Татьяна Александровна
Д. м. н., заведующая детским консультационно-диагностическим отделением, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: sewata@ yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-1499-4934

Николенко Николай Юрьевич
Канд. фарм. наук, научный сотрудник научно-клинического отдела
E-mail:nynikolenko@me.com
https//orcid.org/0000-0002-1071-2680

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел.: + 7 (495) 680-05-99

Богородская Елена Михайловна
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии
E-mail: el_bogorodskaya@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4552-5022

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. +7 (499) 248-05-53

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, РФ
E-mail: D624254@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

Поступила 16.10.2024

Tatiana A. Sevostyanova
Doctor of Medical Sciences, Head of Children Consulting and Diagnostics Department, Professor of Phthisiology Department, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: sewata@ yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-1499-4934

Nikolay Yu. Nikolenko
Candidate of Pharmacological Sciences, Researcher of Scientific Clinical Department
Email: nynikolenko@me.com
https//orcid.org/0000-0002-1071-2680

Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
2/1 Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993
Phone: + 7 (495) 680-05-99

Elena M. Bogorodskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology Department
Email: el_bogorodskaya@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4552-5022

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: +7 (499) 248-05-53

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71, Immunology Research Institute by Russian Federal Medical Biological Agency, Professor of Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
Email: D624254@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

Submitted as of 16.10.2024

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Делаем современные методы лечения доступнее с 2001 года

Реклама АО «Р-Фарм» rpharm.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38

Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулезной инфекции

М.А. ВЛАДИМИРСКИЙ[1], М.Б. ЛАПЕНКОВА[1], А.А. ЁЛОВ[1], В.А. АКСЁНОВА[1], М.А. ПЛЕХАНОВА[2], С.В. СМЕРДИН[2], П.Н. РУТКЕВИЧ[3]

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

[2] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка нового способа выявления ранних субклинических признаков перехода ЛТИ в туберкулез.

Материалы и методы. В исследование включены дети до 18 лет, 8 – с туберкулезом легких (группа ТБ) и 91 – с ЛТИ (группа ЛТИ). Выявление субклинических признаков активности туберкулезной инфекции в группе ЛТИ заключалось в определении концентрации антиген-специфической индукции ИФН-γ в концентрации более 14 пг/мл, ИЛ-6 более 8 пг/мл и положительных величин пороговых циклов (Ct) образцов мРНК по результатам ОТ-ПЦР в реальном времени генов: PDCD1, PDL2, BATF2 и GBP5.

Результаты исследования. Разработанный нами способ определения субклинических признаков активности туберкулезной инфекции у детей и подростков с ЛТИ состоит из двух компонентов (иммунологического – концентрация ИФН-γ, ИЛ-6 и молекулярно-генетического – мРНК экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5). Одновременная регистрация уровня ИФН-γ, ИЛ-6 и мРНК экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5 выше референсных значений указывает на высокий риск развития туберкулеза. Это было установлено у 29/91 (31,9%) пациентов с ЛТИ, у которых в течении 1 года при КТ ОГК обнаружены кальцинаты в ВГЛУ или очаги в легких.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, ИФН–γ, ИЛ-6, экспрессия генов.

Для цитирования: Владимирский М.А., Лапенкова М.Б., Ёлов, А.А., Аксёнова В.А., Плеханова М.А., Смердин С.В., Руткевич П.Н. Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 32–38. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38

Immunobiological Methods for Monitoring Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents and Analysis of Tuberculosis Infection Reactivation

M.A. VLADIMIRSKIY[1], M.B. LAPENKOVA[1], A.A. ELOV[1], V.A. AKSENOVA[1], M.A. PLEKHANOVA[2], S.V. SMERDIN[2], P.N. RUTKEVICH[3]

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

[2] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[3] E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to develop a new method to detect early subclinical signs of LTBI progression to the active disease.

Subjects and Methods. Children under 18 years of age were enrolled in the study, of them 8 children suffered from pulmonary tuberculosis (TB Group) and 91 had LTBI (LTBI Group). Detection of subclinical signs of tuberculosis infection activity in LTBI Group included testing the concentration of antigen-specific induction of IFN-γ at the level more than 14 pg/ml, IL-6 more than 8 pg/ml and positive values of threshold cycles (Ct) of mRNA samples based on the results of real-time PCR of genes: PDCD1, PDL2, BATF2 and GBP5.

Results. The developed method for detection of subclinical signs of tuberculosis infection activity in children and adolescents with LTBI consists of two components (immunological testing of concentration of IFN-γ and IL-6; and molecular genetic testing of mRNA expression of the PDL2, BATF2 and GBP5 genes). Simultaneous registration of IFN-γ and IL-6 levels and mRNA expression of the PDL2, BATF2 and GBP5 genes above reference values indicates a high risk of developing active tuberculosis. It was observed

in 29/91 (31.9%) patients with LTBI, in whom chest CT revealed calcifications in the upper lymph nodes or pulmonary lesions within 1 year.

Key words: tuberculosis, latent tuberculosis infection, IFN-γ, IL-6, gene expression.

For citation: Vladimirskiy M.A., Lapenkova M.B., Elov, A.A., Aksenova V.A., Plekhanova M.A., Smerdin S.V., Rutkevich P.N. Immunobiological methods for monitoring latent tuberculosis infection in children and adolescents and analysis of tuberculosis infection reactivation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 32–38. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-32-38

Для корреспонденции:
Лапенкова Марина Борисовна
E-mail: manyshik@list.ru

Correspondence:
Marina B. Lapenkova
Email: manyshik@list.ru

Введение

Проблема определения признаков активности туберкулезной инфекции является чрезвычайно актуальной, поскольку в современном мире число лиц с латентной туберкулезной инфекцией составляет, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не менее четверти населения Земли: 1,7 млрд человек. При этом в мире ежегодно инфицируются около 50 млн человек. Для стран со средним доходом число инфицированных составляет 100 на 100 тыс. человек населения [20]. Латентная туберкулезная инфекция характеризуется постоянной способностью к иммунному ответу на специфические рекомбинантные белки ESAT6-CFP10 с использованием известных тест-систем: QuantiFERON TB Gold, T-SPOT.TB [5], «Тубинферон» [3] при отсутствии клинических проявлений туберкулезной инфекции.

Термин латентной туберкулезной инфекции обозначает присутствие микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме хозяина, активность которых компенсируется соответствующим уровнем иммунной защиты. Снижение уровня иммунной защиты в связи с различными физиологическими изменениями, интеркуррентными заболеваниями или приемом препаратов, которые приводят к снижению уровня иммунной защиты пациентов, может приводить к реверсии метаболизма персистирующих, т.е. неметаболизирующих МБТ с проявлением заболевания туберкулезом [8]. Реактивация латентной туберкулезной инфекции может быть обусловлена факторами риска, которые снижают уровень иммунной защиты: ВИЧ-инфекция, почечная недостаточность, требующая гемодиализ, тесный контакт с больным туберкулезом – бактериовыделителем, а также прием препаратов, ингибирующих уровень активности иммунной системы, в частности, препаратов, ингибирующих фактор некроза опухоли альфа, который является ответственным за образование и поддержание туберкулезной гранулемы, что препятствует распространению микобактерий туберкулеза, так же, как и интерлейкин 12 и интерферон гамма, который играет важную роль в устойчивости к туберкулезной инфекции [9, 11, 15, 21].

Для предупреждения реактивации латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков, у которых в большинстве случаев при реактивации не выделяется мокрота с выделением микобактерий туберкулеза, в России, как и в большинстве стран мира, рекомендуется проводить контрольные исследования с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки и специфическое химиопрофилактическое лечение двумя противотуберкулезными препаратами, традиционно – рифампицин и изониазид (2-3 месяца), либо изониазид при более длительном применении. Разумеется, что эти мероприятия обоснованы, однако оба указанных препарата обладают гепато- и нефротоксичностью.

Для определения туберкулезной инфекции в настоящее время используются специфические иммунологические, так называемые IGRA (Interferon gamma release assay) тесты, т.е. положительные результаты исследований с использованием специфических антигенов микобактерий туберкулеза (ESAT6-CFP10). При латентной туберкулезной инфекции результаты перекрывают и положительные случаи IGRA тестов при активной туберкулезной инфекции, т.е. сами по себе эти тесты не позволяют дифференцировать активную и латентную туберкулезные инфекции [7]. Тем не менее, при микробиологически подтвержденных случаях туберкулезной инфекции чувствительность IGRA тестов составляет 86,7% [14].

Однако эти методы не могут определить присутствие размножающихся микобактерий *in vivo*. Существует предположение, что при латентной туберкулезной инфекции возможно динамическое равновесие между иммунитетом хозяина и метаболической активностью возбудителя. Возможность сдвига этого баланса в сторону возбудителя означает риск реактивации латентной инфекции [22]. К числу рентгенологических признаков активности туберкулезной инфекции относится наличие кальцинатов внутригрудных лимфоузлов или мелких внутрилегочных лимфоузлов [4], что свидетельствует о начавшемся или закончившемся туберкулезном процессе. При этом выявление мелких мягкотканных внутрилегочных лимфоузлов в качестве признака активности туберкулезной инфекции признается пока не всеми специалистами в области рентгено-

диагностики туберкулеза. Одним из возможных методов определения субклинических признаков реактивации туберкулезной инфекции при неудачном химиопрофилактическом лечении латентной туберкулезной инфекции является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [10]. При этом лимфоузлы могут быть больше 1 см и иметь признаки минерализации (кальцинация). Определение субклинической формы туберкулезной инфекции, наряду с наличием иммунного ответа к специфическим, указанным выше белкам, в том числе антител с анализом индекса специфической активности [20], может быть обеспечено путем анализа экспрессии спектра нескольких генов. Международные исследования с анализом нескольких десятков генов [10, 12, 17, 22] посвящаются поиску новых методов определения незначительно выраженных, начинающихся признаков активной туберкулезной инфекции для назначения своевременного профилактического лечения противотуберкулезными препаратами. В целом, разработка методов иммунологической диагностики и скрининга активной туберкулезной инфекции является актуальной задачей фтизиатрии.

Известен способ дифференцирования туберкулеза без рентгенологических признаков и ЛТИ на основе анализа экспрессии гена PDCD1, кодирующего рецептор Т-лимфоцитов PD1, с точностью 93,3% [2]. Однако это исследование было проведено на малой выборке лиц детско-подросткового возраста с ЛТИ.

Известно также, что с помощью определения концентрации неоптерина (на уровне 9 нМ/мл и более) существует возможность различать туберкулез от ЛТИ у детей и подростков [1]. Однако повышение неоптерина само по себе не является специфичным маркером активности туберкулезной инфекции, но является маркером активности воспаления любой этиологии. Для диагностики перехода ЛТИ в проявления туберкулеза необходимо выявлять ранние и более специфичные признаки, в том числе при неопределенных результатах компьютерной томографии органов грудной клетки. В ряде исследований анализируется экспрессия некоторых генов для оценки возможной реактивации туберкулезной инфекции [13, 16, 19]. В исследовании Tabone L. et al. [18] анализируется экспрессия 30 генов, по результатам которых рассматривается вероятность активации туберкулезной инфекции в течение 20-40 дней. Однако в этой работе отсутствуют данные об экспрессии генов, которые с высокой достоверностью свидетельствовали бы о наличии активной туберкулезной инфекции непосредственно в момент исследования.

Цель исследования

Разработка нового способа выявления ранних субклинических признаков перехода ЛТИ в туберкулез.

Материалы и методы

В исследование включены 8 детей и подростков, больных туберкулезом (группа ТБ), и 91 ребенок или подросток с ЛТИ (положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) при отсутствии клинико–рентгенологических признаков туберкулеза (группа ЛТИ). У всех пациентов имелось подписанное информированное согласие на участие в исследовании (родителями или законными представителями).

Критерии включения в группу ТБ:

- лица до исполнения 18 лет с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериовыделения, распространенность процесса 1-2 сегмента, госпитализация в детское туберкулезное отделение ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава РФ;
- отсутствие химиотерапии или ее продолжительность не более 1 мес.;
- отсутствие сопутствующей патологии, влияющей на иммунологические показатели

Критерии невключения:

- онкологические заболевания, прием лекарственных препаратов, в том числе генно-инженерных биологических, влияющих на иммунный статус.

Критерии включения в группу ЛТИ:

- лица до исполнения18 лет, имеющие положительный результат кожной пробы с АТР после исключения активного туберкулеза на основании клинико–рентгенологических и микробиологических исследований. Согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» [5] всем лицам с положительным результатом пробы с АТР проводили КТ ОГК по месту жительства.

Критерии невключения:

- прием противотуберкулезных препаратов;
- наличие онкологического заболевания или заболевания, влияющего на иммунологические показатели (в том числе ВИЧ-инфекции), прием лекарственных препаратов, в том числе генно-инженерных биологических, влияющих на иммунный статус.

В рамках исследования у пациентов были изучены: антиген-специфическая индукция интерферона гамма (ИФН-γ), концентрация интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови, уровень экспрессии мРНК четырех генов (PDCD1, PDL2, BATF2 и GBP5).

Методика определения уровня антиген-специфической индукции ИФН-γ

Использовали не менее двух пробирок по 1 мл гепаринизированной венозной крови, которые инкубировали при 37°С в течение 24 часов. Один образец крови использовали в качестве контрольного. В другой образец вносили специфический рекомбинантный белок ESAT6-CFP10 (ООО «МонА») в концентрации 1 мг/мл. Для проведения анализа

по количественному определению ИФН-γ в образцах плазмы крови использовали соответствующие наборы реагентов: «Human Interferon Gamma ELISA Kit» и набор реагентов в составе тест-системы «Тубинферон» (регистр. удостоверение ФСР № 2011/ 1269 12/07 2011 г., ООО «МонА», Россия). Исследовали препараты рекомбинантного белка ESAT6-CFP10, который является специфическим индуктором ИФН-γ. Оценено присутствие бактериальных эндотоксинов в соответствующих препаратах рекомбинантного белка ESAT6 – CFP10 с помощью так называемого LAL-теста (основан на реакции лизата клеток крови (амебоцитов) мечехвостов рода Limulus с эндотоксинами). Концентрация эндотоксина для антигена ESAT6-CFP10 не превышала норматива (от 6,25 ЕЭ/мг до 25 ЕЭ/мг) и составила 12,5 ЕЭ/мг, следовательно, индукция ИФН-γ была специфической.

Для проведения исследования использовали образцы плазмы крови после их инкубирования с рекомбинантным белком ESAT6-CFP10. В пробирки, содержащие по 1 мл плазмы, вносили по 20 мкл рекомбинантного белка и инкубировали при 37°С в течение 24 часов. Далее аккуратно, не встряхивая пробирки, отбирали 200-300 мкл образцов плазмы крови, которые затем использовали для анализа. Далее проводили количественное определение ИФН-γ с использованием набора реагентов «Тубинферон». Для анализа использовали калибровочный стандарт ИФН-γ, восстановленный из лиофилизированного препарата в фосфатно-солевом буферном растворе, начиная с концентрации 280 пг/мл, с последовательными разведениями 1:2 до 8,5 пг/мл, с помощью которого строили калибровочную кривую. Используя 96-луночный планшет из набора реагентов с фиксированными моноклональными антителами к ИФН-γ, вносили в лунки по 50 мкл буферного раствора из набора реагентов. Затем вносили образцы стандартов, исследуемые образцы и контрольный образец плазмы по 50 мкл в дублях. Все образцы инкубировали 1 час при 37°С в термошейкере в режиме 360 качаний в мин. Далее лунки планшета четырехкратно отмывали с использованием моющего раствора, содержащего 0,05% твина – 20, при внесении моющего раствора по 250 мкл/лунку, с инкубацией по 1 мин. После отмывания планшет вытряхивали на фильтровальную бумагу. Далее использовали «реагент для анализа», представляющий собой антитела к ИФН-γ. Использовали разведение 1:60. Полученный раствор вносили в реакционные лунки по 100 мкл и инкубировали при 37°С 30 мин на шейкере. Затем повторяли процесс отмывки. Далее вносили «коньюгат» в разведении 1:100 в рабочем растворе с последующей инкубацией на термошейкере 30 мин и повтором этапа отмывки. Для последующей стадии использовали субстратную смесь, которая состояла из тетраметилбензидина с перекисью водорода и субстратного буферного раствора в соотношении 1:7. Субстратную смесь, позволяющую определить результаты анализа, готовили непосредственно перед использованием. Планшет с образцами после внесения субстратной смеси инкубировали 20 мин при комнатной температуре, после чего реакцию останавливали добавлением 100 мкл ортофосфорной кислоты («стоп реагент») и измеряли спектрофотометрически оптическую плотность в лунках исследуемого планшета при 450 нм с использованием иммуноферментного анализатора BioRad.

Методика анализа уровня экспрессии мРНК четырех генов: PDCD1, PDL2, BATF2 и GBP5

В пробирки объемом 1,5 мл типа Эппендорф, содержащие по 100 мкл дистиллированной воды и 600 мкл TRIZOL LS Reagent (Ambion), вносили по 100 мкл свежесобранной периферической крови и перемешивали встряхиванием до образования равномерного черного раствора. В полученную смесь добавляли 160 мкл хлороформа, перемешивали на вортексе и центрифугировали 5 мин. при 13 000 об/мин. Супернатант после центрифугирования 400 мкл в виде бесцветной водной фазы переносили в стерильные промаркированные пробирки типа Эппендорф на 1,5 мл с 7 мкл магнитного сорбента (из набора «Амплитуб-РВ-Автомат» ООО «НПФ Синтол», сконцентрированного в 7-10 раз на магнитном штативе), перемешивали и оставляли на 15 – 20 мин для связывания РНК. Далее сорбент с РНК промывали последовательно 4М-гуанидинтиоцианатом в 50 мМ Na-ацетатном буфере pH 4,5, и 2 раза –70% этанолом (по 400 мкл растворов), высушивали при 75°С и элюировали РНК в 100 мкл воды, обработанной DEPC (диэтилпирокарбонат) в течение 10 мин при 75°С. Модифицированный метод позволяет получать стабильный препарат мРНК, который может сохраняться в течение нескольких суток, обеспечивая возможность провести серию исследований образцов крови пациентов. ОТ-ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора Power Sybr Green RNA-to-Ct 1-Step kit (Applied Biosystems) по инструкции производителя. В пробирках для ПЦР готовили реакционные смеси для каждой анализируемой мРНК объемом по 20 мкл, содержащие по 10 пмоль праймеров и 5 мкл элюата РНК, отобранного на магнитном штативе. ОТ-ПЦР проводили по программе: 15 мин – при 45°С, 5 мин – при 95°С, далее – 40 циклов 20 с при 95°С и 30 с при 60°С на детектирующем термоциклере CFX-96 (Bio-Rad). Количественный уровень экспрессии изучаемых генов определяется по результатам ОТ-ПЦР в реальном времени, выражаемым в величинах пороговых циклов (Ct) для каждого образца мРНК, из которых затем вычитается величина Ct для конститутивного гена GADPH, в связи с чем некоторые итоговые значения Ct имели отрицательные значения.

Определение концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови

Этот цитокин участвует в каскаде иммунологических реакций по клеточному типу с активацией Th1 пути иммунного ответа. Увеличение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) свидетельствует о возможности организма ограничить специфическое (туберкулезное) воспаление и предотвратить распространение инфекции, прогрессирование заболевания. Однако этот цитокин участвует и в активации иммунной системы при любом вирусном заболевании. Для определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови использовали наборы реагентов «IL-6 Human Elisa Kit, Sigma». Положительными при анализе активности воспаления принимались результаты более 8 пг/мл (по референтному значению из инструкции к применению).

Результаты исследований

В образцах крови пациентов из групп ТБ n=8 и ЛТИ n=91 исследовали уровень антиген-индуцированного ИФН-γ с использованием тест-системы «Тубинферон». Положительные результаты специфической индукции ИФН-γ (более 14 пг/мл) были отмечены в 95% случаев. Средние уровни антиген-специфической индукции ИФН-γ в группе ТБ и в группе ЛТИ не отличались, составляя 256 ± 67,7 пг/мл и 251 ± 26,8 пг/мл соответственно. Уровень антител, определяемый по коэффициенту позитивности, не дифференцировал пациентов с ТБ и ЛТИ. Для исключения воспалительных изменений у пациентов в момент исследования и определения активности специфического воспаления изучен уровень ИЛ-6. Об активности специфических воспалительных изменений свидетельствовал его показатель – более 8 пг/мл. По результатам исследований ИЛ-6 в группе ТБ положительные результаты были у 4/8 (50%) пациентов, а в группе ЛТИ – у 32/91 (35,2%).

При повторных КТ ОГК в течении 1 года у 29/32 (90,6%) пациентов группы ЛТИ были обнаружены ранее отсутствовавшие кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах (ВГЛУ) или одиночные очаги в легочной ткани. Ситуация расценена как посттуберкулезные изменения и туберкулез легких и назначена противотуберкулезная химиотерапия. У всех пациентов группы ТБ и ЛТИ была изучена мРНК-опосредованная экспрессия 4-х генов: PDCD1, PDL2, BATF 2 и GBP5 (табл. 1).

По данным, представленным в табл. 1, видно, что экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5 статистически значимо отличалась между группами, что может использоваться в комплексе с другими методами при дифференцировании туберкулеза и ЛТИ. При анализе экспрессии гена PDCD1 статистически значимой разницы между группой ТБ и группой ЛТИ не установлено.

Таблица 1. **Экспрессия генов, определяемая у пациентов изучаемых групп**

Table 1. **Gene expression determined in the patients of the studied groups**

Ген	Группа	M*	Стандартная ошибка	*p***
PDCD1	ТБ	1,00	0,16	0,91
	ЛТИ	1,02	0,07	
PDL2	ТБ	1,18	0,22	0,01
	ЛТИ	0,33	0,07	
BATF2	ТБ	0,89	0,18	0,01
	ЛТИ	0,43	0,07	
GBP5	ТБ	1,33	0,14	0,005
	ЛТИ	0,82	0,12	

M среднее арифметическое порогового цикла (Ct). Ct = Ct исследуемого гена – Ct GADPH*

*p** t-критерии Стьюдента*

M arithmetic mean of the threshold cycle (Ct). Ct = Ct of the tested gene – Ct GADPH*

*p** Student's t-test*

При сопоставлении результатов КТ ОГК с данными иммунологических и молекулярно-генетических параметров (одновременное увеличение ИФН-γ, ИЛ-6 и PDL2, BATF2 и GBP5) установлено появление кальцинатов и/или одиночных очагов в легких у 29/91 (31,9%) пациентов в течении года.

Следовательно, определение ИФН-γ, ИЛ-6 в сочетании с PDL2, BATF2 и GBP5 выше референсных значений среди лиц с положительным кожным тестом с АТР позволит сформировать группу наиболее высокого риска развития туберкулеза у пациентов с ЛТИ.

Заключение

Разработанный нами способ определения субклинических признаков активности туберкулезной инфекции у детей и подростков с ЛТИ состоит из двух компонентов (иммунологического – концентрация ИФН-γ, ИЛ-6 и молекулярно-генетического – мРНК экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5). Одновременная регистрация уровня ИФН-γ, ИЛ-6 и мРНК экспрессия генов PDL2, BATF2 и GBP5 выше референсных значений указывает на высокий риск развития туберкулеза. Это было установлено у 29/91 (31,9%) пациентов с ЛТИ, у которых в течение 1 года при КТ ОГК обнаружены кальцинаты в ВГЛУ или очаги в легких.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирский М.А. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Рыбина О. А., Аксенова В. А. «Способ иммунологического определения активности туберкулезной инфекции у детей и подростков с латентной инфекцией». Патент РФ на изобретение № 2726789 от 15.07.2020.
2. Ёлов А.А, Владимирский М.А., Смердин С.В., Елуфимова Е.И. Экспрессия генов в клетках периферической крови для дифференцирования активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, № 12. – С. 28-33.
3. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Шибакова Н.Д., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Сопоставление лабораторных тестов QuantiFERON, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т.61, №12. – С. 838-842.
4. Мезенцева А.В., Тюлькова Т.Е, Чугаев Ю.П. и др.» Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во внутригрудных лимфоузлах и легких // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №1. – С. 11-17).
5. Туберкулез у детей. URL.: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2. [Дата обращения: 01.10.2024].
6. Buonsenso Danilo M.D. Seddon James A. PhD, Esposito Susanna M.D.; Barcellini Lucia M.D. QuantiFERON-TB Gold Plus Performance in Children: A Narrative Review // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2023. – Vol. 42, № 5. – P. 158-165.
7. Colangeli R., Gupta A., Vinhas S.A., et al. Mycobacterium tuberculosis Progresses through Two Phases of Latent Infection in Humans // Nat. Commun. – 2020. – № 11. – P. 4870.
8. de Araujo L.S., Vaas L.A.I., Ribeiro-Alves M., et al. Transcriptomic biomarkers for tuberculosis: evaluation of DOCK9, EPHA4, and NPC2 MRNA Expression in Peripheral Blood // Front. Microbiol. – 2016. – № 7. – P. 01586.
9. Drain P.K., Bajema K., Dowdy D. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection // Clin. Microbiol. – 2018. – № 31. – P. e00021–18 (2018).
10. Esmail H., Lai RP, Lesovsky M. et al. Characterization of progressive HIV associated tuberculosis using 2-deoxy – [18F] fluoro Dglucose positron emission and computed tomography// Nat. Medicine. – 2016. – P.1090-1093.
11. Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. et al. Persistent bacterial infections and persister cells // Nat. Rev. Microbiol. – 2017. – № 15. – P. 453–464.
12. Goletti, D., Petrone L., Ippolito G. et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2018. – № 6. – P. 501- 512.
13. Kaforou M, Broderick C, Vito O., et al. Transcriptomics for child and adolescent tuberculosis // Immunol Rev. – 2022. – Vol. 309, № 1. – P. 97-122.
14. Khabibullina N.F., Kutuzova D., M., Burmistrova I.A., Lyadova I.V. The biological and clinical aspects of a latent tuberculosis infection // Trop. Med. Infect. Dis. – 2022. – № 7. – P. 48.
15. Sartori N. S., de Andrade N. P. B., da Silva Chakr R. M. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review // Clin. Rheumatol. – 2020. – № 39. – P. 1439–1447.
16. Singhania H., Verma R., Graham Ch.et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis infection // Nature communications. – 2018. № 1. – P. 1-17.
17. Soare, A. Gheorghiu A., Arama V. et al. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baselinetuberculosis screening protocol // Clin. Rheumatol. – 2018. – № 37. – P. 2391–2397.
18. Tabone L., Verma R., Singhania A., et al. Blood transcriptomics reveal the evolution and resolution of the immune response in tuberculosis // Journal Experimental of Medicine. – 2021. – Vol. 218, № 10. – P. 20210915.
19. Vladimirsky M.A., Lapenkova M.B., Rybina O.A., Aksenova V. A., Plehanova M.A. Immunologic analysis of active tuberculosis infection in children and adolescents. Journal of Immunology and Infectious diseases. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P.1-8.
20. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, Switzerland 2018. PMID: 30277688 Bookshelf ID: NBK531235.
21. Xing-hao Yi., Bo Zhang,| Yu-rong Fu., Zheng-jun Yi. STAT1 and its related molecules as potential biomarkers in *Mycobacterium tuberculosis* infection // J. Cell Mol. Med. – 2020. – Vol. 224. – P. 2866-2878.
22. Zhou J., Kong C., Shi Y., et al. Comparison of the Interferon-Gamma Release Assay with the traditional Methods for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection in children // Medicine. –2014. – Vol. 93, № 15. – P. 87.

REFERENCES

1. Vladimirskiy M.A. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rybina O.A., Aksenova V.A. *Sposob immunologicheskogo opredeleniya aktivnosti tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov s latentnoy infektsiyey.* [The method for immunological assessing the activity of tuberculosis infection in children and adolescents]. RF Patent no. 2726789 as of 15.07.2020.
2. Elov A.A., Vladimirskiy M.A., Smerdin S.V., Elufimova E.I. Gene expression in peripheral blood cells for differentiation of active and latent tuberculosis infection in children and adolescents *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 28-33. (In Russ.)
3. Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P., Dementyeva E.A., Shibakova N.D., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V. Comparison of laboratory tests of QuantiFERON, Tubinferon, and Diaskintest in children with tuberculosis infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2016, vol. 61, no. 12, pp. 838-842. (In Russ.)
4. Mezentseva A.V., Tyulkova T.E., Chugaev Yu.P. et al. Activity of tuberculosis when calcification is detected in the chest lymph nodes and lungs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.)
5. *Tuberkulez u detey.* [Tuberculosis in children]. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2. Accessed October 01, 2024
6. Buonsenso Danilo M.D., Seddon James A. PhD, Esposito Susanna M.D., Barcellini Lucia M.D. QuantiFERON-TB Gold Plus performance in children: a narrative review. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 2023, vol. 42, no. 5, pp. 158-165.
7. Colangeli R., Gupta A., Vinhas S.A. et al. Mycobacterium tuberculosis progresses through two phases of latent infection in humans. *Nat. Commun.*, 2020, no. 11, pp. 4870.
8. de Araujo L.S., Vaas L.A.I., Ribeiro-Alves M. et al. Transcriptomic biomarkers for tuberculosis: evaluation of DOCK9, EPHA4, and NPC2 MRNA expression in peripheral blood. *Front. Microbiol.*, 2016, no. 7, pp. 01586.
9. Drain P.K., Bajema K., Dowdy D. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol.*, 2018, no. 31, pp. e00021-18 (2018).
10. Esmail H., Lai R.P., Lesovsky M. et al. Characterization of progressive HIV associated tuberculosis using 2-deoxy – [18F] fluoro Dglucose positron emission and computed tomography. *Nat. Medicine*, 2016, pp. 1090-1093.
11. Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. et al. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2017, no. 15, pp. 453-464.
12. Goletti, D., Petrone L., Ippolito G. et al. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biolo.gical drugs. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2018, no. 6, pp. 501- 512.
13. Kaforou M., Broderick C., Vito O. et al. Transcriptomics for child and adolescent tuberculosis. *Immunol. Rev.*, 2022, vol. 309, no. 1, pp. 97-122.
14. Khabibullina N.F., Kutuzova D.M., Burmistrova I.A., Lyadova I.V. The biological and clinical aspects of a latent tuberculosis infection. *Trop. Med. Infect. Dis.*, 2022, no. 7, pp. 48.
15. Sartori N.S., de Andrade N.P.B., da Silva Chakr R.M. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review. *Clin. Rheumatol.*, 2020, no. 39, pp. 1439-1447.
16. Singhania H., Verma R., Graham Ch.et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis infection. *Nature Communications*, 2018, no. 1, pp. 1-17.
17. Soare, A., Gheorghiu A., Arama V. et al. Risk of active tuberculosis in patients with inflammatory arthritis receiving TNF inhibitors: a look beyond the baselinetuberculosis screening protocol. *Clin. Rheumatol.*, 2018, no. 37, pp. 2391-2397.
18. Tabone L., Verma R., Singhania A. et al. Blood transcriptomics reveal the evolution and resolution of the immune response in tuberculosis. *Journal Experimental of Medicine*, 2021, vol. 218, no. 10, pp. 20210915.
19. Vladimirsky M.A., Lapenkova M.B., Rybina O.A., Aksenova V.A., Plehanova M.A. Immunologic analysis of active tuberculosis infection in children and adolescents. *Journal of Immunology and Infectious Diseases*, 2022, vol. 9, no. 1, pp. 1-8.
20. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, Switzerland 2018. PMID: 30277688 Bookshelf ID: NBK531235.
21. Xing-hao Yi., Bo Zhang, Yu-rong Fu., Zheng-jun Yi. STAT1 and its related molecules as potential biomarkers in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Cell Mol. Med.*, 2020, vol. 224, pp. 2866-2878.
22. Zhou J., Kong C., Shi Y. et al. Comparison of the Interferon-Gamma Release Assay with the traditional Methods for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection in children. *Medicine*, 2014, vol. 93, no. 15, pp. 87.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. + 7 (495) 681-11-66

Владимирский Михаил Александрович
Д. м. н., профессор, заведующий научной лабораторией иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции
E-mail: mvladimirskij@mail.ru

Лапенкова Марина Борисовна
К. м. н., научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: manyshik@list.ru

Ёлов Андрей Александрович
Д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции.
E-mail: anyol@mail.ru

Аксёнова Валентина Александровна
Д. м. н., профессор

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н, доцент, заместитель главного врача по научно-клинической работе
E-mail: dina-plus@mail.ru

Смердин Сергей Викторович
Д. м. н, профессор, заслуженный врач РФ, главный врач
E-mail: smerdin_030@mail.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ
121552, Москва, ул. Ак. Чазова, д. 15А

Руткевич Павел Николаевич
Научный сотрудник лаборатории НИИЭК им. ак. В.Н. Смирнова
E-mail: routkevich@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: + 7 (495) 681-11-66

Mikhail A. Vladimirskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: mvladimirskij@mail.ru

Marina B. Lapenkova
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: manyshik@list.ru

Andrey A. Elov
Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection
Email: anyol@mail.ru

Valentina A. Aksenova
Doctor of Medical Sciences, Professor

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Head Physician for Research and Clinical Activities
Email: dina-plus@mail.ru

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Head Physician
Email: smerdin_030@mail.ru

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian of Health Russia
15A Ak. Chazov St., Moscow, 121552

Pavel N. Rutkevich
Researcher of the Laboratory, V.N. Smirnov Research Institute of Experimental Cardiology
Email: routkevich@yandex.ru

Поступила 24.01.2024

Submitted as of 24.01.2024

Собственные разработки и продукты для импортозамещения

Масштабное биотехнологическое производство

Партнерство с ведущими научными центрами

Представительства в России и за рубежом

10 000+
единиц продукции

23
года на рынке

5 000+
высококвалифицированных сотрудников

11
производственных площадок

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

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

rpharm.ru

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Реклама АО «Р-Фарм»
rpharm.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-036.88
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-40-47

Факторы риска летального исхода у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину по данным федерального регистра лиц, больных туберкулезом

И.А. ВАСИЛЬЕВА[1], В.В. ТЕСТОВ[1], С.А. СТЕРЛИКОВ[1,2], В.С. БУРЫХИН[1], В.Г. КУДРИНА[2], Н.Д. УРУШАДЗЕ[1]

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на генеральной совокупности (Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом РФ (ФРБТ)) изучить факторы, влияющие на риск и сроки наступления летального исхода у больных туберкулезом с подтвержденной устойчивостью к рифампицину.

Материалы и методы. На генеральной совокупности (Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом РФ (ФРБТ)) проведено ретроспективное когортное исследование предикторов летального исхода у 15604 больных туберкулезом с подтвержденной устойчивостью как минимум к рифампицину, зарегистрированных для лечения в 2021 г.

Результаты. Ведущими факторами риска летального исхода являлись: положительный ВИЧ-статус (aOR=2,82; 95% ДИ 2,60-3,06), прерывание лечения в анамнезе (aOR=1,90; 95% ДИ 1,67-2,15), возраст пациента (aOR=1,03; 95% ДИ 1,02-1,03). Риск летального исхода снижался у пациентов женского пола (aOR=0,76; 95% ДИ 0,69-0,83), у пациентов без устойчивости возбудителя к фторхинолонам (aOR=0,77; 95% ДИ 0,71-0,85) и у больных с рецидивом туберкулеза (aOR=0,85; 95% ДИ 0,75-0,97). Сроки наступления летального исхода были снижены у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, у больных без уточненной устойчивости возбудителя к фторхинолонам, а среди пациентов с ВИЧ-позитивным статусом – у неполучавших антиретровирусную терапию (АРТ).

Заключение. Для снижения риска летального исхода, наряду с механизмами раннего выявления туберкулеза, целесообразно своевременно задействовать антиретровирусную терапию у ВИЧ-позитивных пациентов, а также контролировать адекватность назначаемой противотуберкулезной терапии и мотивацию пациента к лечению.

Ключевые слова: предикторы летального исхода, факторы риска, туберкулез, устойчивость к рифампицину.

Для цитирования: Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А., Бурыхин В.С., Кудрина В.Г., Урушадзе Н.Д. Факторы риска летального исхода у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину по данным федерального регистра лиц, больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 40–47. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-40-47

Lethal Risk Factors in Patients with Rifampicin Resistant Tuberculosis according to Federal Register of Tuberculosis Cases

I.A. VASILYEVA[1], V.V. TESTOV[1], S.A. STERLIKOV[1,2], V.S. BURYKHIN[1], V.G. KUDRINA[2], N.D. URUSHADZE[1]

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

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

ABSTRACT

The objective: to study the factors influencing the risk and timing of a lethal outcome in tuberculosis patients with confirmed resistance to rifampicin in general population (Federal Register of Tuberculosis Cases of the Russian Federation (FRTBC)).

Subjects and Methods. 15,604 tuberculosis patients with confirmed resistance to at least rifampicin and registered for treatment in 2021 were enrolled in a retrospective cohort study of lethal outcome predictors in general population (Federal Register of Tuberculosis Cases of the Russian Federation (FRTBC)).

Results. The leading lethal risk factors were as follows: positive HIV status (aOR=2.82; 95% CI 2.60-3.06), history of treatment interruption (aOR=1.90; 95% CI 1.67-2.15), and patient age (aOR=1.03; 95% CI 1.02-1.03). The lower risk of mortality was noted in female patients (aOR=0.76; 95% CI 0.69-0.83), patients susceptible to fluoroquinolones (aOR=0.77; 95% CI 0.71-0.85), and patients with tuberculosis relapse (aOR=0.85; 95% CI 0.75-0.97). The time to death was shorter in new tuberculosis patients, patients with no confirmed resistance to fluoroquinolone, and HIV positive patients not receiving antiretroviral therapy (ART).

Conclusion. To reduce the risk of a lethal outcome in addition to early detection of tuberculosis, it is advisable to administer antiretroviral therapy in HIV positive patients in a timely manner, as well as to monitor the adequacy of anti-tuberculosis therapy prescribed and the patient's adherence to treatment.

Key words: predictors of death, risk factors, tuberculosis, rifampicin resistance.

For citation: Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A., Burykhin V.S., Kudrina V.G., Urushadze N.D. Lethal risk factors in patients with rifampicin resistant tuberculosis according to Federal Register of Tuberculosis Cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 40–47. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-40-47

Для корреспонденции:
Стерликов Сергей Александрович
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:
Sergey A. Sterlikov
Email: sterlikov@list.ru

Введение

К наиболее значимому неблагоприятному результату лечения больных туберкулезом относится летальный исход. В связи с этим изучение предикторов летального исхода считается актуальным для многих исследователей, как зарубежных, так и российских. Ряд зарубежных исследователей отмечали в качестве факторов риска следующие параметры: возраст [10, 11, 13], мужской пол [8, 11, 13], сопутствующую ВИЧ-инфекцию [10, 12, 14]. Данные об ассоциации летального исхода с диагностированным бактериовыделением противоречивы. Так, Orofino R.L. et al. [14] отмечали повышение риска летального исхода при отсутствии бактериовыделения, в то время как другие авторы [12] указывали на бактериовыделение как на фактор риска летального исхода. С практической точки зрения наибольший интерес вызывают исследования, проводившиеся в Российской Федерации, однако таких сравнительно немного. Dewan P.K. et al. [9] (исследование проводилось в Орловской области) в качестве независимых факторов риска летального исхода отмечали безработицу, отсутствие определенного места жительства, застойную сердечную недостаточность, хронические неспецифические заболевания легких, рак, двустороннюю локализацию туберкулеза легких, гипербилирубинемию. Саенко С.С. [5] в результате исследования на большой выборке данных, стратифицированных в зависимости от наличия лекарственной устойчивости возбудителя и ВИЧ-инфекции, определил следующие предикторы: наличие ВИЧ-инфекции, прерывание лечения в анамнезе, положительный результат бактериоскопии мокроты, наличие деструктивных изменений в легочной ткани. Также неблагоприятному исходу способствовали мужской пол и увеличение возраста пациента. У больных с лекарственной устойчивостью возбудителя как минимум к рифампицину летальному исходу способствовали проживание в сельской местности и положительный результат бактериоскопии мокроты при регистрации случая. У больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией летальному исходу способствовали: прерывание лечения туберкулеза в анамнезе и положительный результат бактериоскопии мокроты; а препятствовало – прием антиретровирусной терапии. Громов А.В. [4] в многофакторном пятилетнем исследовании, проведенном на базе одного из регионов Российской Федерации (Камчатский край), выделяет активное выявление случаев туберкулеза в качестве ведущего фактора, предотвращающего летальность.

Особое значение изучение причин неблагоприятного исхода приобретает для больных туберкулезом с устойчивостью как минимум к рифампицину, которые получают лечение по режимам лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Высокая летальность представляет существенную проблему как в Российской Федерации (по данным 2022 г., летальный исход от всех причин у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину составил 17,8% [3], являясь ведущей причиной снижения эффективности лечения), так и в Европейском регионе ВОЗ (по данным 2021 г., летальный исход у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину был зарегистрирован в 14,2% случаев [15] и также являлся ведущим фактором неблагоприятного исхода лечения). Таким образом, исследование факторов, влияющих на риск летального исхода у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью как минимум к рифампицину, является актуальным.

В 2017 г. была начата эксплуатация Федерального регистра лиц, больных туберкулезом (ФРБТ). К 2020 г. было достигнуто удовлетворительное качество ведения ФРБТ во всех субъектах Российской Федерации, что позволило использовать его с целью эпидемиологического мониторинга последствий пандемии COVID-19 [7], а позже – для выявления возрастно-половых особенностей формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза [2], а также изучения эффектов от внедрения укороченных режимов лечения [1]. В настоящее

время появилась возможность анализа результатов лечения на генеральной совокупности и изучения влияющих на них факторов, что имеет прикладное значение.

Цель исследования

На генеральной совокупности изучить факторы, влияющие на риск и сроки наступления летального исхода у больных туберкулезом с подтвержденной устойчивостью к рифампицину.

Материалы и методы

В ретроспективном когортном исследовании изучены результаты лечения больных туберкулезом, зарегистрированных в 2021 г. на режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, имеющие подтвержденную лекарственную устойчивость возбудителя как минимум к рифампицину. Длительность наблюдения за каждым случаем лечения составила не менее двух лет (выборка для исследования сформирована по состоянию на 06.05.2024). Первичным документом, на основании данных из которого проводилось изучение факторов риска летального исхода, был обезличенный журнал № 503/у, выгружаемый из ФРБТ. Проведено сопоставление факторов риска летального исхода пациентов, завершивших лечение успешно и умерших от любой причины. Успешным лечением считались следующие исходы: эффективный курс химиотерапии, подтвержденный микроскопией, посевом или по клинико-рентгенологическим параметрам. Схема подготовки данных представлена на рис. 1.

В когорте из 22675 пациентов, сформированной после исключения выявленных посмертно, пациентов без подтвержденной устойчивости к рифампицину и в том числе детей, успешное лечение отмечалось в 52,5% случаев; неудача лечения – в 12,9%; умерло от туберкулеза – 4,4%; умерло от других причин – 12,0%; прервало курс химиотерапии – 13,6%; выбыло – 3,6%; исход не был оценен в 1,1% случаев. В дальнейшее исследование были взяты только пациентами с успешным лечением (11895), а также умершие от любых причин (3709).

Из общего числа возможных факторов риска летального исхода либо препятствующих ему было доступно изучение пола, возраста, устойчивости к фторхинолону и история предыдущего лечения, в которой в соответствии со стандартными дефинициями различали: впервые выявленные больные (ВВ) – новые случаи лечения туберкулеза; случаи лечения рецидива туберкулеза (пациенты, у которых ранее был достигнут эффективный курс химиотерапии, однако впоследствии возник рецидив заболевания); случаи лечения после неэффективного курса химиотерапии (ПНКХТ), которые включали как случаи лечения после регистрации исхода «неэффективный курс химиотерапии», так и случаи лечения пациентов, переведенных с I, II, III режимов лечения на IV, V режимы химиотерапии, случаи лечения после прерывания курса химиотерапии (ППКХТ), прочие повторные случаи лечения, а также предыдущая история лечения которых не детализирована.

Статистическая обработка информации выполнена в среде R версии 4.3.1. Был рассчитан относительный риск (RR) и его 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Для сопоставления возраста пациентов между завершившими лечение успешно и умершими был проведен квартильный анализ, рассчитана медиана и ее 95% ДИ (функция MedianCI из пакета DescTools); вероятность отклонения ну-

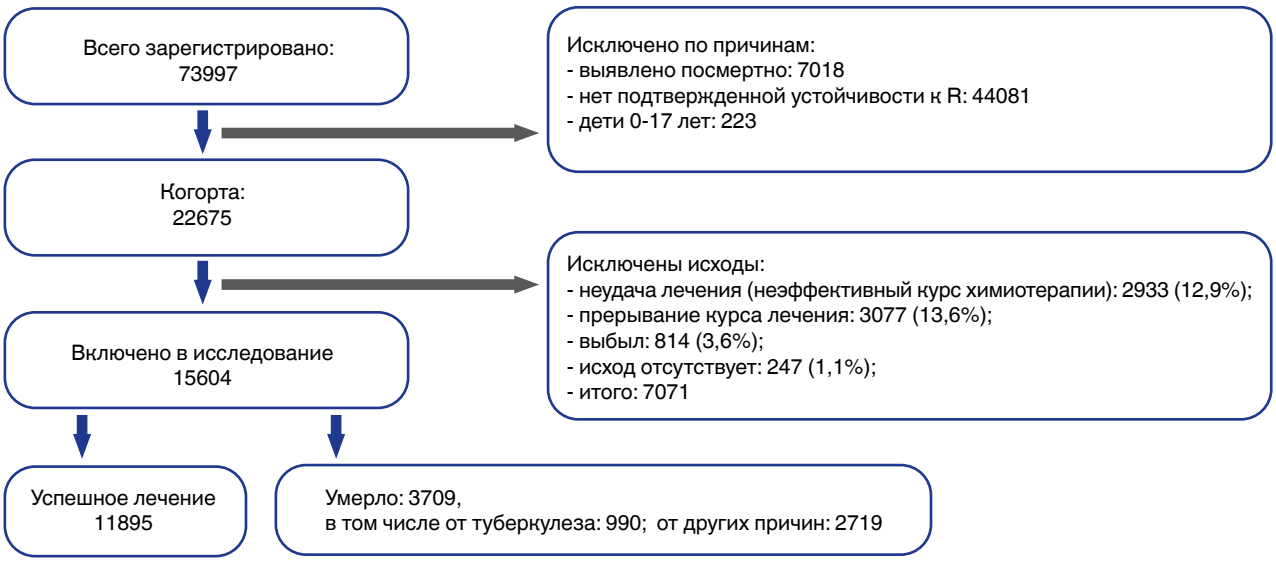


Рис. 1. *Схема включения в исследование и исключения из него*

Fig. 1. *Chart for the study inclusion and exclusion*

левой гипотезы проверена с использованием теста Манна-Уитни. Для мультиноминальных признаков (таких как регистрационная группа), статистическая значимость различий частот рассчитывалась с использованием точного критерия Фишера для таблиц кросстабуляции с размерностью, большей чем 2x2. Также был проведен многофакторный анализ с использованием логистической регрессии с последующим расчетом коэффициентов уравнения (estimate) скорректированного отношения шансов (aOR) и его 95% ДИ путем вычисления экспоненты коэффициентов уравнения логистической регрессии и их 95% ДИ. Анализ выживаемости проведен с применением пакетов survival и survminer только для группы пациентов с летальным исходом, так как включение всей когорты было нецелесообразно (летальный исход наступал менее, чем у половины пациентов).

Результаты исследования

В результате анализа периода, в который чаще всего происходили случаи смерти пациентов, было выявлено, что медиана выживаемости пациентов, которые умерли в ходе наблюдения, составила 144 дня (95%ДИ 136-150). Относительный риск летального исхода, определяемый факторами – номинальными признаками, представлен в табл. 1.

Медиана возраста пациентов, завершивших лечение успешно, составила 42 года (95% ДИ 41-42); 25% квартиль – 35 лет; 75% квартиль – 49 лет. У пациентов, умерших от любой причины, медиана возраста составила 43 года (95% ДИ 42-43); 25% квартиль – 37 лет; 75% квартиль – 51 год; $p<0{,}0001$. Детальное влияние возраста на вероятность летального исхода можно оценить в многофакторном анализе (см. далее).

Влияние традиционных факторов риска: возраста, пола, наличия устойчивости возбудителя к фторхинолонам было статистически значимым. Что касается регистрационных групп, то риск летального исхода (РЛИ) был наиболее высок в группе пациентов, получавших лечение после прерывания курса химиотерапии (успешное лечение – 1076; умерло – 612; доля умерших в сумме успешно вылеченных и умерших: 36,26%; 95% ДИ 34,00-38,58). Меньше РЛИ был в случаях повторного лечения с неуточненной историей предыдущего лечения (соответственно, 549; 191; 25,81%; 95% ДИ 22,79-29,08), у впервые выявленных больных (соответственно, 3776; 1093; 24,46%; 95% ДИ 23,22-25,74). Относительно низким РЛИ был в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии (успешное лечение – 4028; умерло – 1122; доля умерших в сумме успешно вылеченных и умерших: 21,79%; 95%ДИ 20,68-22,93) и в случаях лечения рецидива туберкулеза (соответственно – 1863; 502; 21,23%; 95% ДИ 19,63-22,92). Для пациентов, переведенных для продолжения лечения, влияние регистрационной группы на исход лечения не определялось. Относительно высокий РЛИ у впервые выявленных больных может объясняться влиянием несвоевременного выявления в ряде этих случаев, что является предиктором неблагоприятного исхода [3, 6]. Это подтверждается и тем, что медиана выживаемости у умерших впервые выявленных больных составила всего 84 дня (95% ДИ 74-92). Что касается летального исхода среди случаев рецидива туберкулеза, то такие пациенты регулярно выявляются, в связи с чем медиана выживаемости у них гораздо выше: 138 дней (95% ДИ 113-157). Медиана выживаемости пациентов, прервавших предыдущий курс химиотерапии, составила 163 дня (95% ДИ 146-182); вероятнее всего, данные пациенты умирали, прежде всего, вследствие недостаточной приверженности к лечению, эффект от которой проявлялся на поздних сроках. Наибольшей была

Таблица 1. **Факторы риска летального исхода (номинальные признаки)**
Table 1. **Lethal risk factors (nominal signs)**

Наименование фактора	Варианты	Летальный исход	Успешное лечение	RR 95%CI	*p*
Пол	Мужской	2931	8659	1,30 1,22-1,40	<0,001
	Женский	778	3236		
Коинфекция туберкулез и ВИЧ	Есть	1902	3640	1,91 1,81-2,02	<0,001
	Нет	1807	8255		
Наличие устойчивости возбудителя к фторхинолонам	Есть	976	2651	1,17 1,11-1,26	<0,001
	Нет	2733	9244		
История предыдущего лечения	ВВ	1093	3376	-	<0,001
	Рецидив	502	1863		
	ПНКХТ	1122	4028		
	ППКХТ	612	1076		
	Прочие	191	549		
	Переведенные	189	603		

медиана выживаемости в случаях лечения после неэффективного курса химиотерапии; данная регистрационная группа формируется в том числе в результате выявления у больных туберкулезом, ранее зарегистрированных на I, II, III режимы лечения, устойчивости к рифампицину. При этом случаи смерти, зарегистрированные у впервые выявленных больных в результате несвоевременного выявления, остаются за пределами этой группы, что и объясняет сравнительно низкую и позднюю летальность этих пациентов.

При проведении многофакторного анализа подтвердилась высокая статистическая значимость следующих факторов: возраст (estimate=0,03; aOR=1,03; 95% ДИ 1,02-1,03), пол (для женского пола estimate=-0,28; aOR=0,76; 95% ДИ 0,69-0,83), положительный ВИЧ-статус (estimate=1,04; aOR=2,82; 95% ДИ 2,60-3,06), отсутствие устойчивости к фторхинолонам (estimate=-0,26; aOR=0,77; 95% ДИ 0,71-0,85), группа лечения после прерывания курса химиотерапии (estimate=0,64; aOR=1,90; 95% ДИ 1,67-2,15) или рецидив туберкулеза (estimate=-0,16; aOR=0,85; 95% ДИ 0,75-0,97). Общая динамика выживаемости пациентов приведена на рис. 2.

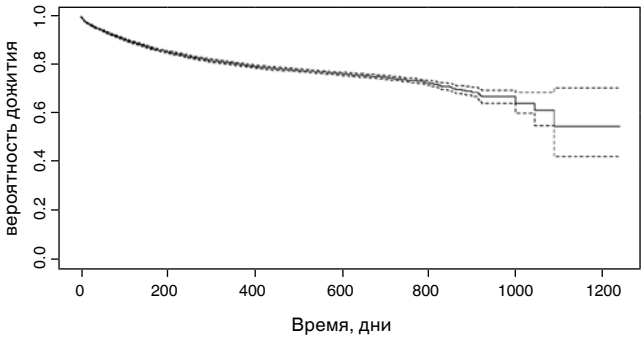


Рис. 2. *Динамика выживаемости пациентов, включенных в исследование (успешно вылеченных [цензурированы справа] и умерших; n=15604)*

Fig. 2. *Changes in survival of patients included in the study (successfully treated [right censored] and died; n=15,604)*

Дальнейший анализ срока наступления летального исхода касался только умерших пациентов. Также был оценен срок наступления летального исхода случаев лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ+ВИЧ) при назначении им антиретровирусной терапии (АРТ) и ко-тримаксозола. Без назначения АРТ медиана продолжительности жизни случаев лечения пациентов ТБ+ВИЧ составляла 106 дней (95% ДИ 96-115), а при назначении – 164 дня (95% ДИ 150-183), $p<0{,}0001$ (рис. 3). В то же время назначение ко-тримаксозола не оказало влияния на продолжительность жизни пациентов ТБ+ВИЧ, которая составляла у пациентов без ко-тримаксозола 121 день (95%ДИ 112-130),

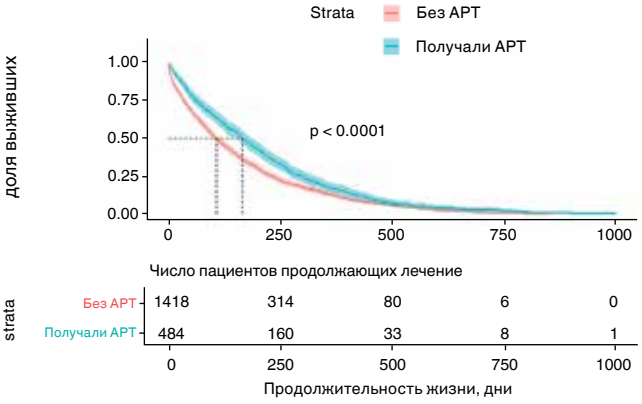


Рис. 3. *Продолжительность жизни пациентов с ТБ+ВИЧ в зависимости от назначения АРТ. Цветовыми областями показаны 95% доверительные интервалы показателей*

Fig. 3. *Life expectancy of patients with TB/HIV coinfection depending on ART prescription. Colored areas show 95% confidence intervals*

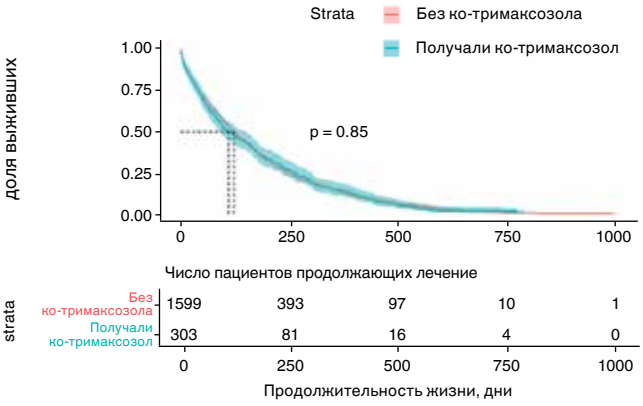


Рис. 4. *Продолжительность жизни пациентов ТБ+ВИЧ в зависимости от назначения ко-тримаксозола. Цветовыми областями показаны 95% доверительные интервалы показателей*

Fig. 4. *Life expectancy of patients with TB/HIV coinfection depending on prescription of co-trimaxozole. Colored areas show 95% confidence intervals*

с ко-тримаксозолом – 108 дней (95% ДИ 89-147), $p=0{,}85$ (рис. 4).

Несмотря на то, что наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам у этих пациентов являлось фактором риска летального исхода, в результате проведенного анализа выяснилось, что данный признак не влияет негативно на сроки его наступления: при наличии устойчивости медиана выживаемости составляла 208 дней (95% ДИ 194,230), а без нее – 124 дня (95% ДИ 115-131), $p<0{,}0001$ (рис. 5).

Это позволяет полагать, что в случае выявления устойчивости МБТ к фторхинолонам имеется достаточный период времени для того, чтобы получить результаты фенотипического теста на лекарственную чувствительность МБТ, в том числе к инновационным препаратам, подобрать наилучший режим лечения.

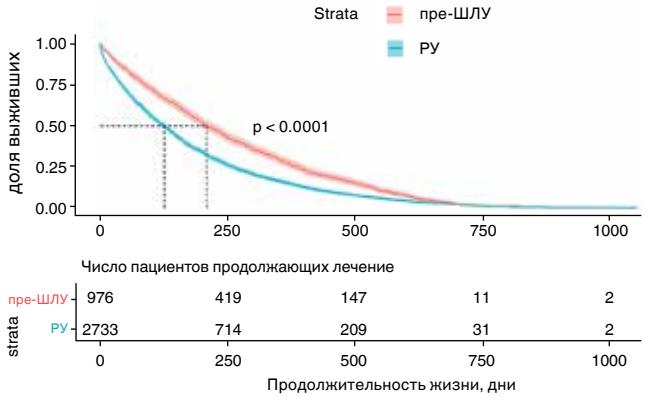


Рис. 5. *Продолжительность жизни умерших пациентов с подтвержденной устойчивостью МБТ к рифампицину в зависимости от наличия устойчивости МБТ к фторхинолонам. Цветовыми областями показаны 95% доверительные интервалы показателей*

Fig. 5. *Life expectancy of deceased patients with confirmed resistance to rifampicin depending on the presence of resistance to fluoroquinolones. Colored areas show 95% confidence intervals*

Заключение

Исследование на генеральной совокупности результатов лечения подтвердило ранее проведенные исследования на выборочной совокупности. Так, наибольшее негативное влияние оказывают наличие ВИЧ-инфекции и неблагоприятная истории предыдущего лечения (прерывание курса химиотерапии в анамнезе). Меньшее влияние имеют возраст, пол пациента и наличие лекарственной устойчивости к фторхинолонам. Новым результатом явились данные по срокам наступления летального исхода в зависимости: от истории предыдущего лечения (наименьший – при новых случаях ТБ, наибольший – при наличии предыдущего лечения ТБ); применения АРТ (больший при назначении АРТ); применения ко-тримаксозола (отсутствует влияние). Для снижения риска летального исхода целесообразно, наряду с механизмами раннего выявления пациентов, своевременно задействовать возможности применения АРТ у ВИЧ-позитивных пациентов, а также осуществлять контроль адекватности назначенной химиотерапии ТБ и формировать повышение мотивации пациентов к лечению.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурыхин В.С., Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Кудрина В.Г., Урушадзе Н.Д. Моделирование условий и результатов внедрения укороченных режимов лечения больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т.101, № 6. – С. 8-12. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-8-12
2. Бурыхин В.С., Тестов В.В., Стерликов С.А. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 3. – С. 271 – 286. https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-271-286
3. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарев С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2021–2022 гг. Статистические материалы. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2023. – 56 с.
4. Громов А.В., Стерликов С.А., Михайлова Ю.В. Факторы риска летального исхода от туберкулеза в субъекте с низкой плотностью населения (Камчатском крае) // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 48-55.
5. Саенко С.С. Совершенствование организации лечения больных туберкулезом в современных условиях. Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение. М., 2021. – 24. с.
6. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Малиев Б.М., Широкова А.А., Хоротэтто В.А., Майжегишева А.С. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на результаты лечения взрослых пациентов с туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 33-40. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40
7. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А., Сидорова И.А., Михайлова Ю.В. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 11. – С. 6-11. – https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11

REFERENCES

1. Burykhin V.S., Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Kudrina V.G., Urushadze N.D. Simulation of conditions and results of implementation of short-course treatment regimes in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6 pp. 8-12. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-8-12
2. Burykhin V.S., Testov V.V., Sterlikov S.A. Age and gender features of primary drug resistance of *Mycobacteria tuberculosis*. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2022, no. 3, pp. 271-286. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-271-286
3. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Obukhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlay D.A. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2021-2022 gg. Statisticheskiye Materialy.* [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2017-2018. Statistic materials]. Moscow, FGBU NMITS FPI Minzdrava Rossii Publ., 2023, 56 p.
4. Gromov A.V., Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V. Risk factors of lethal outcomes of tuberculosis in a region with low population density (Kamchatskiy Kray). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 48-55. (In Russ.)
5. Saenko S.S. *Sovershenstvovaniye organizatsii lecheniya bolnykh tuberkulezom v sovremennykh usloviyakh. Avtoref. dis. kand. med. nauk.* [Improvement of organization of treatment of tuberculosis patients under current conditions. Synops. of Cand. Diss.]. Moscow, 2021, 24 p.
6. Sterlikov S.A., Galkin V.B., Maliev B.M., Shirokova A.A., Khorotetto V.A., Mayzhegisheva A.S. Impact of active case finding on treatment outcomes in adult pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 7, pp. 33-40. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-33-40
7. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V. Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 11, pp. 6-11. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11

8. Dale K., Tay E., Trauer J.M., Trevan P., Denholm J. Gender differences in tuberculosis diagnosis, treatment and outcomes in Victoria, Australia, 2002–2015 // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.– 2017. – Vol. 21. – № 12. – P. 1264-1271. https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0338

9. Dewan P.K., Argun P.M., Kiryanova H., Kondroshova N.V., Khorosheva T.M., Laserson K., Kluge H., Jakubowiak W., Wells C., Kazionny B. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 598-602.

10. Gayoso R., Dalcolmo M., Braga J.U., Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012 // Braz J Infect Dis. – 2018. – Vol.22, № 4. – P. 305-310. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.002

11. Hood G., Trieu L., Ahuja S.D. Mortality among tuberculosis patients in New York City // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 252-259. https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0305

12. Kliiman K., Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 454-463.

13. Nair D., Velayutham B., Kannan T., Tripathy J.P., Harries A.D., Natrajan M., Swaminathan S. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India // Public Health Action. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 32-38. https://doi.org/10.5588/pha.16.0055

14. Orofino R.L., Brasil P.E., Trajman A., Schmaltz C.A.S., Dalcolmo M., Rolla V.C. Predictors of tuberculosis treatment outcomes // J. Bras. Pneumol. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 88-97. https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100013

15. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023: 2021 data. World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control, 2023. – 145 p.

8. Dale K., Tay E., Trauer J.M., Trevan P., Denholm J. Gender differences in tuberculosis diagnosis, treatment and outcomes in Victoria, Australia, 2002–2015. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, vol. 21. no. 12, pp. 1264-1271. https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0338

9. Dewan P.K., Argun P.M., Kiryanova H., Kondroshova N.V., Khorosheva T.M., Laserson K., Kluge H., Jakubowiak W., Wells C., Kazionny B. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases,* 2004, vol. 8, no. 5, pp. 598-602.

10. Gayoso R., Dalcolmo M., Braga J.U., Barreira D. Predictors of mortality in multidrug-resistant tuberculosis patients from Brazilian reference centers, 2005 to 2012. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 305-310. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.002

11. Hood G., Trieu L., Ahuja S.D. Mortality among tuberculosis patients in New York City. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 23, no. 2, pp. 252-259. https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0305

12. Kliiman K., Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 454-463.

13. Nair D., Velayutham B., Kannan T., Tripathy J.P., Harries A.D., Natrajan M., Swaminathan S. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India. *Public Health Action*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 32-38. https://doi.org/10.5588/pha.16.0055

14. Orofino R.L., Brasil P.E., Trajman A., Schmaltz C.A.S., Dalcolmo M., Rolla V.C. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J. Bras. Pneumol.*, 2012, vol. 38, no. 1, pp. 88-97. https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000100013

15. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2023: 2021 data. World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control, 2023. 145 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.
Тел. +7 (495) 681-11-66

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

Тестов Вадим Витальевич
К. м. н, заместитель директора по организационно-методической работе
E-mail: testov.vadim@mail.ru

Стерликов Сергей Александрович
Д. м. н, руководитель отдела эпидемиологии и мониторинга туберкулеза и ВИЧ-инфекции, доцент кафедры медицинской статистики и цифрового здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: sterlikov@list.ru
https://orcid.org/0000-0001-8173-8055
SPIN-код: 8672-4853

Бурыхин Валерий Сергеевич
Врач-методист Центра социально значимых инфекций
E-mail: bur1979@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

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

Vadim V. Testov
Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Statistics and Reporting
Email: testov.vadim@mail.ru

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Head of Department for Tuberculosis and HIV Epidemiology and Monitoring, Head of Department of Medical Statistics and Digital Health Care, Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: sterlikov@list.ru
https://orcid.org/0000-0001-8173-8055
SPIN-code: 8672-4853

Valery S. Burykhin
Physician Responsible for Statistics and Reporting, Center of Socially Important Infections
Email: bur1979@mail.ru

Урушадзе Наталья Дмитриевна
Младший научный сотрудник отдела инфекционной патологии
E-mail: urushadzend@nmrc.ru

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 680-05-99

Кудрина Валентина Григорьевна
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской статистики и цифрового здравоохранения
E-mail: kudrinu@mail.ru

Natalia D. Urushadze
Junior Researcher of Infectious Pathology Department
Email: urushadzend@nmrc.ru

Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Russian Ministry of Health
2 Build. 1. Barrikadnaya St., Moscow, 125993
Phone: +7 (495) 680-05-99

Valentina G. Kudrina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Medical Statistics and Digital Health Care
Email: kudrinu@mail.ru

Поступила 26.01.2024

Submitted as of 26.01.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 576.31:616.24-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-48-56

Роль кальдесмона CaD, интегрина αV, тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в молекулярных механизмах развития туберкулеза легких

А.Ю. МАРКЕЛОВА[1,2], Д.О. ЛЕОНТЬЕВА[1,3], Е.С. МИРОНОВА[1,3], Т.С. ЗУБАРЕВА[1,3], Ю.С. КРЫЛОВА[1,4], П.К. ЯБЛОНСКИЙ[1,5]

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

[2] **ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», г. Санкт-Петербург, РФ**

[3] **АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, РФ**

[4] **ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ**

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение роли белков CaD, интегрина αV и TIMP-1 в развитии туберкулеза легких.

Материалы и методы. Материалом для изучения послужили 27 образцов туберкулем легкого. В зависимости от степени воспалительных и репаративных процессов, происходящих в ткани туберкулемы, образцы были разделены на 3 группы. Визуализация таргетных белков проводилась с помощью иммуногистохимического метода исследования. Для количественной оценки проводился подсчет относительной площади экспрессии сигнальных молекул. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев.

Результаты. Анализ полученных данных показал повышение уровня экспрессии CaD при эпителизации стенки по сравнению с группой отсутствия соединительнотканной репарации, что связано с участием CaD в процессах, сопутствующих репарации и фиброзированию. При воспалительном процессе в гранулеме обнаружены статистически значимые различия уровней экспрессии интегрина αV между группами 2 и 3. Снижение уровня белка от 2 к 3 группе может быть связано с активацией противовоспалительного медиатора TGFβ1 и индукцией макрофагов M2. Результаты исследования уровня экспрессии TIMP-1 продемонстрировали его участие как в фиброзировании гранулем, так и в формировании соединительнотканного комплекса в очаге воспаления. Полученные данные свидетельствуют, что изученные белки могут рассматриваться в качестве информативных биомаркеров в молекулярной диагностике и оценке прогноза развития туберкулезного процесса в легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, биомаркеры, кальдесмон, интегрин αV, TIMP-1, молекулярная диагностика, прогноз.

Для цитирования: Маркелова А.Ю., Леонтьева Д.О., Миронова Е.С., Зубарева Т.С., Крылова Ю.С., Яблонский П.К. Роль кальдесмона CaD, интегрина αV, тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в молекулярных механизмах развития туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 48–56. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-48-56

The Role of Caldesmon CaD, Integrin αV, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases TIMP-1 in Molecular Mechanisms of Pulmonary Tuberculosis Development

A.YU. MARKELOVA[1,2], D.O. LEONTIEVA[1,3], E.S. MIRONOVA[1,3], T.S. ZUBAREVA[1,3], YU.S. KRYLOVA[1,4], P.K. YABLONSKIY[1,5]

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

[2] **Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia**

[3] **St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia**

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

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

ABSTRACT

The objective: to study the role of CaD proteins, αV integrin and TIMP-1 in the development of pulmonary tuberculosis.

Subjects and Methods. 27 specimens of pulmonary tuberculomas were used for this study. The specimens were divided into 3 goups in accordance with the degree of inflammatory and reparative changes occurring in the tuberculoma tissue. The targeting proteins were visualized by immunohistochemical methods. For quantification, the relative area of expression of signaling molecules was counted. The obtained data were statistically processed based on nonparametric criteria.

Results. Data analysis showed an increased level of CaD expression during wall epithelialisation compared to the group with no connective tissue repair, which was associated with the involvement of CaD in the concomitant repair and fibrosis formation. Statistically significant differences in the expression levels of αV integrin between Groups 2 and 3 were found in the case of granuloma inflammation. The decrease in the protein levels from Group 2 to Group 3 may be due to activation of the anti-inflammatory mediator TGFβ1 and induction of M2 macrophages. The results of testing TIMP-1 expression level demonstrated its involvement both in granuloma fibrosis and formation of connective tissue complex in the inflammation site. The obtained data indicate that the studied proteins can be considered as informative biomarkers in molecular diagnostics and assessment of prognosis of pulmonary tuberculosis development.

Key words: pulmonary tuberculosis, biomarkers, caldesmon, αV integrin, TIMP-1, molecular diagnostics, prognosis.

For citation: Markelova A.Yu., Leontieva D.O., Mironova E.S., Zubareva T.S., Krylova Yu.S., Yablonskiy P.K. The role of caldesmon CaD, integrin αV, tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 in molecular mechanisms of pulmonary tuberculosis development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 48–56. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-48-56

Для корреспонденции:
Миронова Екатерина Сергеевна
E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru

Correspondence:
Ekaterina S. Mironova
Email: katerina.mironova@gerontology.ru

Введение

Патогенез туберкулеза, как и любого хронического заболевания, связан с процессами воспаления и репарации, которые протекают одновременно и непосредственно влияют друг на друга. При туберкулезе наблюдается персистирующая деструкция соединительной ткани – циклический процесс, при котором преобладание синтеза внеклеточного матрикса фибробластами сменяется преобладанием разрушения ткани, связанного с выделением провоспалительных медиаторов иммунными клетками [1].

Изучение экспрессии сигнальных молекул в органах и тканях в норме и при патологии является перспективным и многообещающим направлением для разработки эффективных методов диагностики и лечения заболеваний. Известно, что в механизмах гранулематозного воспаления принимают участие такие сигнальные молекулы, как кальдесмон, интегрин αV и тканевый ингибитор металлопротеиназ, однако их роль в формировании туберкулезного патологического процесса до конца не выяснена. Кальдесмон (CaD) является одним из белков, принимающих участие в регуляции актинового цитоскелета, он вовлечен в такие важнейшие клеточные процессы, как рост, выживание, миграция и дифференцировка. В процессе формирования фиброза важную роль играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). При индукции ЭМП трансформирующим фактором роста-β (TGFβ1) актиновый цитоскелет реорганизуется в стрессовые волокна, а фибриллярный актин связывается с CaD для защиты от разрушающих факторов [13].

Увеличение уровня экспрессии CaD наблюдается при индукции ЭМП TGFβ1, эти изменения уровня CaD коррелируют с увеличением числа и размера фокальных адгезий (ФА) и повышенной сократительной способностью клеток [14]. ФА способны связывать цитоскелет со связанными интегринами и внеклеточным матриксом (ВКМ), а также выступать в роли биохимических сигнальных узлов для многих регуляторных путей. Таким образом, регуляция сборки и разборки ФА является важнейшим механизмом контроля функций клеток [20].

Семейство интегринов также играет важную роль в клеточной адгезии, они передают межклеточные сигналы, действуя как мембранные рецепторы [8]. Интегрины участвуют в миграции клеток, а также сборке и перестройке ВКМ [17]. В зависимости от поступивших сигналов интегрины обладают способностью либо повышать выживаемость клеток, либо инициировать апоптоз [15].

Показано, что αV-содержащие интегрины активируют профиброзный медиатор TGFβ, высвобождая его из неактивного состояния, в котором он связан с латентно-ассоциированным пептидом LAP и привязан к ВКМ [4, 17]. Так, интегрины αVβ1, αVβ5 и αVβ6 активируются при идиопатическом фиброзе легких. При этом интегрин αVβ6 вызывает активацию TGFβ в альвеолярных эпителиальных клетках, в то время как интегрин αvβ1 осуществляет данный процесс в миофибробластах, которые способствуют развитию фиброзного процесса [11, 17].

В процессе формирования фиброзной капсулы в очаге воспаления важную роль играет тканевый ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1) [19]. Деструкция паренхимы легкого возникает в результате действия матриксных металлопротеиназ (MMP), в частности, MMP-1, -2, -3, -8, -9, -10, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками [2, 6]. Главным ингибитором этих ферментов является TIMP-1, источником которого являются макрофа-

ги и фибробластоподобные клетки. В исследовании ряда авторов, посвященных изучению легочного фиброза, отмечено наличие белков группы TIMP в зонах ремоделирования соединительной ткани, при этом в здоровой ткани легкого экспрессия TIMP-1 практически не наблюдалась [9, 10, 18].

Таким образом, белки CaD, интегрин αV и TIMP-1 потенциально являются важными сигнальными молекулами, участвующими в формировании фиброза при туберкулезе легких. CaD регулирует организацию актинового цитоскелета при ЭМП, а также принимает непосредственное участие в таких процессах, как регуляция подвижности и миграции клеток, цитокинез и секреция. Интегрин αV, активируя профиброзный медиатор TGFβ, способствует миграции клеток, перестройке внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к активации макрофагов и подавлению иммунного надзора, опосредованного Т-клетками. TIMP-1 участвует в репарации ткани при воспалении, блокируя действие MMPs, тем самым позволяя сформироваться компонентам внеклеточного матрикса.

Цель исследования

Изучить роль белков CaD, интегрин αV и TIMP-1 в развитии туберкулеза легких.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 27 образцов ткани легкого, полученных от пациентов, находившихся на стационарном лечении в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии в 2013 г., которым проводилось хирургическое лечение туберкулеза легких. Среди пациентов мужчин было 19 (70,4%) чел., женщин – 8 (29,6%). Возраст пациентов варьировал от 25 лет до 57 лет. Для исследования была выбрана туберкулема (в стадии распада) как клиническая форма туберкулеза легких. Все пациенты имели ВИЧ-отрицательный статус.

Среди 27 пациентов впервые оперированные составили 88,9% (24 чел.), повторно – 11,1% (3 чел.). По результатам морфологического исследования операционного материала была определена степень активности туберкулезного воспаления: 2 степень – у 22,2% (6 чел.), 3 степень – у 44,4% (12 чел.), 4 степень – у 18,6% (5 чел.), 5 степень – у 14,8 (4 чел.). По результатам морфологического исследования образцы тканей легкого были разделены на 3 группы в зависимости от степени воспалительных и репаративных процессов, происходящих в пораженных структурах ткани. Группа 1 соответствовала частичной эпителизации в стенке каверны и отсутствию новых очагов воспаления в ткани, 2 группа характеризовалась трехслойной структурой стенки каверны и гранулемами в стадии рубцевания, а к 3 группе относились активные воспалительные процессы в тканях при отсутствии четких границ стенки каверны.

Визуализация исследуемых белков проводилась иммунногистохимическим методом с использованием первичных антител против CaD, интегрина αV, TIMP-1 (все Abcam, UK). Окрашенные микропрепараты сканировали с применением сканера препаратов Leica Aperio AT2 с последующим анализом, используя программное обеспечение Aperio ImageScope. На полученных изображениях выбирались области интереса: гранулемы или соединительнотканный компонент вокруг каверны. Морфометрическая обработка полученных изображений производилась с применением программы ImageJ. Определялся показатель относительной площади экспрессии каждого белка как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к площади, занимаемой исследуемой структурой ткани.

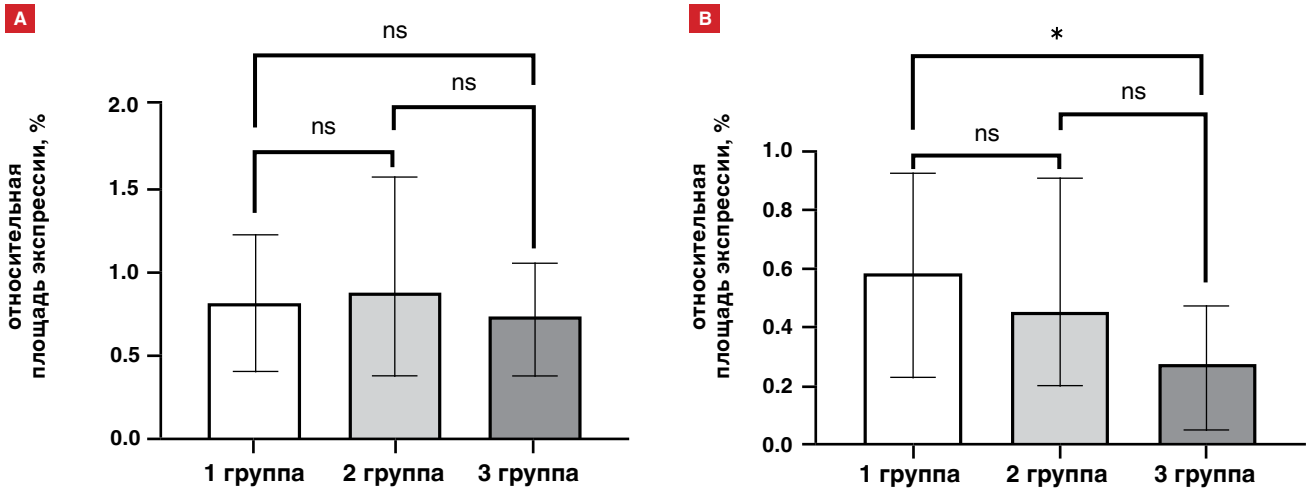
Статистический анализ данных проводился в программе Prism 9 (GraphPad Software Inc., США). Для каждой группы установлено несоответствие нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. Дальнейший анализ проведен с помощью непараметрических методов: критерия Крускала-Уоллиса и метода множественного сравнения Данна. Результаты представляли с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты и обсуждение

При исследовании воспалительных процессов в ткани гранулем экспрессия CaD обнаруживалась преимущественно в стенках сосудов. Статистически значимых различий экспрессии CaD не было между исследуемыми группами (рис. 1 A и 4 A-C). Это может свидетельствовать о нарушении реорганизации актинового цитоскелета гладкомышечных клеток медии сосудов, а также о снижении функциональной активности клеток легкого при туберкулезной патологии вне зависимости от степени воспалительного процесса [7, 20]. Важно отметить тесную связь состояния сосудистого русла ткани легкого с эффективностью лечения туберкулеза [5].

Анализ результатов иммуногистохимического исследования соединительнотканного компонента вокруг очагов некроза показал, что статистически значимые различия уровней экспрессии CaD в зависимости от характеристик репаративного процесса наблюдаются между 1 и 3 группами (рис. 1 B и 4 D-F).

При этом медианное значение уровня экспрессии CaD в 3 группе (отсутствие четких границ стенки каверны) оказалось в 2,07 раза меньше, чем в 1 группе (частичная эпителизация стенки каверны). Усиление экспрессии данного белка может быть связано с включением CaD в процессы, сопутствующие репарации и фиброзированию (миграция и пролиферация клеток, перестройка актинового цитоскелета



*p<0,05 – по сравнению с показателями в соответствующей группе сравнения

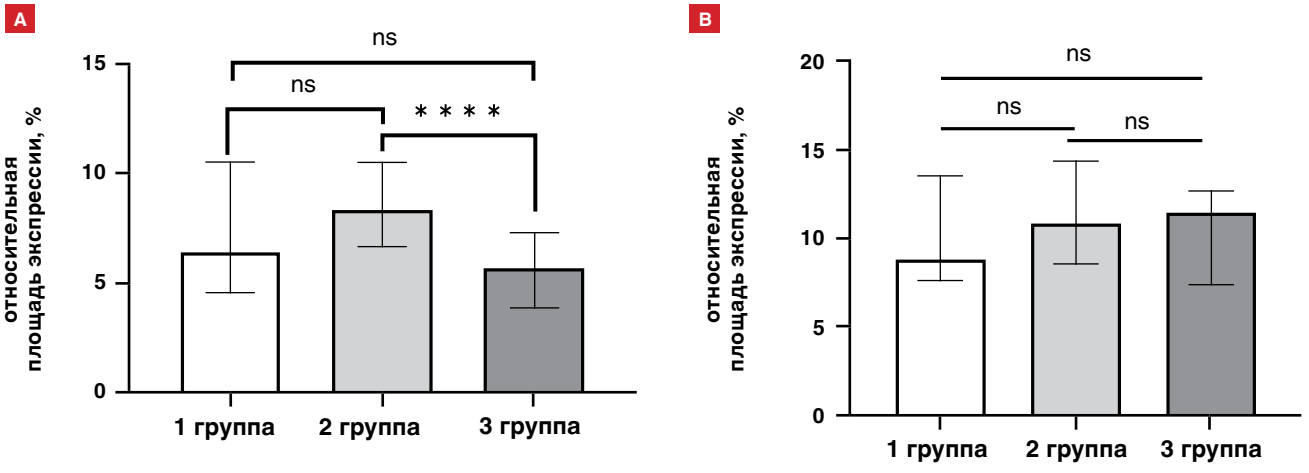
*p<0.05 – versus values in the corresponding comparison group

Рис. 1. *Показатели медианных значений относительной площади экспрессии CaD в зависимости от степени воспалительного процесса в гранулеме (A) и от степени репаративного процесса в стенке каверны (B).*

Fig. 1. *Median values of the relative area of CaD expression depending on the degree of the inflammation in the granuloma (A) and on the degree of the reparation in the cavity wall (B).*

и образование волокон стресса), что приводит к ремоделированию легочной ткани [14, 20].

Статистически значимые различия между уровнями экспрессии интегрина αV в гранулеме наблюдаются между 2 и 3 группами, при этом максимальная экспрессия интегрина αV оказалась характерна для 2 группы, которая соответствует переходной стадии рубцевания гранулем (рис. 2 A и 4 G-I). Полученные данные могут свидетельствовать об участии интегрина αV в активации противовоспалительного медиатора TGFβ1 [17]. Сигнальный каскад из противовоспалительных медиаторов, в который вовлечен TGFβ1, способствует подавлению синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и лейкотриена C4 [3]. Кроме того, в литературе имеются сведения о связи интегрина αV с индукцией макрофагов M2, участвующих в разрешении воспаления и восстановлении поврежденных тканей [4].

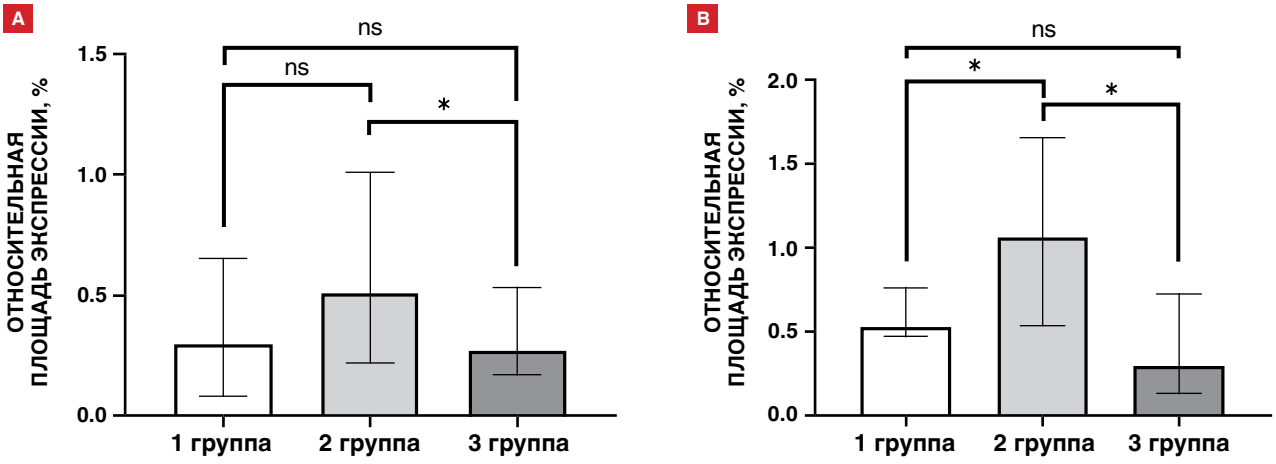


****p<0,0001 – по сравнению с показателями в соответствующей группе сравнения

****p<0.0001 – versus values in the corresponding comparison group

Рис. 2. *Показатели медианных значений относительной площади экспрессии интегрина αV в зависимости от степени воспалительного процесса в гранулеме (A) и от степени репаративного процесса в стенке каверны (B)*

Fig. 2. *Median values of the relative area of of integrin αV expression depending on the degree of the inflammation in the granuloma (A) and on the degree of the reparation in the cavity wall (B)*



*p<0,05 – по сравнению с показателями в соответствующей группе сравнения
*p<0.05 – versus values in the corresponding comparison group

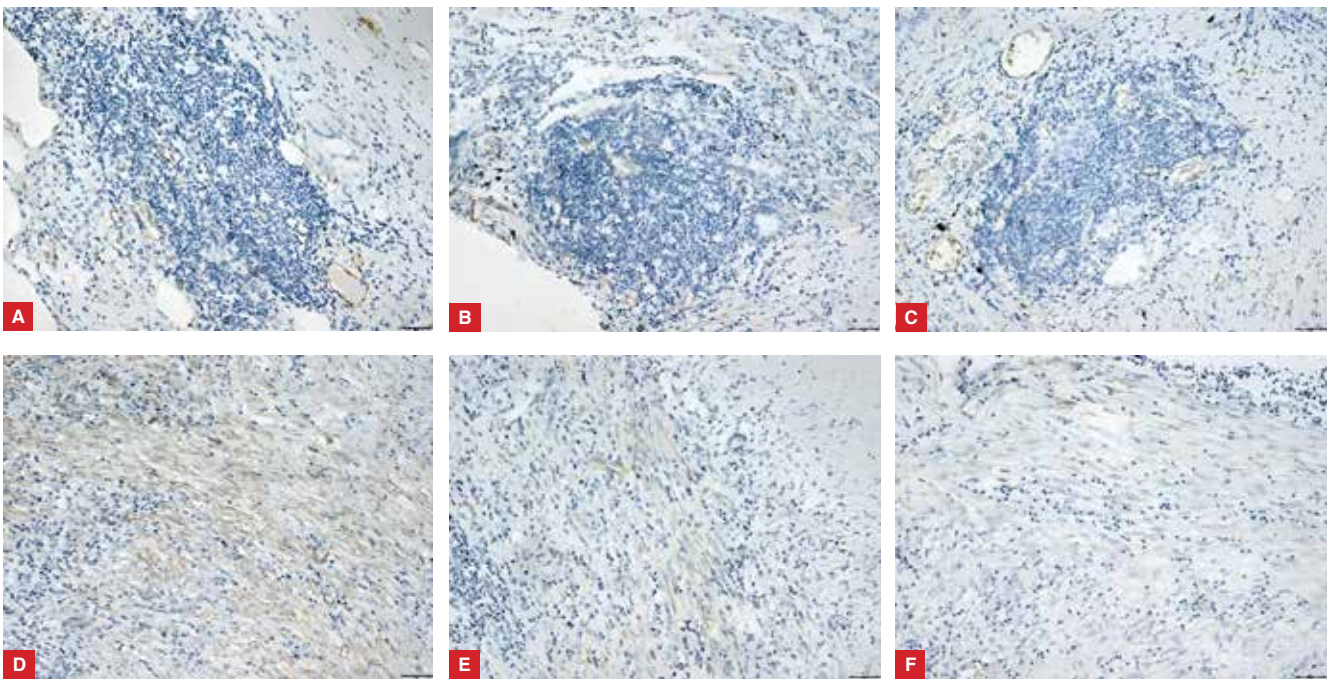
Рис. 3. *Показатели медианных значений относительной площади экспрессии TIMP-1 в зависимости от степени воспалительного процесса в гранулеме (A) и от степени репаративного процесса в стенке каверны (B)*

Fig. 3. *Median values of the relative area of TIMP-1 expression depending on the degree of the inflammation in the granuloma (A) and on the degree of the reparation in the cavity wall (B)*

Анализ уровней экспрессии интегрина αV в зависимости от репаративного процесса в стенке каверны (рис. 2 B и 4 J-L) не показал статистически значимых различий между группами, что может быть связано с участием разных типов данного белка на различных этапах формирования фиброзной капсулы [17].

Анализ уровня экспрессии TIMP-1 в гранулеме показал статистически значимое увеличение уровня TIMP-1 во 2 группе по сравнению с 3 группой. Таким образом, максимальное значение TIMP-1 наблюдается на той стадии, когда в гранулеме начинаются репаративные процессы. При этом также наблюдается тенденция к снижению уровня TIMP-1 на этапе отсутствия новых очагов воспаления (рис. 3 A и 4 M-O). В соединительнотканном компоненте выявлены статистически значимые различия уровня экспрессии TIMP-1 между группами 1 и 2, а также группами 2 и 3 с максимальным значением во 2 группе, в которой были образцы с трехслойной стенкой вокруг очагов некроза (рис. 3 B и 4 P-R).

Такая картина экспрессии TIMP-1 связана с началом преобладания репаративных процессов, которое выражается в фиброзировании гранулем и начале формирования фиброзной стенки. Тенденция к снижению уровня TIMP-1 на этапе явного



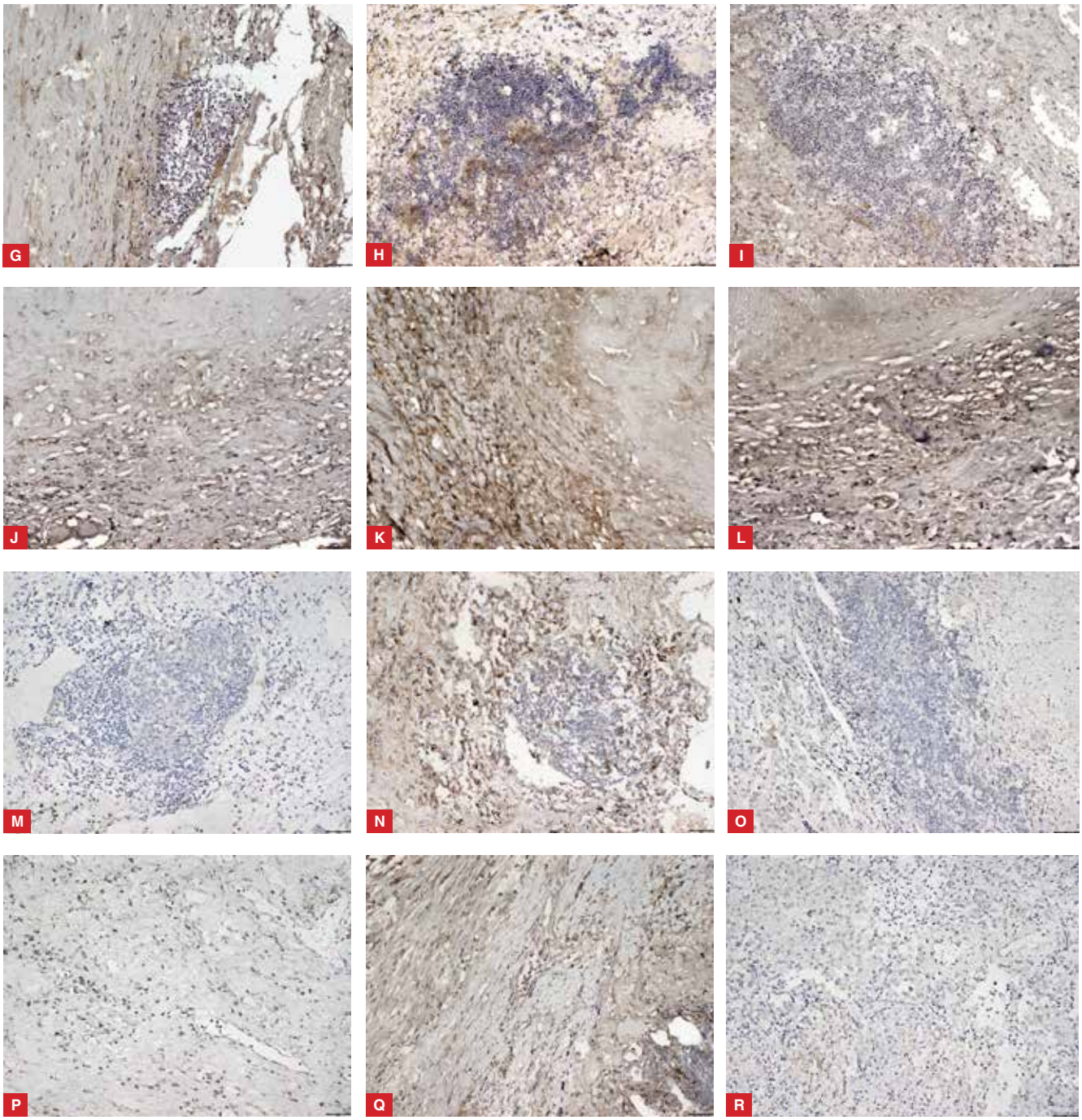


Рис. 4. *A, B, C – экспрессия CaD в гранулеме пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.*
D, E, F – экспрессия CaD в стенке каверны пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
G, H, I – экспрессия интегрина αV в гранулеме пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
J, K, L – экспрессия интегрина αV в стенке каверны пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
M, N, O – экспрессия TIMP-1 в гранулеме пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
P, Q, R – экспрессия TIMP-1 в стенке каверны пациентов, отнесенных к группе 1, 2, 3 соответственно.
Иммунопозитивные клетки окрашены диаминобензидином в коричневый цвет, ядра клеток (синий цвет) докрашены гематоксилином, x200

Fig. 4. *A, B, C – CaD expression in the granuloma of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.*
D, E, C – CaD expression in the cavity wall of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
G, H, I – of integrin αV expression in the granuloma of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
J, K, L – of integrin αV expression in the cavity wall of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
M, N, O – TIMP-1 expression in the granuloma of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
P, Q, C – TIMP-1 expression in the cavity wall of patients enrolled to Groups 1, 2, 3, respectively.
Immunopositive cells are stained brown with diaminobenzidine, cell nuclei (blue) are stained with hematoxylin, x200

преобладания репаративных процессов (эпителизация фиброзной стенки и отсутствие активных воспалений), вероятно, связана с минимальной активностью разрушающих матриксных металлопротеиназ [3, 10].

Заключение

Проведенные исследования позволили расширить представления об участии ряда сигнальных молекул в патофизиологических механизмах воспалительных и репаративных процессов, развивающихся в легочной ткани при формировании туберкулемы. Так, отмечено повышение уровня экспрессии CaD при эпителизации стенки гранулемы, что может быть связано с участием CaD в процессах миграции и пролиферации клеток, перестройки актинового цитоскелета и образования волокон стресса, способствующих репарации и фиброзированию ткани.

При воспалительном процессе в туберкулеме обнаружены статистически значимые различия уровней экспрессии интегрина αV между группами 2 и 3, которые соответствуют стадиям рубцевания или активным воспалительным процессам в гранулеме. При этом уровень данного белка выше во 2 группе, что может быть связано с активацией противовоспалительного медиатора TGFβ1 и индукцией макрофагов M2, участвующих в снижении воспалительного процесса и восстановлении поврежденных тканей [3, 4].

Результаты исследования уровня экспрессии TIMP-1 продемонстрировали его участие в фиброзировании гранулем и формировании соединительнотканного комплекса в очаге воспаления. Несмотря на двухдоменное строение белка TIMP-1 и его многофункциональность при других патологических процессах, вероятно, что при туберкулезе он выполняет коллаген-сохраняющую функцию путем ингибирования матриксных металлопротеиназ [10, 16].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что такие сигнальные молекулы, как белки CaD, интегрин αV, TIMP-1 играют ключевую роль в межклеточной регуляции патологических и компенсаторно-приспособительных процессов в легочной паренхиме при формировании туберкулемы и могут быть использованы как биомаркеры и молекулярные мишени для оптимизации предиктивной диагностики и таргетной терапии туберкулеза легких. Проведенные исследования открывают перспективы для разработки инновационных лекарственных препаратов, способных модулировать экспрессию изученных сигнальных молекул и тем самым повысить эффективность лечения туберкулеза легких.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. – 896 с.
2. Самсонов К.Ю., Мордык А. В., Ароян А.Р., Батищева Т.Л., Иванова О.Г. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №. 8. – С. 7-13. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13
3. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection // Frontiers in immunology. – 2018. – Vol. 9. – P. 1777. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777
4. Brown N.F., Marshall J.F. Integrin-mediated TGFβ activation modulates the tumour microenvironment // Cancers. – 2019. – Vol. 11, №. 9. – P. 1221. https://doi.org/10.3390/cancers11091221
5. Datta M., Via L.E., Kamoun W.S., et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112, №. 6. – P. 1827-1832. https://doi.org/10.1073/pnas.1424563112
6. Grünwald B., Schoeps B., Krüger A. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of timp-1 // Trends in cell biology. – 2019. – Vol. 29, №. 1. – P. 6-19. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.006
7. Hegmann T.E., Schulte D.L., Lin J.L., Lin J.J. Inhibition of intracellular granule movement by microinjection of monoclonal antibodies against caldesmon // Cell motility and the cytoskeleton. – 1991. – Vol. 20, № 2. – P. 109-120. https://doi.org/10.1002/cm.970200204
8. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines // Cell. – 2002. – Vol. 110, № 6. – P. 673-687. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00971-6

REFERENCES

1. Paltsev M.A., Anichkov N.M., Rybakova M.G. *Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po patologicheskoy anatomii.* [Guide to practical classes in pathological anatomy]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 896 p.
2. Samsonov K.Yu., Mordyk A.V., Aroyan A.R., Batischeva T.L., Ivanova O.G. Reparation of lung tissue in newly detected pulmonary tuberculosis as genetically determined process. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 7-13. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-7-13
3. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, pp. 1777. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777
4. Brown N.F., Marshall J.F. Integrin-mediated TGFβ activation modulates the tumour microenvironment. *Cancers*, 2019, vol. 11, no. 9, pp. 1221. https://doi.org/10.3390/cancers11091221
5. Datta M., Via L.E., Kamoun W.S. et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, vol. 112, no. 6, pp. 1827-1832. https://doi.org/ 10.1073/pnas.1424563112
6. Grünwald B., Schoeps B., Krüger A. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of timp-1. *Trends in Cell Biology*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 6-19. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.006
7. Hegmann T.E., Schulte D.L., Lin J.L., Lin J.J. Inhibition of intracellular granule movement by microinjection of monoclonal antibodies against caldesmon. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 1991, vol. 20, no. 2, pp. 109-120. https://doi.org/10.1002/cm.970200204
8. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 2002, vol. 110, no. 6, pp. 673-687. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00971-6

9. Jackson H.W., Defamie V., Waterhouse P., Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 38-53. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.115

10. Jiang D., Xiaoxi Huang, Jing Geng, Run Dong, Shuhong Li, Zheng Liu, Chen Wang, Huaping Dai. Pulmonary fibrosis in a mouse model of sarcoid granulomatosis induced by booster challenge with Propionibacterium acnes // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 23. – P. 33703-33714. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9397

11. Kelly A., Gunaltay S., McEntee C.P., Shuttleworth E.E., Smedley C., Houston S.A., Fenton T.M., Levison S., Mann E.R., Travis M.A. Human monocytes and macrophages regulate immune tolerance via integrin αvβ8–mediated TGFβ activation // Journal of Experimental Medicine. – 2018. – Vol. 215, № 11. – P. 2725-2736. https://doi.org/10.1084/jem.20171491

12. Malenica I., Adam J., Corgnac S. Integrin-αV-mediated activation of TGF-β regulates anti-tumour CD8 T cell immunity and response to PD-1 blockade // Nature communications. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 5209. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25322-y

13. Mayanagi T., Morita T., Hayashi K., Fukumoto K., Sobue K. Glucocorticoid receptor-mediated expression of caldesmon regulates cell migration via the reorganization of the actin cytoskeleton // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Vol. 283, № 45. – P. 31183-31196. https://doi.org/ 10.1074/jbc.m801606200

14. Nalluri S.M., O'Connor J.W., Virgi G.A., Stewart S.E., Ye D., Gomez E.W. TGFβ1-induced expression of caldesmon mediates epithelial–mesenchymal transition // Cytoskeleton. – 2018. – Vol. 75, № 5. – P. 201-212. https://doi.org/10.1002/cm.21437

15. Sani S., Messe M., Fuchs Q. Biological relevance of RGD-integrin subtype-specific ligands in cancer // ChemBioChem. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 1151-1160. https://doi.org/10.1002/cbic.202000626

16. Sarmazdeh M.R., Sankaran B., Radisky D., Radisky E. Engineering Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) as a Selective Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) for Therapeutic Targeting // The FASEB Journal. – 2018. – № 32. – P. 798. https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.798.7

17. Slack R.J., Macdonald S.J.F., Roper J.A., Jenkins R.G., Hatley R.J.D. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors // Nature Reviews Drug Discovery. – 2022. – Vol. 21, №. 1. – P. 60-78. https://doi.org/10.1038/s41573-021-00284-4

18. Takawale A., Zhang P., Patel V.B., Wang X., Oudit G., Kassiri Z. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63–integrin β1 interaction // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1092-1103. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09045

19. Villeneuve J., Belloc F., Hugues M., Freyburger G., Solanilla A., Lepreux S., Ripoche J. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 reduces phosphatidylserine exposure on activated and aged platelets // British journal of haematology. – 2010. – Vol. 149, №. 2. – P. 302-306. https://doi.org/ 10.1111/j.1365-2141.2009.08047.x

20. Yokouchi K., Numaguchi Y., Kubota R., Ishii M., Imai H., Murakami R., Ogawa Y., Kondo T., Okumura K., Ingber D.E., Murohara T. l-Caldesmon regulates proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and inhibits neointimal formation after angioplasty // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 2231-2237. https://doi.org/ 10.1161/01.atv.0000239441.29687.97

9. Jackson H.W., Defamie V., Waterhouse P., Khokha R. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 38-53. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.115

10. Jiang D., Xiaoxi Huang, Jing Geng, Run Dong, Shuhong Li, Zheng Liu, Chen Wang, Huaping Dai. Pulmonary fibrosis in a mouse model of sarcoid granulomatosis induced by booster challenge with Propionibacterium acnes. *Oncotarget*., 2016, vol. 7, no. 23, pp. 33703-33714. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9397

11. Kelly A., Gunaltay S., McEntee C.P., Shuttleworth E.E., Smedley C., Houston S.A., Fenton T.M., Levison S., Mann E.R., Travis M.A. Human monocytes and macrophages regulate immune tolerance via integrin αvβ8–mediated TGFβ activation. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, vol. 215, no. 11, pp. 2725-2736. https://doi.org/10.1084/jem.20171491

12. Malenica I., Adam J., Corgnac S. Integrin-αV-mediated activation of TGF-β regulates anti-tumour CD8 T cell immunity and response to PD-1 blockade. *Nature Communications*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 5209. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25322-y

13. Mayanagi T., Morita T., Hayashi K., Fukumoto K., Sobue K. Glucocorticoid receptor-mediated expression of caldesmon regulates cell migration via the reorganization of the actin cytoskeleton. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 45, pp. 31183-31196. https://doi.org/10.1074/jbc.m801606200

14. Nalluri S.M., O'Connor J.W., Virgi G.A., Stewart S.E., Ye D., Gomez E.W. TGFβ1-induced expression of caldesmon mediates epithelial–mesenchymal transition. *Cytoskeleton*, 2018, vol. 75, no. 5, pp. 201-212. https://doi.org/10.1002/cm.21437

15. Sani S., Messe M., Fuchs Q. Biological relevance of RGD-integrin subtype-specific ligands in cancer. *ChemBioChem*., 2021, vol. 22, no. 7, pp. 1151-1160. https://doi.org/10.1002/cbic.202000626

16. Sarmazdeh M.R., Sankaran B., Radisky D., Radisky E. Engineering Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) as a Selective Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) for Therapeutic Targeting. *The FASEB Journal*, 2018, no. 32, pp. 798. https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.798.7

17. Slack R.J., Macdonald S.J.F., Roper J.A., Jenkins R.G., Hatley R.J.D. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 60-78. https://doi.org/10.1038/s41573-021-00284-4

18. Takawale A., Zhang P., Patel V.B., Wang X., Oudit G., Kassiri Z. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63–integrin β1 interaction. *Hypertension*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1092-1103. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09045

19. Villeneuve J., Belloc F., Hugues M., Freyburger G., Solanilla A., Lepreux S., Ripoche J. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 reduces phosphatidylserine exposure on activated and aged platelets. *British Journal of Haematology*, 2010, vol. 149, no. 2, pp. 302-306. https://doi.org/10.1111/ j.1365-2141.2009.08047.x

20. Yokouchi K., Numaguchi Y., Kubota R., Ishii M., Imai H., Murakami R., Ogawa Y., Kondo T., Okumura K., Ingber D.E., Murohara T. l-Caldesmon regulates proliferation and migration of vascular smooth muscle cells and inhibits neointimal formation after angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, vol. 26, no. 10, pp. 2231-2237. https://doi.org/ 10.1161/01.atv.0000239441.29687.97

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4
Тел: +7 (812) 775-75-50

Маркелова Анастасия Юрьевна
Лаборант-исследователь лаборатории молекулярной нейроиммуноэндокринологии отдела трансляционной биомедицины, студент Высшей школы биомедицинских систем и технологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»
E-mail: info@spbniif.ru
http://orcid.org/0000-0001-6981-2531

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health
2-4 Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 775-75-50

Anastasia Yu. Markelova
Laboratory Researcher of Laboratory of Molecular Neuroimmunoendocrinology, Department of Translational Biomedicine, Student of Institute of Biomedical Systems and Biotechnology, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
Email: info@spbniif.ru
http://orcid.org/0000-0001-6981-2531

Леонтьева Дарья Олеговна
Лаборант-исследователь лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины, научный сотрудник лаборатории клеточной патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
E-mail: info@spbniif.ru
http://orcid.org/ 0000-0001-6981-2531

Миронова Екатерина Сергеевна
К. б. н., руководитель лаборатории молекулярной нейроиммуноэндокринологии отдела трансляционной биомедицины, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
E-mail: katerina.mironova@gerontology.ru
http://orcid.org/0000-0001-8134-51044

Зубарева Татьяна Станиславовна
К. б. н., руководитель лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины, старший научный сотрудник лаборатории клеточной патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
E-mail: tz66@bk.ru
http://orcid.org/0000-0001-9518-2916

Крылова Юлия Сергеевна
К. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ
E-mail: emerald2008@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-8698-7904

Яблонский Петр Казимирович
Д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, директор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
E-mail: info@spbniif.ru
http://orcid.org/0000-0003-4385-9643

Darya O. Leontieva
Laboratory Researcher of Laboratory of Molecular Pathology, Department of Translational Biomedicine, Researcher of Cellular Pathology Laboratory, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology
Email: info@spbniif.ru
http://orcid.org/ 0000-0001-6981-2531

Ekaterina S. Mironova
Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Molecular Neuroimmunoendocrinology, Department of Translational Biomedicine, Senior Researcher of Laboratory of Aging Molecular Mechanisms, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology
Email: katerina.mironova@gerontology.ru
http://orcid.org/0000-0001-8134-51044

Tatiana S. Zubareva
Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Molecular Pathology, Department of Translational Biomedicine, Senior Researcher of Cellular Pathology Laboratory, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology
Email: tz66@bk.ru
http://orcid.org/0000-0001-9518-2916

Yulia S. Krylova
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Molecular Pathology, Department of Translational Biomedicine, Assistant of Pathological Anatomy Department, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health
Email: emerald2008@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-8698-7904

Petr K. Yablonskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Director, Head of Hospital Surgery Department, St. Petersburg University,
Email: info@spbniif.ru
http://orcid.org/0000-0003-4385-9643

Поступила 12.12.2023

Submitted as of 12.12.2023

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 102, No. 6, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.5:616-092.9
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-57-65

Применение ноотропных лекарственных средств для снижения токсических реакций у крыс на комплекс противотуберкулезных препаратов

Г.Н. МОЖОКИНА[1,2], А.Г. САМОЙЛОВА[1], С.Г. ЯЗЕРЯН[2], В.А. ПОЛОЗКОВА[2], М.И. ТРЕЩАЛИН[2], Э.Р. ПЕРЕВЕРЗЕВА[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, РФ

[2] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить гепатопротекторную и нейропротекторную активность ноотропного препарата деанола ацеглумата (нооклерин) у крыс на фоне применения гепатотоксичной комбинации противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. Исследования проведены на молодых нелинейных крысах (самках), разделенных на 3 группы. В течение 14 дней, ежедневно, крысы из опытных групп 1 и 2 получали комплекс из 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП): Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto+ Z. Дополнительно крысам 2 группы перед введением комплекса ПТП вводили нооклерин. Крысы контрольной группы получали только крахмальную взвесь. Дозы ПТП и нооклерина соответствуют рекомендуемым дозам для человека. Проявление нейротоксичности оценивали по изменению поведенческих реакций в тесте «открытое поле», гепатотоксичности – по биохимическим и морфологическим критериям.

Результаты. Показано гепатопротективное действие нооклерина: статистически значимое снижение активности трансаминаз и билирубина, повышение которых было вызвано комплексом ПТП, и значительное (в 4 раза) уменьшение выраженности патологических изменений в ткани печени. Исследования поведенческих реакций показали, что нооклерин несколько улучшил исследовательскую активность крыс, незначительно сниженную под влиянием комплекса ПТП.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, эксперимент, гепатотоксичность, нейротоксичность, модификаторы токсичности.

Для цитирования: Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Язерян С.Г., Полозкова В.А., Трещалин М.И., Переверзева Э.Р. Применение ноотропных лекарственных средств для снижения токсических реакций у крыс на комплекс противотуберкулезных препаратов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 57–65. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-57-65

The Use of Nootropic Drugs to Reduce Toxic Reactions in Rats to a Combination of Anti-Tuberculosis Drugs

G.N. MOZHOKINA[1,2], A.G. SAMOYLOVA[1], S.G. YAZERYAN[2], V.A. POLOZKOVA[2], M.I. TRESCHALIN[2], E.R. PEREVERZEVA[2]

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

[2] G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the hepatoprotective and neuroprotective activity of the nootropic drug of deanol aceglumate (nooclerin) in rats during the administration of a hepatotoxic combination of anti-tuberculosis drugs.

Subjects and Methods. Young non-linear female rats divided in 3 groups were used in this study. For 14 days, daily, rats from experimental Groups 1 and 2 received a regimen containing 5 anti-tuberculosis drugs: Mxf+ Lzd+ Cs+ Pto+ Z. Additionally, rats of Group 2 were injected with nooclerin before the administration of anti-tuberculosis drugs. Rats from Control Group received only starch suspension. Doses of anti-tuberculosis drugs and nooclerin corresponded to recommended doses for humans. The manifestation of neurotoxicity was assessed by changes in behavioral reactions according to Open Field Test, hepatotoxicity was assessed according to biochemical and morphological criteria.

Results. The hepatoprotective effect of nooclerin was confirmed by statistically significant decrease in the transaminases and bilirubin activity, which elevation was caused by anti-tuberculosis drugs, and a significant (4-fold) decrease in the severity of pathological changes in the liver tissue. Studies of behavioral reactions showed that nooclerin slightly improved the exploratory activity of rats, which was slightly reduced under the influence of anti-tuberculosis drugs.

Key words: anti-tuberculosis drugs, experiment, hepatotoxicity, neurotoxicity, toxicity modifiers.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Yazeryan S.G., Polozkova V.A., Treschalin M.I., Pereverzeva E.R. The Use of nootropic drugs to reduce toxic reactions in rats to a combination of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 57–65. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-57-65

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

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

Введение

Перспективы эффективного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) зависят от появления и доступности новых ПТП и безопасности их применения в условиях полипрагмазии. Применение новых препаратов в новых схемах лечения, необходимость усиления комбинаций за счет резервных ПТП и некоторых антибиотиков, проявляющих некоторую противотуберкулезную активность, может привести к фармакокинетическому или фармакодинамическому взаимодействию, к изменению спектра и частоты нежелательных явлений (НЯ). Одним из наиболее распространенных НЯ при химиотерапии туберкулеза остается лекарственное поражение печени (ЛПП), которое может негативно влиять на результат лечения [10]. Частота ЛПП широко варьирует (от 1 до 86,9%) [7] в зависимости от применяемых схем лечения и ряда индивидуальных факторов, таких как возраст старше 35 лет, женский пол, повышенные функциональные пробы печени до начала лечения, недостаточность питания, коинфекции ВИЧ или вирусом гепатита В, а также генетических факторов, с которыми связаны особенности метаболизма препаратов [17].

В схемах лечения МЛУ ТБ могут одномоментно использоваться несколько нейротоксичных препаратов: фторхинолоны, линезолид, циклосерин. Для фторхинолонов третьего поколения (моксифлоксацин, левофлоксацин) характерна более высокая вероятность психических неблагоприятных эффектов наряду с неврологическими [16], которые встречаются с частотой от 1 до 4,4%, и механизм их формирования не совсем ясен. Важно отметить, что психические расстройства полностью исчезали после прекращения терапии фторхинолонами [18]. С использованием линезолида связывают периферическую невропатию, которая часто проявляется в виде необратимых болезненных полинейропатий [12, 14], и оптическую невропатию [9], механизм развития которых до конца не изучен. Циклосерин и его структурный аналог теризидон могут быть причиной психоза, депрессии и невропатии [10], механизм которых представляет собой сочетание антагонизма циклосерина и пиридоксина, с одной стороны, и повышенного выведения пиридоксина почками, с другой стороны [11].

При появлении НЯ на ПТП значительно усиливаются симптомы психологического неблагополучия пациентов [2]. Согласно исследованиям [8], 69% больных туберкулезом предъявляли жалобы на когнитивные нарушения. Из них 66% человек отмечали проблемы с памятью, а 53% жаловались на нарушение концентрации внимания, что указывает на целесообразность применения ноотропных препаратов, направленных на улучшение когнитивных функций.

Цель исследования

Поиск препаратов, способных оказать комплексное нейро- и гепатопротекторное действие при развитии токсических реакций на ПТП у животных.

Материалы и методы

В эксперименте использованы половозрелые беспородные крысы (самки массой тела 170-190 г) в возрасте 20-22 недель, полученные из питомника Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России. Животных содержали при температуре воздуха 18-22°С и относительной влажности 50-65% в стандартных клетках по 5 голов в каждой. На протяжении исследования ежедневно проводили оценку состояния и поведения животных, 1 раз в неделю определяли массу тела. Работа проведена в соответствии с этическими нормами обращения с животными [6].

В качестве модификатора токсичности был использован деанола ацеглумат (нооклерин), известный своими нейропротекторными свойствами, для которого также описаны гепатозащитные эффекты при алкогольных [1] и цитостатических повреждениях печени циклофосфаном и доксорубицином [4]. В работе использовали раствор для приема внутрь деанола ацеглумата (Нооклерин ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) с концентрацией 200 мг/мл.

Перед началом эксперимента крыс разделили на 3 группы по 10 животных в каждой, в соответствии со схемами введения препаратов:

1 группа – опытная (ОГ1). Крысы получали комплекс ПТП, состоящий из комбинации моксифлоксацина (Mxf, 36 мг/кг), линезолида (Lzd, 54 мг/кг), циклосерина (Cs, 90 мг/кг), протионамида (Pto,

90 мг/кг) и пиразинамида (Z,250 мг/кг), который вводили перорально однократно в сутки. Дозы соответствовали терапевтическим дозам для человека, пересчитанным на крыс. Пероральное введение осуществляли при помощи шприца со специальным металлическим зондом;

2 группа – опытная (ОГ2). Дополнительно за 30 минут до комплекса ПТП крысы получали нооклерин, разведенный в воде для инъекций в концентрации 13,3 мг/мл, который вводили перорально в дозе 25 мг/кг;

3 группа – контрольная (КГ). Перорально вводили крахмальный гель.

Введение длилось 14 дней ежедневно. Все исследовательские работы выполнены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [6].

Изучение поведенческих реакций в «открытом поле» На следующий день после окончания курса введений крыс тестировали в установке «открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука»), которое позволяет оценить нейротоксическое воздействие препаратов на крыс при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology). Длительность тестирования составляла 5 минут. В автоматическом режиме регистрировали двигательную активность в центральной и периферической зонах по пройденному расстоянию (см) и средней скорости (см/сек). В полуавтоматическом режиме фиксировали количество эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с «норками» в качестве показателей исследовательской активности и тревожности.

Биохимическое исследование крови (определение АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубинов) проводили на анализаторе «Architect C 4000» (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Laboratories.

Патоморфологическое исследование Животных подвергали эвтаназии путем передозировки эфирного наркоза. На вскрытии макроскопически оценивали состояние внутренних органов и серозных оболочек. Определяли массовые коэффициенты печени, почек, сердца как отношение массы органа к массе тела (относительная величина). Участки печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем по стандартной методике заливали в парафин и готовили гистологические препараты. Короткие серии срезов окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали световой микроскопии при увеличении x10. Дополнительно гистологическую картину печени оценивали по полуколичественной шкале: каждый патологический признак ранжировали по степени его выраженности (табл. 1).

В каждом гистологическом препарате подсчитывалась частота встречаемости каждого признака и степень его выраженности. Сумма баллов соответствовала степени выраженности патологических изменений в печени.

Таблица 1. **Оценка в баллах патологических изменений в печени у крыс**

Table 1. **Scoring of pathological changes in the liver of rats**

Патологические изменения	Оценка интенсивности изменений в баллах
Вакуольная дистрофия очаговая	1
Вакуольная дистрофия тотальная	3
Баллонная дистрофия очаговая	2
Баллонная дистрофия тотальная	6
Мелкие микронекрозы единичные	3
Мелкие микронекрозы множественные	6
Крупные микронекрозы единичные	4
Крупные микронекрозы множественные	8

Статистический анализ данных Статистическую обработку количественных данных проводили по критерию t Фишера-Стьюдента при помощи компьютерных программ StatPlus 2006 и Microsoft Excel. Для всех изученных показателей были подсчитаны среднее арифметическое (M) и ошибка среднеарифметической (m). Различия определяли как статистически значимые при $p \leqslant 0,05$.

Результаты исследования

В течение эксперимента животные всех групп равномерно увеличивали массу тела (табл. 2).

Таблица 2. **Прирост массы тела крыс (%) в течение эксперимента**

Table 2. **Rat body weight gain (%) during the experiment**

Длительность опыта (сутки)	Прирост массы тела (%)		
	группы		
	ОГ1	ОГ2	КГ
1-8	13,7	11,5	10,9
8-16	23,8	20,7	18,9

Результаты оценки поведенческих реакций. При анализе двигательной активности крыс в «открытом поле» статистически значимых различий по пройденному расстоянию и средней скорости между группами не выявлено (табл. 3).

Анализ исследовательской активности показал, что у крыс ОГ1, получивших основной комплекс препаратов, наблюдалось снижение количества заглядываний в норки на 29%, количества стоек – на 14% и эпизодов груминга – на 20% по сравнению с КГ. Применение нооклерина существенно не повлияло на показатели исследовательской активности: на 20% повысилось количество заглядываний в норки, на 7% – количество стоек и груминга относительно показателей у крыс ОГ1.

Таблица 3. **Показатели (*M±m*) «открытого поля» крыс на 15-ые сутки опыта**

Table 3. **Rates (*M±m*) of Open Field Test in rats on Day 15 of the experiment**

Группа	Пройденное расстояние, см	Средняя скорость см/сек	Количество заглядываний в «норки» (*n*)	Количество эпизодов груминга (*n*)	Количество стоек (*n*)
ОГ1	2704,1±426,8	9,0±1,4	13,3±5,7	2,6±1,3	18,5±6,9
ОГ2	2650,1±308	8,9±1	16±7,9	2,7±1,3	19,3±6,1
КГ	2900,7±413,5	9,7±1,4	18,8±8,3	3,5±2,7	23,1±5

Таблица 4. **Печеночный профиль сыворотки крови крыс опытных и контрольной группы (*M+ m*)**

Table 4. **Serum liver function parameters in experimental and control groups of rats (*M+ m*)**

Группа крыс	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой (мкмоль/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)
ОГ1	61, 6+4,4*	198,2+11,6*	2,11+0,15*	1,22+0,06	80,1+4,9
ОГ2	42,5+3,6**	155,7+10,3**	1,71+0,17	1,17+0,03	74,8+6,2
КГ	44,9+2,6	138,1+14,2	1,74+0,14	1,2+0,10	78,8+6,8

** p≤0,05 по сравнению с контролем*
*** p≤0,05 по сравнению с крысами ОГ1*

** p≤0.05 compared to Control Group*
*** p≤0.05 compared to rats of Group 1*

Результаты биохимических исследований крови крыс. При биохимических исследованиях функционального состояния печени выявлено повышение уровней активности трансаминаз у крыс ОГ1 по сравнению с животными КГ (*p*=0,0045 по АЛТ и *p*=0,0040 по АСТ) и уровня общего билирубина (*p*=0,009) (табл. 4). У крыс из ОГ2 отклонений показателей от контроля не было. Однако по сравнению с показателями у крыс ОГ1 они были значимо ниже (*p*=0,004 по АЛТ и *p*=0,0014 по АСТ).

Результаты патоморфологического исследования органов крыс. Массовые коэффициенты почек и печени крыс опытных групп не отличались от контроля (табл. 5). Средний массовый коэффициент сердца у крыс ОГ1 был значимо ниже по сравнению с КГ.

Таблица 5. **Массовые коэффициенты внутренних органов крыс контрольной и опытных групп (*M±m*)**

Table 5. **Mass coefficients of internal organs of rats of control and experimental groups (*M±m*)**

Группа	Печень	Сердце	Левая почка	Правая почка
ОГ1	3,96±0,38	0,34±0,03*	0,37±0,03	0,35±0,03
ОГ2	3,89±0,33	0,34±0,05	0,35±0,02	0,35±0,02
КГ	3,58±0,59	0,37±0,03	0,35±0,03	0,35±0,02

** p≤0,05 по сравнению с КГ*
** p≤0.05 compared to Control Group*

Результаты гистологического исследования печени крыс. В отличие от структуры печени у крыс КГ (рис.1), у большинства животных ОГ1 в печени была отмечена вакуольная дистрофия гепатоцитов разной степени выраженности, вплоть до баллонной (рис. 2 а). У 4 крыс из 10 была выявлена тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов (рис. 2 в). Вбли-

Рис. *1-2. Серии срезов препаратов печени крыс, гематоксилин-эозин, х10*

Fig. 1-2. *Series of sections of rat liver preparations, hematoxylin-eosin, x10*

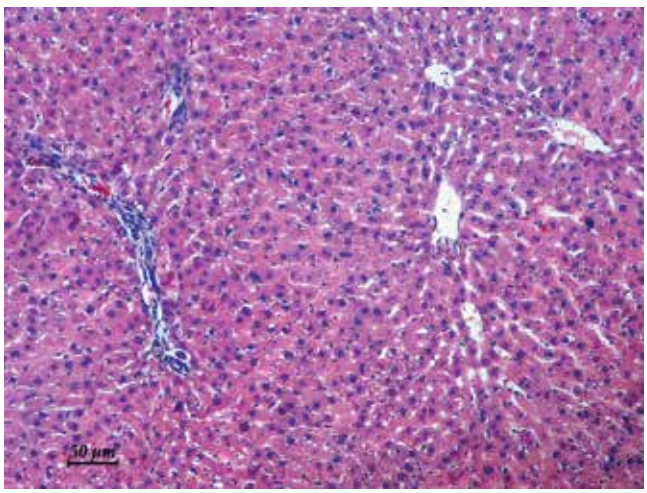
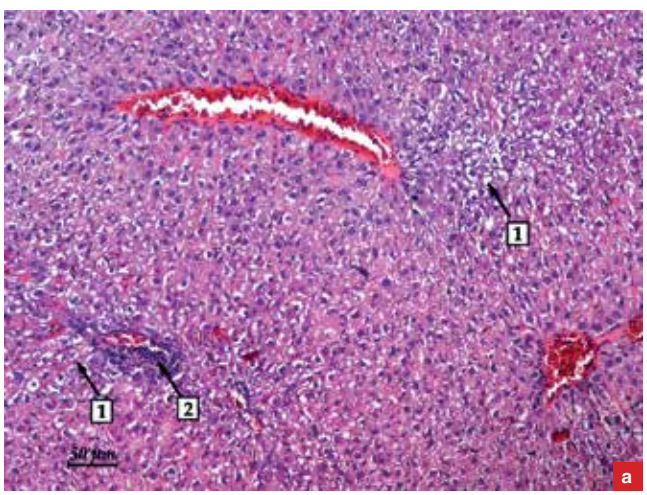
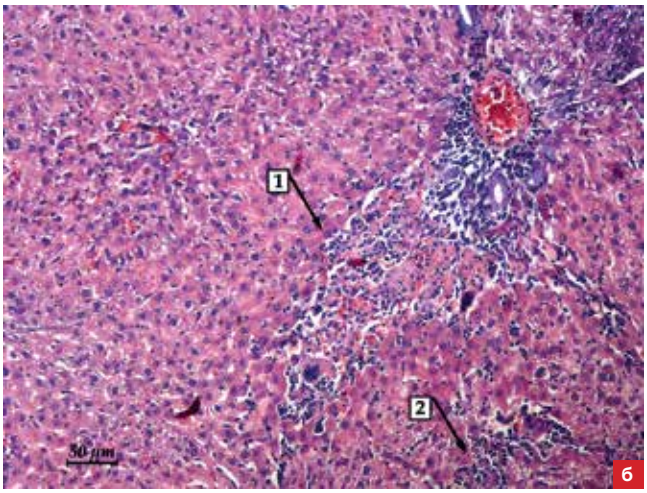


Рис. 1. *Печень крысы КГ. Триада и центральная вена*

Fig. 1. *Liver of the rat from Control Group. The triad and central vein.*





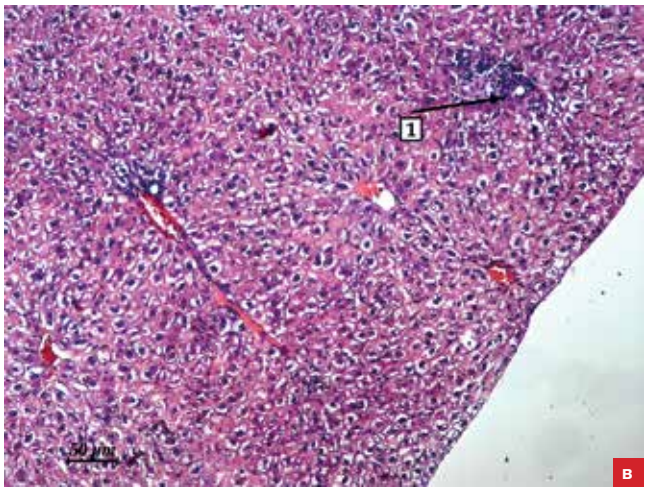


Рис. 2. *Печень крысы ОГ1: а) Вакуольная дистрофия гепатоцитов. Очаги баллонной дистрофии (1) между триадой и центральной веной и вблизи триады. Очаг микронекроза вблизи триады (2); б) большой (1) и малый (2) очаги микронекрозов вокруг триад; в) Тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов. Очаг микронекроза (1)*

Fig. 2. *Liver of the rat from Group 1: a) Vacuolar degeneration of hepatocytes. Foci of balloon degeneration (1) between the triad and the central vein and near the triad. Focus of micronecrosis near the triad (2); b) large (1) and small (2) foci of micronecrosis around the triads; c) Total balloon degeneration of hepatocytes. Micronecrosis focus (1)*

зи триад определялись множественные микронекрозы разных размеров (рис.2 б).

В группе крыс ОГ2 строение ткани печени не отличалось от контроля у 4 из 10 животных. У части крыс на фоне нормальной структуры органа были выявлены мелкие очаги баллонной дистрофии гепатоцитов (рис. 3) или единичные мелкие очаги микронекроза (рис. 4). Тотальная баллонная дистрофия гепатоцитов была выявлена только у одной крысы.

Результаты полуколичественной оценки гистологических препаратов печени крыс представлены в табл. 6.

Интенсивность выраженности каждого патологического изменения оценили в баллах, сумма ко-

Таблица 6. **Наличие патологических признаков в печени крыс опытных групп**

Table 6. **Presence of pathological signs in the liver of rats from experimental groups**

Патологические признаки	Частота встречаемости у крыс (*n*)	
	ОГ1	ОГ2
Отсутствие патологических изменений	1	4
Вакуольная дистрофия очаговая/тотальная	2/3	4/0
Баллонная дистрофия очаговая/тотальная	2/4	1/1
Мелкие микронекрозы Единичные/множественные	1/4	3/0
Крупные микронекрозы Единичные/множественные	3/1	0/0

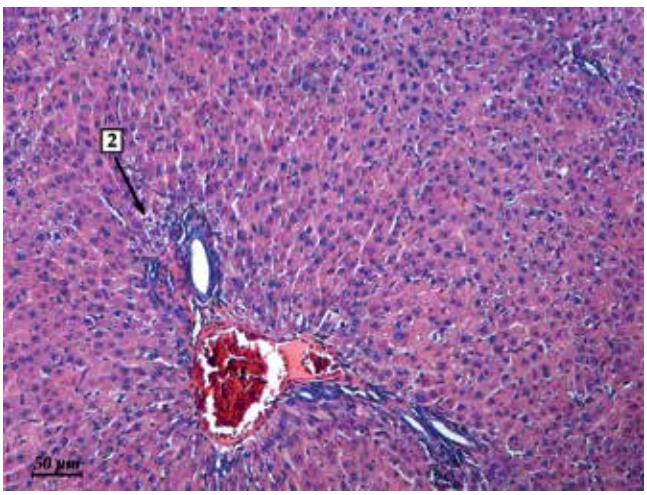


Рис. 3. *Печень крысы из ОГ2. Мелкий очаг баллонной дистрофии гепатоцитов вблизи триады. Окр. гематоксилин-эозином, х10*

Fig. 3. *Liver of the rat from Group 2. A small focus of balloon degeneration of hepatocytes near the triad. Stained by hematoxylin and eosin, x10*

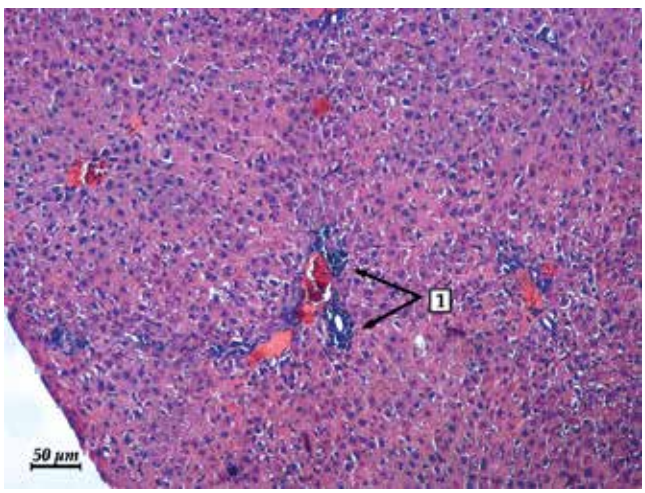


Рис. 4. *Печень крысы из ОГ2. Мелкий очаг микронекроза вблизи триады. Окр. гематоксилин-эозином, х10х10*

Fig. 4. *Liver of the rat from Group 2. Small focus of micronecrosis near the triad. Stained by hematoxylin and eosin, x10x10*

торых отражала степень поражения печени. Таким образом, суммарное количество баллов, характеризующее интенсивность патологических изменений в печени крыс ОГ1, составила 86 баллов, а у крыс ОГ2 – 21 балл, что в 4 раза меньше.

Заключение и обсуждение результатов

Ранее в экспериментальном исследовании было показано, что курсовое двухнедельное введение крысам комбинации из 5 ПТП в дозах, эквивалентных терапевтическим для человека, приводит к развитию побочных реакций в виде гепато-, нейро-, нефро- и кардиотоксичности [5], что доказывает необходимость использования препаратов сопровождения химиотерапии для снижения и профилактики токсических эффектов. Для профилактики или уменьшения возникновения ЛПП в различных исследованиях использовались гепатопротекторные препараты, такие как силимарин, инозин, глюкуролактон и глицирризин. Xu L. et al. [19] отмечают, что применение гепатопротекторных препаратов значительно снижает количество случаев ЛПП. На отсутствие профилактического эффекта гепатопротекторных препаратов указали другие авторы [20]. Однако, по данным исследований Zhang S. et al. [21], потенциальный риск поражения печени могут вызывать сами гепатопротекторные препараты.

В нашем эксперименте для снижения нейро- и гепатотоксичности был использован препарат нооклерин. Нооклерин по своей химической структуре близок к естественным метаболитам мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Обладает нейропротекторными свойствами с отчетливым ноотропным, психостимулирующим и психогармонизирующим действием. Основными показаниями к применению нооклерина являются когнитивные, астенические и астено-депрессивные расстройства различного генеза. Во всех клинических исследованиях отмечалась хорошая переносимость нооклерина и отсутствие НЯ на фоне его приема [3]. Гепатопротекторная активность нооклерина доказана при цитостатических повреждениях печени циклофосфаном и доксорубицином [4], алкогольных поражениях печени [1].

Изучение функциональных и морфологических изменений печени крыс показало, что применение комплекса из 5 ПТП (Mxf + Lzd + Cs + Pto + Z) в течение 14 дней в дозах, соответствующих терапевтическим для человека, оказывает повреждающее действие на структуру органа. Изменения разной степени выраженности в виде вакуольной дистрофии и очагов микронекроза разных размеров были найдены практически у всех животных. При этом крайняя степень проявления вакуольной дистрофии, баллонная дистрофия – была зарегистрирована у 6 крыс, у 4 из которых она носила тотальный характер и сопровождалась формированием множественных перипортальных и перицентральных микронекрозов. Отмечалось также снижение относительной массы сердца по сравнению со здоровыми животными, что может быть связано с кардиотоксическим эффектом моксифлоксацина.

Известно, что причиной токсических повреждений печени ПТП являются нарушения механизмов метаболизма как отдельных препаратов, так и их сочетаний друг с другом. Все лекарственные препараты, использованные в нашем исследовании, за исключением линезолида, особенности метаболизма которого не приводят к появлению токсичных метаболитов в печени и к значимой гепатотоксичности [22], индуцируют цитолитический тип поражения печени, а моксифлоксацин, как и другие представители фторхинолонов, демонстрирует также и холестатический тип [7], что согласуется с нашими данными биохимических исследований крови крыс. Преобладающий цитолитический характер поражения печени подтверждается достоверным увеличением уровня АЛТ и АСТ в печеночном профиле сыворотки крови крыс группы, получавшей основной комплекс ПТП, а также результатами патоморфологического исследования. Гепатопротекторные свойства нооклерина, описанные ранее, были подтверждены в данном исследовании. В группе крыс, получавших нооклерин, активность трансаминаз была значимо ниже, чем у крыс, получавших только комплекс ПТП. Из 10 крыс у 4 структура печени не отличалась от контроля. У остальных патологические изменения в печени были выражены намного слабее по сравнению с группой животных, получавших только комплекс ПТП. Исследования поведенческих реакций в классическом варианте в «открытом поле» показали, что нооклерин несколько улучшил исследовательскую активность крыс, незначительно сниженную под влиянием комплекса ПТП.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б., Кравченко С.Л., Корольков А.И., Козырева А.В. О клинической эффективности препарата нооклерин (деанола ацеглумат) при лечении больных алкоголизмом // Наркология. – 2013. – № 11. – С. 55-60.
2. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., Харитонова Н.Ю., Ахтямова А.А., Багдасарян Т.Р. Особенности переносимости противотуберкулезной химиотерапии с учетом психологического статуса пациентов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С.15-19.
3. Медведев В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2013. – № 4. – С. 53-59.
4. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А., Микуляк А.И. Патогенетическое обоснование применения нооклерина (деанола ацеглумата) в восстановлении метаболического потенциала крови // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 41-53.
5. Можокина Г.Н., Зюзя Ю.Р., Петрова Л.Ю., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 25-30. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30
6. Национальная программа реализации принципов GLP Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, англ. OECD — Organisation for Economic Co-operation and Development) в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований. URL: https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/ [Дата обращения: 01.10.2024].
7. Суханов Д.С., Алексеева Ю.С., Тимофеев Е.В. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов // Медицина: теория и практика. – 2023. –Т. 8, № 2. – С. 48-62.
8. Титова Л.А., Пьянзова Т.В. Выраженность нейрокогнитивных расстройств у пациентов фтизиатрического стационара // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 59-60. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-59-60
9. Brandariz-Núñez D., Hernández-Corredoira V., Guarc-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases // Farmacia Hospitalaria. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 61-65.
10. Chen X., Pan H., Hao Z., Yi H., Tang S. Changing Trajectories of Alanine Aminotransferase and Risk of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury in Chinese Patients: A Cohort Study // J Clin Pharmacol. – 2024. – № 4. – P. 840-848. https://doi.org/10.1002/jcph.2422
11. Court R., Centner C.M., Chirehwa M., Wiesner L., Denti P., de Vries N., Harding J., Gumbo T., Maartens G., McIlleron H. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis // Int J Infect Dis. – 2021. – № 105. – P. 688-694. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.001
12. Donald P.R. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90, № 5. – P. 279-292.
13. Jones M.R., Urits I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E., et al. Drug-induced peripheral neuropathy: A narrative review // Curr Clin Pharmacol. – 2020. – № 15. – P. 38-48.
14. Lifan Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2019. – № 23. –P. 1293–1307.
15. Mittal G.K., Reddy V.A.S.K., Akhtar S.M., Kaur H. Moxifloxacin induced encephalopathy in disseminated tuberculosis: A case report // Indian J Tuberc. – 2020. – Vol. 67, № 3. – P. 423-425. https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.05.002
16. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced mesculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System // Front. Pharmacol. – 2020. – № 11. – P. 428.
17. Wang N., Chen X., Hao Z., Guo J., Wang X., Zhu X., Yi H., Wang Q., Tang S. Incidence and Temporal Trend of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Trop Med. – 2022. – № 4. – P. 8266878. https://doi.org/10.1155/2022/8266878
18. Wierzbiński P., Hubska J., Henzler M., Kucharski B., Bieś R., Krzystanek M. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16, № 8. – P. 1105. https://doi.org/10.3390/ph16081105

REFERENCES

1. Altshuler V.B., Kravchenko S.L., Korolkov A.I., Kozyreva A.V. On the clinical effectiveness of nooclerin (deanol aceglumate) in the treatment of patients with alcohol addiction. *Narkologiya*, 2013, no. 11, pp. 55-60. (In Russ.)
2. Zolotova N.V., Baranova G.V., Streltsov V.V., Kharitonova N.Yu., Akhtyamova A.A., Bagdasaryan T.R. Specific features of anti-tuberculosis chemotherapy tolerance in the light of psychological status of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 15-19. (In Russ.)
3. Medvedev V.E. New possibilities for the treatment of asthenic disorders in psychiatric, neurological and somatic practice. *Psikhiatriya I Psikhofarmakoterapiya Im. P.B. Gannushkina*, 2013, no. 4, pp. 53-59. (In Russ.)
4. Mikulyak N.I., Kinzirskaya Yu.A., Mikulyak A.I. Pathogenetic rationale for the use of nooclerin (deanol aceglumate) in restoring the metabolic blood potential. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh zavedeniy. Povolzhsky Region. Meditsinskie Nauki*, 2009, vol. 11, no. 3, pp. 41-53. (In Russ.)
5. Mozhokina G.N., Zyuzya Yu.R., Petrova L.Yu., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Toxicity of treatment regimens for drugresistant tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2021, vol. 66, no. 11-12, pp. 25-30. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30
6. National Program for Implementation of GLP Principles of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) in Activities of Russian Testing Centers (Laboratories) in the Field of Non-Clinical Laboratory Research. (In Russ.) Available: https://fsa.gov.ru/infrastructure/nadlezhashchaya-laboratornaya-praktika-v-rossii/ Accessed October 1, 2024
7. Sukhanov D.S., Alekseeva Yu.S., Timofeev E.V. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Meditsina: Teoriya i Praktika*, 2023, vol. 8, no. 2, pp. 48-62. (In Russ.)
8. Titova L.A., Pyanzova T.V. The severity of neurocognitive disorders in patients of a TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 59-60. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-59-60
9. Brandariz-Núñez D., Hernández-Corredoira V., Guarc-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases. *Farmacia Hospitalaria*, 2019, vol. 43, no. 2, pp. 61-65.
10. Chen X., Pan H., Hao Z., Yi H., Tang S. Changing trajectories of alanine aminotransferase and risk of antituberculosis drug-induced liver injury in Chinese patients: a cohort study. *J. Clin. Pharmacol.*, 2024, no. 4, pp. 840-848. https://doi.org/10.1002/jcph.2422
11. Court R., Centner C.M., Chirehwa M., Wiesner L., Denti P., de Vries N., Harding J., Gumbo T., Maartens G., McIlleron H. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, no. 105, pp. 688-694. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.001
12. Donald P.R. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis*, 2010, vol. 90, no. 5, pp. 279-292.
13. Jones M.R., Urits I., Wolf J., Corrigan D., Colburn L., Peterson E. et al. Drug-induced peripheral neuropathy: A narrative review. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2020, no. 15, pp. 38-48.
14. Lifan Z., Sainan B., Feng S., Siyan Z., Xiaoqing L. Linezolid for the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, no. 23, pp. 1293-1307.
15. Mittal G.K., Reddy V.A.S.K., Akhtar S.M., Kaur H. Moxifloxacin induced encephalopathy in disseminated tuberculosis: A case report. *Indian J. Tuberc.*, 2020, vol. 67, no. 3, pp. 423-425. https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.05.002
16. Scavone C., Mascolo A., Ruggiero R., Sportiello L., Rafaniello C., Berrino L., Capuano A. Quinolones-induced mesculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: a pharmacovigilance study based on data from the Italian Spontaneous Reporting System. *Front. Pharmacol.*, 2020, no. 11, pp. 428.
17. Wang N., Chen X., Hao Z., Guo J., Wang X., Zhu X., Yi H., Wang Q., Tang S. Incidence and temporal trend of antituberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Trop. Med.*, 2022, no. 4, pp. 8266878. https://doi.org/10.1155/2022/8266878
18. Wierzbiński P., Hubska J., Henzler M., Kucharski B., Bieś R., Krzystanek M. Depressive and other adverse CNS effects of fluoroquinolones. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, vol. 16, no. 8, pp. 1105. https://doi.org/10.3390/ph16081105

19. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K., Wu W., Tian Y. Is the prophylactic use of hepatoprotectants necessary in antituberculosis treatment? // Chemotherapy. – 2017. – Vol. 62, № 5. – P. 269-278.

20. Wu S., Xia Y., Lv X., et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of antituberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – T. 30, № 3. – P. 540-545. https://doi.org/10.1111/jgh.12717

21. Zhang S., Pan H., Peng X., et al. Preventive use of a hepatoprotectant against antituberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 409-416. https://doi.org/10.1111/jgh.13070

22. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China // J Glob Antimicrob Resist. – 2020. – № 21. – P. 375-379. https://doi.org/10.1016/j. jgar.2019.09.019

19. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K., Wu W., Tian Y. Is the prophylactic use of hepatoprotectants necessary in antituberculosis treatment? *Chemotherapy*, 2017, vol. 62, no. 5, pp. 269-278.

20. Wu S., Xia Y., Lv X. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of antituberculosis agents in a large cohort of Chinese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 540-545. https://doi.org/10.1111/jgh.12717

21. Zhang S., Pan H., Peng X. et al. Preventive use of a hepatoprotectant against antituberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, vol. 31, no. 2, pp. 409-416. https://doi.org/10.1111/jgh.13070

22. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, no. 21, pp. 375-379. https://doi.org/10.1016/j. jgar.2019.09.019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.+7 (495) 631-15-15

Можокина Галина Николаевна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции, в.н.с. лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
E-mail: mojokina@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5396-7552

Самойлова Анастасия Геннадьевна
Д. м. н., заместитель директора по науке
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-6596-9777

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11
Тел.+7 (499) 246-99-80

Язерян София Георгиевна
Инженер лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: sofiya.yazeryan@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-8781-6376

Полозкова Василиса Антоновна
Научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: vasilisa2006@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8643-6427

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone +7 (495) 631-15-15

Galina N. Mozhokina
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics of Tuberculosis Infection,
Leading Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory,
G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics
Email: mojokina@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5396-7552

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

G.F. Gause Research Institute for Development of New Antibiotics
11 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119021
Phone: +7 (499) 246-99-80

Sophia G. Yazeryan
Engineer of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: sofiya.yazeryan@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-8781-6376

Vasilisa A. Polozkova
Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: vasilisa2006@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8643-6427

Трещалин Михаил Иванович
К. м. н., научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: funky@beatween.ru
https://orcid.org/0000-0002-5652-8686

Переверзева Элеонора Рафаиловна
Д. б. н., профессор главный научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии
E-mail: pereverzeva-ella@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-7368-9695

Mikhail I. Treschalin
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: funky@beatween.ru
https://orcid.org/0000-0002-5652-8686

Eleonora R. Pereverzeva
Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of Pharmacology and Chemotherapy Laboratory
Email: pereverzeva-ella@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-7368-9695

Поступила 15.10.2023

Submitted as of 15.10.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 615:616.72-002
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-66-72

In vitro исследование элюционных характеристик антивирусных препаратов, погруженных в костный цемент

Е.О. ПЕРЕЦМАНАС[1], А.А. АРТЮХОВ[2,3], И.А. ГЕРАСИМОВ[1], В.С. ЗУБИКОВ[1], Т.Е. ТЮЛЬКОВА[1], Я.А. РУКИН[1]

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

[2] **ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, РФ**

[3] **ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка элюционных характеристик ряда антивирусных препаратов, загруженных в образцы костного цемента и помещенных в жидкую среду для определения принципиальной возможности использования подобных систем.

Материалы и методы. Для исследования *in vitro* использовались диспергированные лекарственные формы АРТ, смешанные с костным цементом. Для изучения кинетики элюции препаратов использовался спектрофотометрический метод.

Результаты. Получены удовлетворительные показатели термостабильности и элюции для препаратов ралтегравира, эмтрицитабина и ламивудина, что позволяет использовать их в смеси с костным цементом. Продемонстрирована принципиальная возможность создания систем с контролируемым выделением в жидкую среду этих препаратов, погруженных в костный цемент.

Ключевые слова: элюция, спектры поглощения, устойчивость к нагреванию, антиретровирусные препараты, костный цемент.

Для цитирования: Перецманас Е.О., Артюхов А.А., Герасимов И.А, Зубиков В.С., Тюлькова Т.Е., Рукин Я.А. *In vitro* исследование элюционных характеристик антивирусных препаратов, погруженных в костный цемент // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 66–72. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-66-72

In vitro Study of Elution Characteristics of Antiviral Drugs Immersed in Bone Cement

E.O. PERETSMANAS[1], A.A. ARTYUKHOV[2,3], I.A. GERASIMOV[1], V.S. ZUBIKOV[1], T.E. TYULKOVA[1], YA.A. RUKIN[1]

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

[2] **Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia**

[3] **A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to assess elution characteristics of certain antiviral drugs immersed in bone cement samples and placed in a liquid medium to determine the fundamental possibility of using such systems.

Subjects and Methods. For the *in vitro* study, dispersed ART formulation mixed with bone cement were used. To study kinetics of drug elution, a spectrophotometry was used.

Results. It was found out that raltegravir, emtricitabine and lamivudine possessed satisfactory thermostability and elution parameters thus allowing their use in a mixture with bone cement. The results demonstrated the fundamental possibility of developing systems with controlled release of these drugs immersed in bone cement and placed into a liquid medium.

Key words: elution, absorption spectra, resistance to heat, antiretroviral drugs, bone cement.

For citation: Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Gerasimov I.A., Zubikov V.S., Tyulkova T.E., Rukin Ya.A. *In vitro* study of elution characteristics of antiviral drugs immersed in bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 66–72. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-66-72

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

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

Введение

Применение спейсеров из костного цемента в качестве носителя антимикробных препаратов в этапном лечении инфекционных артритов широко известно [1, 5, 8, 9]. Насыщенные антимикробными препаратами артикулирующие спейсеры позволяют частично восстановить опорно-двигательную функцию поврежденного сустава и осуществлять локальную антимикробную терапию в очаге инфекции до установки постоянного эндопротеза [2, 4, 6]. При этом, основываясь на мнении ряда авторов [11], можно утверждать, что динамика выделения вводимого в цемент препарата должна определяться как его количеством, так и химической природой.

Наличие вирусных частиц в очагах костного некроза у больных ВИЧ-инфекцией [12] предполагает возможность развития вирусного поражения, вызванного непосредственным контактом ВИЧ с костной тканью [3, 7]. Эти данные определяют целесообразность внесения корректив в лечебную тактику с рассмотрением возможности еще и локального применения антивирусных препаратов, в том числе в составе спейсеров из костного цемента.

Цель исследования

Изучение элюционных характеристик ряда антивирусных препаратов, введенных в образцы костного цемента на стадии его отверждения и помещенных в водную среду, для оценки возможности практического использования подобных систем в хирургической практике.

Материалы и методы

В работе были использованы лекарственные препараты в таблетированной форме: этравирин (100 мг), эмтрицитабин (200 мг), даруновир (400 мг), ралтегравир (400 мг), эфавиренза (200 мг), ритонавир (100 мг), ламивудин (150 мг), долутегравир (50 мг). Каждый препарат измельчали при помощи механического диспергатора до формирования частиц размером не более 100 мкм и смешивали каждый измельченный препарат с 4 г костного цемента. В качестве формы для изготовления цилиндрических образцов диаметром 19 мм были использованы трехкомпонентные шприцы Plastipack 20.

Для количественного определения препарата, выделяющегося из объема образца костного цемента в водную среду, использовался спектрофотометрический метод. На предварительном этапе был проведен анализ спектров поглощения используемых препаратов в ультрафиолетовой области. Для всех изученных препаратов длины волн, соответствующих максимумам экстинкции, совпадали с указанными в литературе. Это свидетельствует об отсутствии галохромии или сольватохромии, что исключает взаимодействия вспомогательных веществ, содержащихся в используемых в работе пероральных лекарственных формах, с лекарственным препаратом.

Поскольку в процессе полимеризации костного цемента вводимые в его объем препараты могут подвергаться воздействию повышенных температур, а время инкубации образцов в водной среде, согласно дизайну эксперимента, могло достигать нескольких месяцев, на предварительном этапе проводилась проверка стабильности используемых в эксперименте препаратов согласно «Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» (И 42-2-82) и Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (ASTM F1980-07). Водные растворы препаратов инкубировали при температуре 80°С в течение 6 суток, что примерно соответствует инкубированию при 37°С в течение как минимум 120 суток, поскольку коэффициент соответствия между временами хранения при различных температурах определяется по формуле:

$$K = A^{\frac{t_1 - t_2}{10}},$$

где A – коэффициент, принимающий значение от 2 до 4, t_1 и t_2 – температуры хранения (инкубации).

Динамику выделения антивирусных препаратов из образцов костного цемента изучали в статических условиях. Для этого образцы помещали в десятикратный относительно объема образца объем физиологического раствора и инкубировали при температуре 37°С. Замену физиологического раствора проводили через 7, 14, 28, 60, 90 и 120 дней от начала эксперимента. Концентрацию препарата определяли посредством измерения интенсивности поглощения при характерной для данного препарата длине волны. Для подтверждения отсутствия изменений химической структуры используемых препаратов, которые могли сказаться на точности определения концентрации, как и в случае изучения термостабильности, проводили анализ спектров поглощения в интервале длин волн от 200 до 840 нм. Параллельно изучалось не менее 3 образцов каждого состава. Полученные данные усреднялись. Для статистической обработки полученных экспериментальных данных (медианы (Me) и доверительного интервала (95% ДИ)) использовали статистические функции программы Microsoft Excel программного пакета Microsoft Office 2016.

Таблица 1. **Длины волн, при которых производились измерения для определения концентрации каждого препарата в растворе**

Table 1. **Wavelengths at which measurements were made to determine the concentration of each drug in the solution**

Наименование препарата	Длина волны (λ), нм	Наименование препарата	Длина волны (λ), нм
Этравирин	328	Эфавиренз	207
Эмтрицитабин	282	Ритонавир	242
Дарунавир	265	Ламивудин	272
Ралтегравир	312	Долутегравир	258

Результаты исследования

Длины волн, при которых производились определения концентраций препарата в растворе, приведены в табл. 1.

Как можно видеть из табл. 1, длины волн, соответствующие максимумам поглощения, для всех препаратов за исключением эфавиренза определялись в областях, удаленных от интервала длин волн 190-210 нм, в котором находятся максимумы поглощения хромофорных групп эфиров α, β – ненасыщенных карбоновых кислот, к которым относится метилметакрилат, способный выделяться из образца костного цемента вследствие неполной конверсии мономера при его отверждении. Это исключает возможность «перекрытия» сигналов поглощения изучаемого препарата и метилметакрилата. Отсутствие изменения химической структуры лекарственных веществ в течение всего времени эксперимента является важным фактором, определяющим не только достоверность полученных экспериментальных данных, но и саму принципиальную возможность практического использования предлагаемого метода включения препаратов.

На начальном этапе работ нами была проведена оценка устойчивости лекарственных веществ к нагреванию. Изучение спектров поглощения водных растворов всех препаратов как в УФ, так и в видимой области спектра, не выявило возникновения после инкубирования при повышенной температуре на протяжении 6 суток новых областей поглощения, которые могли бы указывать на изменение химического строения препаратов (рис. 1).

При изучении динамики элюции включенных в костный цемент препаратов наблюдалось выделение в водную фазу всех препаратов за исключением ритонавира и этравирина. Как можно видеть на рис. 2-4 и в табл. 2, на протяжении всего эксперимента удалось наблюдать выделение лишь ралтегравира, ламивудина и эмтрицитабина. Фиксация же выделения эфавиренза, долутегравира и дарунавира прекращалась в течение недели. Данный факт, наряду с данными об элюции ритонавира и этравирина, может быть объяснен химическим взаимодействием реакционноспособных групп молекул препаратов с компонентами костного цемента. Не стоит также исключать возможность связывания препарата

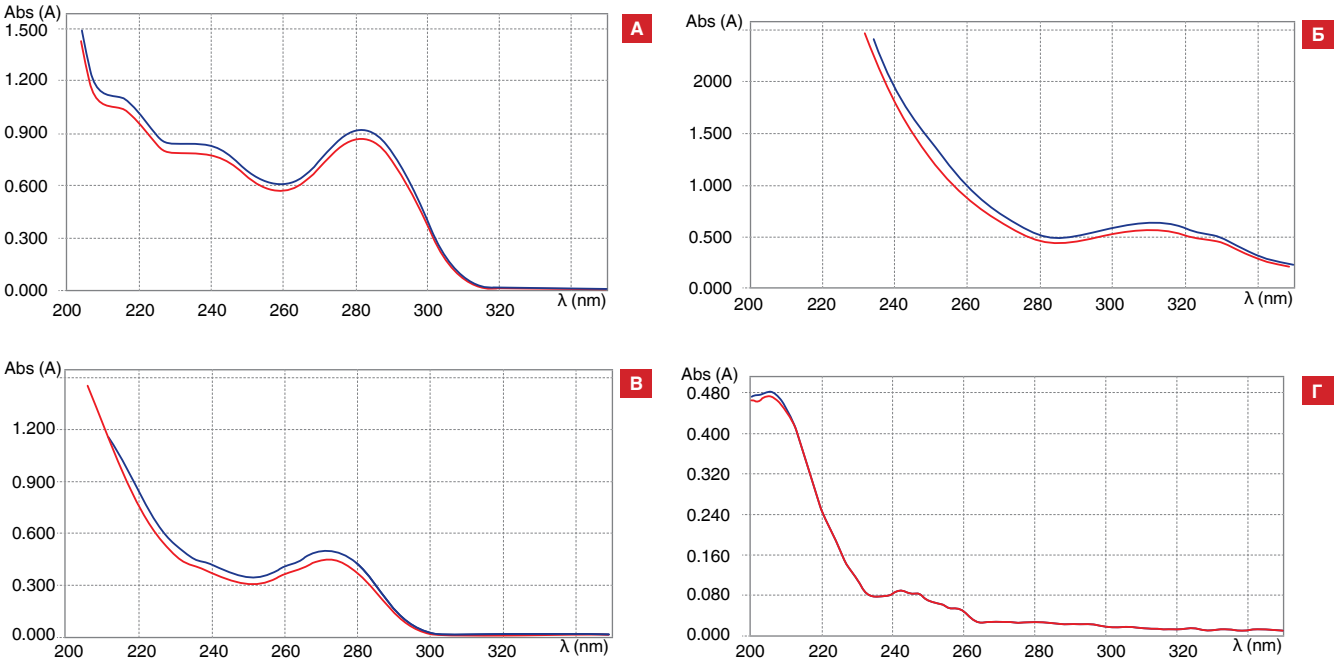


Рис. 1. *Пример типичных УФ-спектров растворов препаратов до (синяя линия) и после (красная линия) инкубации при повышенной температуре: А – эмтрицитабин, Б – ралтегравир, В – ламивудин, Г – эфавиренз*

Fig. 1. *An example of typical UV spectra of drug solutions before (blue line) and after (red line) incubation at elevated temperatures: A – emtricitabine, B – raltegravir, C – lamivudine, D – efavirenz*

Таблица 2. **Концентрация препаратов в растворе, динамика и степень их выделения**

Table 2. **Concentration of drugs in the solution, changes and degree of their release**

Время, сутки	Концентрация препарата в растворе, мкг/мл, Me (95% ДИ)	Динамика выделения препарата, мкг/сутки, Me (95% ДИ)	Доля выделившегося препарата, %, Me (95% ДИ)	
			За период между заменами среды	За время эксперимента, нарастающим итогом
Ралтегравир (в образце 400 мг)				
7	70,0 (56,8; 83,2)	1000 (811; 1189)	1,75 (1,42; 2,08)	1,75 (1,42; 2,08)
14	20,4 (14,8; 26,0)	291 (211; 371)	0,51 (0,37; 0,65)	2,26 (1,79; 2,73)
30	29,1 (20,7; 37,5)	208 (148;268)	0,73 (0,52; 094)	2,99 (2,31; 3,67)
60	36,9 (28,1; 45,7)	123 (94; 152)	0,92 (0,70; 1,14)	3,91 (3,01; 4,81)
90	28,0 (22,4; 33,6)	93 (74; 112)	0,70 (0,56; 0,84)	4,61 (3,57; 5,65)
120	17,6 (14,0; 21,2)	59 (47; 71)	0,44 (0.35; 0,53)	5,05 (3,92; 6,18)
Эмтрицитабин (в образце 200 мг)				
7	19,6 (13; 26,2)	280 (186; 374)	0,98 (0,65; 1,31)	0,98 (0,65; 1,31)
14	3,6 (1,8; 5,4)	51 (26; 77)	0,18 (0,09; 0,27)	1,16 (0,74; 1,58)
30	4,0 (1,8: 6,2)	29 (13; 44)	0,20 (0,09; 0,31)	1,36 (0,83; 1,89)
60	11,5 (9,3; 13,7)	38 (31; 46)	0,57 (0,46; 0,68)	1,94 (1,30; 2,58)
90	10,0 (8,6; 11,4)	33 (29; 38)	0,50 (0,43; 0,57)	2,44 (1,73; 3,15)
120	8,8 (5,6; 12,0)	29 (19; 40)	0,44 (0,28; 0,60)	2,88 (2,01; 3,75)
Ламивудин (в образце 150 мг)				
7	14,7 (12,3; 17,1)	210 (176; 244)	0,98 (0,82; 1,14)	0,98 (0,82; 1,14)
14	2,6 (1,5; 3,6)	37 (21; 53)	0,17 (0,10; 0,24)	1,15 (0,92; 1,38)
30	1,4 (0,6; 2,2)	10 (4; 16)	0,10 (0,05; 0,15)	1,25 (0,97; 1,53)
60	2,3 (1,2; 3,4)	7,7 (4,0; 11,4)	0,15 (0,08; 0,22)	1,40 (1,05; 1,75)
90	1,7 (0,9; 2,4)	5,7 (3,0; 8,4)	0,11 (0,06; 0,16)	1,51 (1,11; 1,91)
120	0,7 (0; 1,2)	2,3 (0; 4,0)	0,04 (0; 0,08)	1,55 (1,11; 1,99)
Эвафиренз (в образце 200 мг)				
7	45 (38,4; 51,6)	643 (549; 737)	2,25 (1,92; 2,58)	2,25 (1,92; 2,58)
Дарунавир (в образце 400 мг)				
7	6,8 (5,2; 8,4)	97 (74; 120)	0,17 (0,13; 0,21)	0,17 (0,13; 0,21)
Долутегравир (в образце 50 мг)				
7	1,4 (0,5; 0,9)	20 (13; 27)	0,28 (0,18; 0,38)	0,28 (0,18; 0,38)

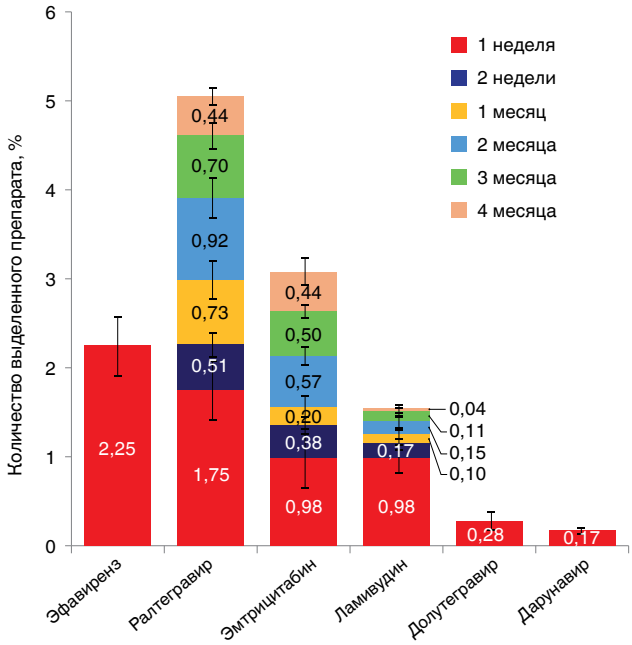


Рис. 2. *Выделение лекарственных препаратов из образцов костного цемента по месяцам*

Fig. 2. *Release of drugs from bone cement samples by month*

на поверхности цемента вследствие физической адсорбции.

Обнаруженное сравнительно большое на фоне остальных препаратов количество эфавиренза, выделившееся в течение первых 7 дней инкубации, может быть связано со значительной погрешностью из-за частичного перекрытия пиков поглощения этого препарата и мономерного компонента костного цемента. Об этом косвенно свидетельствует и прекращение элюции этого препарата в дальнейшем.

Обсуждение

Из приведенных данных можно видеть, что для всех образцов основная часть препарата выделялась в течение первой недели инкубирования, в последующие же дни скорость выделения и количество выделенного препарата заметно снижалось. При этом суммарное количество выделенного препарата не превышало 10% от его количества в образце костного цемента. Подобная картина в отношении других препаратов наблюдалась нами ранее [2, 3], и весьма характерна для десорбции

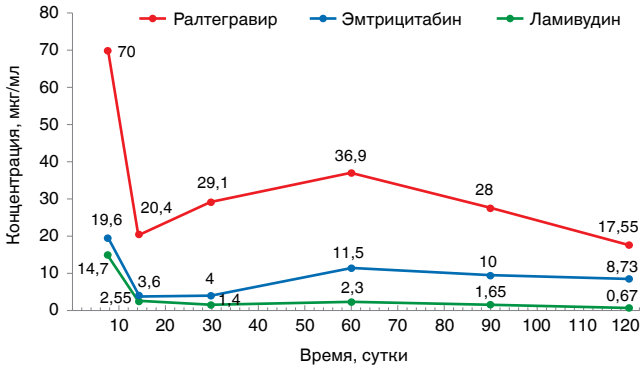


Рис. 3. *Концентрация лекарственного препарата в растворе*

Fig. 3. *Drug concentration in the solution*

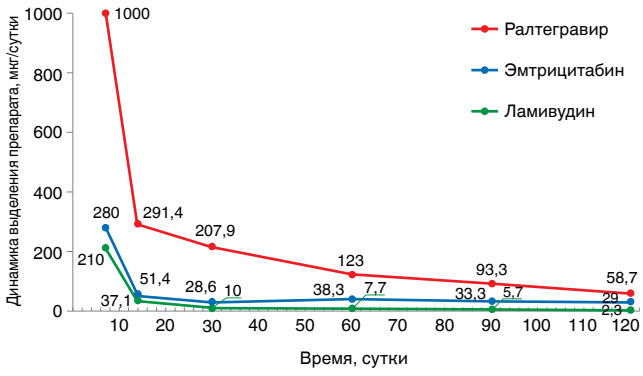


Рис. 4. *Динамика выделения лекарственного препарата*

Fig. 4. *Changes in the drug release*

в водной среде включаемых в костный цемент водорастворимых соединений. В силу гидрофобности полиметилметакрилата, составляющего основу костного цемента, и отсутствия в нем развитой пористости выделение препаратов возможно лишь из приповерхностного слоя толщиной порядка 0,2-0,4 мм, диффузия же гидрофильных соединений в объеме образца от его центра к периферии крайне затруднена. Образцы костного цемента, импрегнированные одним из антивирусных препаратов – ралтегравир, эмтрицитабин и ламивудин, продемонстрировали пролонгированную элюционную активность.

Как известно, эффективность и длительность антимикробной активности депо-систем зависит от скорости элюции лекарственного агента из объема матрицы. Ключевой причиной разных скоростей релиза антибиотиков являются их различные физико-химические свойства (молекулярная масса, кристалличность, заряды, растворимость) [10]. Поскольку исследованию были подвергнуты не химически чистые активные субстанции препаратов, а их готовые лекарственные формы для перорального применения, нельзя исключать и определенного влияния на процесс элюции вспомогательных веществ, входящих в них. Однако в связи с отсутствием бато- или гипсохромных сдвигов в спектрах поглощения препаратов в растворах можно таким влиянием пренебречь.

Заключение

Данные, полученные в рамках этого исследования, свидетельствуют об удовлетворительных показателях термостабильности и элюции препаратов ралтегравира, эмтрицитабина и ламивудина при их включении в костный цемент. Контролируемое высвобождение препаратов и пролонгированное действие определяют возможность создания эффективной депо-системы с контролируемым выделением ралтегравира, эмтрицитабина и ламивудина, погруженных в костный цемент.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Д.И., Артюх В.А. Патогенез и современные методы лечения пациентов с инфекционным артритом тазобедренного сустава: обзор литературы // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 192-205. https://doi.org/10.17816/2311-2905-17497
2. Перецманас Е.О., Артюхов А. А., Штильман М. И., Есин И.В., Зубиков В.С., Герасимов И.А. Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 30-35. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35
3. Перецманас Е.О., Орлова-Морозова Е.А., Есин И.В., Каминский Г.Д., Тюлькова Т.Е., Панова А.Е., Ловачева О.В. Вирус иммунодефицита человека – один из факторов воспаления костной ткани при туберкулезном спондилите, ассоциированным с вич-инфекцией. Гипотеза или реальность? // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 47-53. https://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53

REFERENCES

1. Astakhov D.I., Artyukh V.A. Pathogenesis and modern methods for treatment of hip infectious arthritis: a review. *Traumatology and Orthopedics of Russia,* 2024, vol. 30, no. 2, pp. 192-205. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/2311-2905-17497
2. Peretsmanas E.O., Artyukhov A.A., Shtilman M.I., Esin I.V., Zubikov V.S., Gerasimov I.A. Study of the elution characteristics of anti-tuberculosis drugs mixed with bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35
3. Peretsmanas E.O., Orlova-Morozova E.A., Esin I.V., Kaminskiy G.D., Tyulkova T.E., Panova A.E., Lovacheva O.V. Human immunodeficiency virus is one of the factors of bone tissue inflammation in tuberculous spondylitis associated with HIV infection. Is it hypothesis or reality? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 47-53. (In Russ.) https://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2023-101-2-47-53

4. Ayre W.N., Birchall J.C., Evans S.L., Denyer S.P. A novel liposomal drug delivery system for PM MA bone cements Mater. Res. Part B: Applied Biomaterials // J. Biomed. – 2016. – Vol. 104, № 8. – P. 1510-1524.

5. Balato G., de Matteo V., Ascione T., de Giovanni R., Marano E., Rizzo M., et al. Management of septic arthritis of the hip joint in adults. A systematic review of the literature // BMC Musculoskelet Disord. – 2021. – № 22 (Suppl 2). – P. 1006. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04843-z

6. Bistolfi A., Massazza G., Verne E., Masse A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review // ISRN Orthopedics. – 2011. – № 7. – P. 290851. https://doi.org/10.5402/2011/290851

7. O'Neill, S.C., Queally, J.M., Hickey A., & Mulhall, K.J. Outcome of total hip and knee arthroplasty in HIV-infected patients: a systematic review // Orthopedic reviews. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 8020. https://doi.org/10.4081/or.2019.8020

8. Romanò C.L., Romanò D., Meani E., Logoluso N., Drago L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study // BMC Infect Dis. – 2011. – № 11. – P. 129. https://doi.org/ 10.1186/1471-2334-11-129

9. Shen H., Wang Q.J., Zhang X.L., Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis // Orthopedics. – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. e404-e408. https://doi.org/10.3928/01477447-20130327-13

10. Wall V., Nguyen T.H., Nguyen N., Tran P.A. Controlling antibiotic release from polymethylmethacrylate bone cement // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 26. https://doi.org/10.3390/biomedicines9010026

11. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in prim ary total hip or knee arthroplasty // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82745.

12. Wu K., Chen Y., Hsu Y., C Hang C. H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens // JAAOS-Journal of the Am erican A ca d em y o f Orthopaedic Surgeons. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 18-195.

4. Ayre W.N., Birchall J.C., Evans S.L., Denyer S.P. A novel liposomal drug delivery system for PM MA bone cements Mater. Res. Part B: Applied Biomaterials. *J. Biomed.*, 2016, vol. 104, no. 8, pp. 1510-1524.

5. Balato G., de Matteo V., Ascione T., de Giovanni R., Marano E., Rizzo M. et al. Management of septic arthritis of the hip joint in adults. A systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, no. 22, suppl. 2, pp. 1006. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04843-z

6. Bistolfi A., Massazza G., Verne E., Masse A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN Orthopedics*, 2011, no. 7, pp. 290851. https://doi.org/10.5402/2011/290851

7. O'Neill, S.C., Queally, J.M., Hickey A., Mulhall K.J. Outcome of total hip and knee arthroplasty in HIV-infected patients: a systematic review. *Orthopedic Reviews*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 8020. https://doi.org/10.4081/or.2019.8020

8. Romanò C.L., Romanò D., Meani E., Logoluso N., Drago L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2011, no. 11, pp. 129. https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-129

9. Shen H., Wang Q.J., Zhang X.L., Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis. *Orthopedics*, 2013, vol. 36, no. 4, pp. e404-e408. https://doi.org/10.3928/01477447-20130327-13

10. Wall V., Nguyen T.H., Nguyen N., Tran P.A. Controlling antibiotic release from polymethylmethacrylate bone cement. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 26. https://doi.org/10.3390/biomedicines9010026

11. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PloS one*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e82745.

12. Wu K., Chen Y., Hsu Y., C Hang C.H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2016, vol. 24, no. 3, pp. 18-195.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, 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
E-mail: peretsmanas58@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-7140-3200
SPIN-код: 5555-0393

Герасимов Илья Александрович
Врач травматолог-ортопед отделения туберкулеза внелегочных локализаций
E-mail: ilya-1559@rambler.ru

Зубиков Владимир Сергеевич
Д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела костно-суставной патологии
E-mail: zubikovladimir@gmail.com

Тюлькова Татьяна Евгеньевна
Д. м. н., главный научный сотрудник
E-mail: tiulkovate@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Evgeniy O. Peretsmanas
Doctor of Medical Sciences, Head of Research Department of Osteoarticular Pathology
Email: peretsmanas58@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-7140-3200
SPIN-code: 5555-0393

Ilya A. Gerasimov
Traumatologist and Orthopedist of Extrapulmonary Tuberculosis Department
Email: ilya-1559@rambler.ru

Vladimir S. Zubikov
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Department of Osteoarticular Pathology
Email: zubikovladimir@gmail.com

Tatyana E. Tyulkova
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
Email: tiulkovate@nmrc.ru

Рукин Ярослав Алексеевич
Д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела костно-суставной патологии
E-mail:yar.rukin@gmail.com

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»
125 047 г. Россия, Москва, Миусская пл., д. 9
Тел. +7 (499) 978-85-20

Артюхов Александр Анатольевич
Д. х. н., профессор кафедры биоматериалов, заведующий лабораторией криохимии биополимеров ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, РФ
E-mail:artyukhow@yandex.ru

Yaroslav A. Rukin
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Department of Osteoarticular Pathology
Email:yar.rukin@gmail.com

Mendeleev University of Chemical Technology
9 Miusskaya Sq., Moscow 125047 Russia
Phone: +7 (499) 978-85-20

Aleksandr A. Artyukhov
Doctor of Chemical Sciences,
Professor of Biomaterials Department,
Head of Laboratory of Biopolymer Cryochemistry,
A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
Email:artyukhow@yandex.ru

Поступила 10.06.2024

Submitted as of 10.06.2024

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

В ПЕРЕЧНЕ ЖНВЛП

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ, В ТОМ ЧИСЛЕ С МЛУ[1]

- Малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем[1]
- Купирует симптомы интоксикации через 3 месяца у 80% пациентов[2]
- Закрывает полости распада в лёгких в 100% случаев через 6 месяцев[2,3]
- Прекращает бактериовыделение у 96% пациентов через 6 месяцев[2]
- Включён в клинические рекомендации МЗ РФ «Тубёркулез у взрослых» для лечения МЛУ –ТБ; Пре-ШЛУ-ТБ; ШЛУ-ТБ[4]

Реклама. РУ ЛП-№(002816)-(РГ-RU)

Список литературы:
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перхлозон® (РУ ЛП – 002816 от 20.07.2023).
2. Павлова М. В., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К., Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулёза органов дыхания с МЛУ возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2015. -- С. 61–67.
3. Айзиков Д. Л., Антонова Н. В., Сергиенко О. Б., Лазебный С.В., Лапырева И. А. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях реальной клинической практики // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2016 - С. 7–12.
4. Клинические рекомендации. Туберкулёз у взрослых. (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_2).

ФАРМАСИНТЕЗ

pharmasyntez.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 616.24-002.5:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-74-80

Укороченные режимы химиотерапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью МБТ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков

Е.С. ОВСЯНКИНА, Л.В. ПАНОВА, Е.А. КРУШИНСКАЯ, М.А. БАГИРОВ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность укороченных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование (2017-2021 гг.) включен 51 больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ 13-17 лет. Статистическую взаимосвязь между некоторыми факторами и назначением пациенту длительного или укороченного режима ХТ после хирургического вмешательства рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Из 51 пациента ХТ по укороченному режиму (12 мес.) проведена 37 (72,5%) больным, по длительному режиму (13 и более месяцев) – 14 (27,5%) пациентам. Установлено, что проведение хирургического лечения учитывалось как фактор риска при назначении ХТ по длительному режиму (χ^2 = 5,307; p = 0,022). У 40 оперированных пациентов статистически значимо чаще ХТ по длительному режиму назначалась при наличии следующих факторов: «проведение операции через 10 мес. и более после начала лечения» (χ^2 = 21.567; p < 0,001); «двухэтапные операции» (χ^2 = 8.254; p = 0,005); «прогрессирование ТБ после операции» (χ^2 = 3.910; p = 0,049). Рецидивы ТБ через год наблюдения у пациентов, лечившихся по длительным режимам ХТ составили 11%, по укороченным – 9%. Результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности проведения укороченных режимов ХТ, в комплексе с хирургическим лечением.

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ, пре-ШЛУ МБТ, подростки, укороченные режимы химиотерапии, хирургическое лечение.

Для цитирования: Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Крушинская Е.А., Багиров М.А. Укороченные режимы химиотерапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью МБТ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 74–80. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-74-80

Short-Course Chemotherapy Regimens for Treatment of Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in Combination with Surgery in Older Children and Adolescents

E.S. OVSYANKINA, L.V. PANOVA, E.A. KRUSHINSKAYA, M.A. BAGIROV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of short-curse chemotherapy regimens for treatment of MDR/pre-XDR tuberculosis in combination with surgery in older children and adolescents.

Subjects and Methods. 51 patients with MDR/pre-XDR respiratory tuberculosis aged 13-17 years were enrolled in a prospective open study (2017-2021). The statistical correlation between certain factors and prescription of continuous or short-course chemotherapy to a patient after surgery was calculated using the Pearson χ^2 test.

Results. Of the 51 patients, short-course chemotherapy regimen (12 months) was administered to 37 (72.5%) patients, while continuous treatment regimen (13 months or more) was used in 14 (27.5%) patients. It was found that surgical treatment was taken into account as a risk factor when prescribing continuous chemotherapy (χ^2 = 5.307; p = 0.022). In 40 operated patients, continuous chemotherapy was statistically significantly more often prescribed when following factors were observed: surgery after 10 months and more after the start of treatment (χ^2 = 21.567; p < 0.001), two-stage surgery (χ^2 = 8.254; p = 0.005), and tuberculosis progression after surgery (χ^2 = 3.910; p = 0.049). TB relapses after a year of follow-up in the patients treated with continuous chemotherapy regimens made 11%, while in case of short-course treatment, they were 9%. The results of our study indicate the possibility of using short-course chemotherapy regimens in combination with surgical treatment.

Key words: tuberculosis, MDR, pre-XDR, adolescents, short-course chemotherapy regimens, surgical treatment.

For citation: Ovsyankina E.S., Panova L.V., Krushinskaya E.A., Bagirov M.A. Short-course chemotherapy regimens for treatment of multiple and pre-extensive drug resistant tuberculosis in combination with surgery in older children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 74–80. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-74-80

Для корреспонденции:
Овсянкина Елена Сергеевна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Elena S. Ovsyankina
Email: detstvocniit@mail.ru

Введение

В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые почти за два десятилетия сообщила об увеличении числа заболевших туберкулезом, в том числе с лекарственной устойчивостью, а также об увеличении числа случаев смерти от туберкулеза [1]. В Глобальном отчете по туберкулезу за 2022 г. представлена информация о том, что за период 2018-2022 гг. в лечении по поводу туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) нуждались 115000 детей, однако пролечены только 21600 (19%) [12]. Внедрение в педиатрическую практику новых противотуберкулезных препаратов и коротких режимов химиотерапии, по мнению специалистов ВОЗ и международных экспертов, повысит эффективность лечения пациентов с МЛУ и рифампицин-устойчивым (РУ) туберкулезом [13, 14].

В Российской Федерации отсутствуют данные об эффективности лечения туберкулеза с МЛУ и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) у детей и подростков. Рекомендуемые критерии по применению укороченных режимов (IV и V режимы) подходят для ограниченного числа больных [3], так как они применимы для пациентов: с ограниченным туберкулезом; с сохраненной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам (Fq), при отсутствии нежелательных реакций на препараты, при лечении противотуберкулезными препаратами второго ряда не более 1 месяца. Актуальными стали вопросы хирургического лечения детей и подростков как компонента комплексного лечения туберкулеза [3, 4, 6]. Однако нет работ по применению укороченных режимов химиотерапии (ХТ) в комплексе с хирургическим лечением.

Помимо деструктивного туберкулеза легких, операции показаны в случаях развития эмпиемы плевры, «туморозной» формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), туберкулем [2].

В действующих клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» (2022 г.) при проведении хирургического лечения у пациентов с МЛУ МБТ по-прежнему в послеоперационном периоде рекомендуется химиотерапия в течение 6-12 мес. с возобновлением интенсивной фазы [3]. Современная концепция укороченных режимов химиотерапии, основанная на результатах микробиологического исследования диагностического материала у пациента и/или источника инфекции, характеристики специфического процесса, определяет возможность изменения подходов к применению этих режимов в комплексе с хирургическим лечением [5].

Цель исследования

Оценить эффективность укороченных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное открытое исследование за период с 2017 по 2021 гг., в которое включен 51 больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ в возрасте от 13 до 17 лет. Исследование являлось открытым на основании включения в схемы лечения препаратов (по жизненным показаниям), на которые необходимо разрешение врачебной комиссии (ВК) и наличие информированного согласия от родителей (законных представителей) пациента. В течение всего курса химиотерапия проводилась в контролируемых условиях клиники института.

Критерии включения в исследование: дети старшего возраста (13-14 лет) и подростки (15-17 лет), больные туберкулезом (ТБ) органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ; наличие информированного согласия от родителей или законных представителей пациента и самого подростка 15 лет и старше.

Критерии исключения из исследования: выписка из отделения до завершения основного курса химиотерапии; невозможность сформировать схему химиотерапии из 3 противотуберкулезных препаратов (ПТП) с учетом теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ.

Все пациенты находились под наблюдением фтизиатра, проводились: микробиологическое исследование биологического материала (мокрота, смыв с ротоглотки (СРГ), операционный материал) на МБТ (ПЦР – обнаружение ДНК МБТ, культуральные методы – выявление роста МБТК); проведены ТЛЧ МБТ молекулярно-генетическими и культуральными методами (BACTEC MGIT 960); компьютерная томография органов грудной

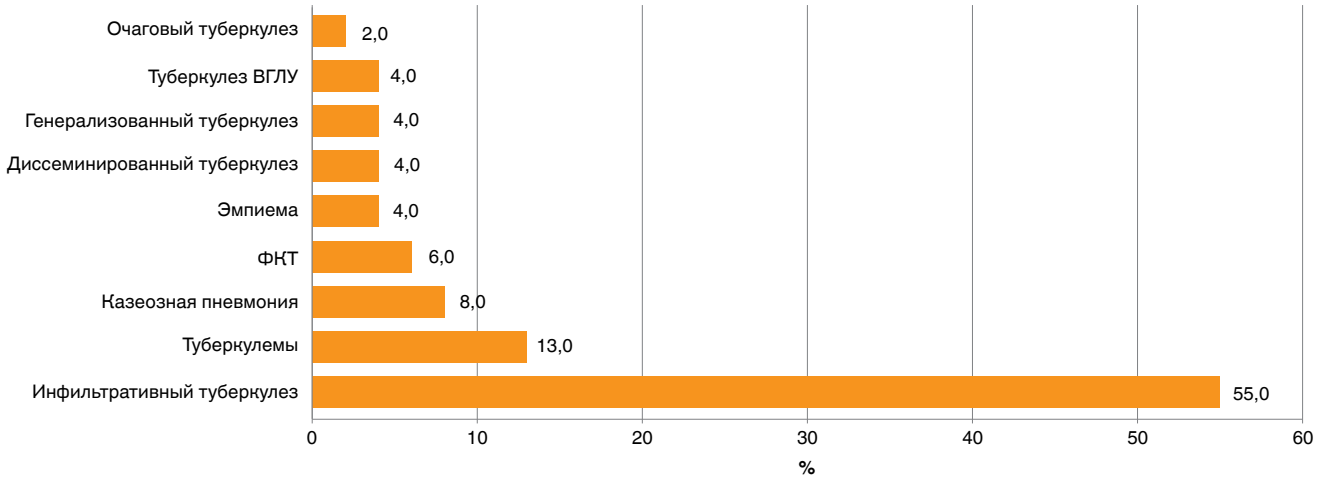


Рис. 1. *Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у пациентов при поступлении в клинику*

Fig. 1. *The structure of clinical forms of respiratory tuberculosis with MDR/pre-XDR in the patients upon admission to the clinic*

клетки (КТ ОГК) в динамике (перед операцией; через 2 мес. после операции; далее в динамике через каждые 2-3 мес. до завершения лечения). Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов при поступлении в клинику института представлена на рис. 1.

Среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких – 55,0% (28/51) случаев. Следует отметить наличие таких тяжелых форм туберкулеза, как казеозная пневмония – 8,0% (4/51), фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 6,0% (3/51), эмпиема плевры 4,0% – (2/51), диссеминированный туберкулез легких 4,0% – (2/51) и генерализованный туберкулез 4,0% – (2/51). Распространенные процессы (объем поражения более 2-х сегментов) диагностированы у 82,0% (42/51) пациентов, деструкция легочной ткани – у 76,0% (39/51), осложненное течение туберкулезного процесса отмечено у 20,0% (10/51) пациентов. Виды осложнений были следующими: ателектаз+пиопневмоторакс – у 1 пациента, туберкулез бронхов – у 1, эксудативный плеврит – у 1, кровохарканье – у 2, эмпиема – у 2, пневмоторакс – у 3 пациентов.

Химиотерапия всем пациентам назначалась по индивидуальным режимам с учетом ТЛЧ МБТ пациента или предполагаемого источника заражения с последующей коррекцией при поступлении дополнительных данных микробиологического исследования различного биологического материала (мокрота, смыв с ротоглотки, экссудат, бронхоальвеолярный лаваж, операционный материал); распространенности специфического процесса; сопутствующих заболеваний; нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты; динамики туберкулезного процесса [5]. Принцип формирования схем и возможность проведения химиотерапии по укороченным или длительным режимам, в том числе после проведения хирургического лечения и в случаях впервые определенной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ из операционного материала, определялись технологиями, разработанными и запатентованными в детско-подростковой клинике института [7, 8, 9, 10, 11]. В режим химиотерапии в первую очередь включали препараты группы А для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ (бедаквилин, линезолид, левофлоксацин/моксифлоксацин), этамбутол и пиразинамид (при подтверждении чувствительности по данным ТЛЧ МБТ), схема состояла минимум из четырех противотуберкулезных препаратов. При проведении исследования определение «укороченный режим химиотерапии» (УРХТ) использовали при продолжительности лечения 12 месяцев, длительные режимы химиотерапии (ДРХТ) – 13 и более месяцев.

В действующих клинических рекомендациях «Туберкулез у детей», 2022 г. одним из условий назначения укороченного режима ХТ является отсутствие хирургического лечения, прежде всего, при наличии у пациента МЛУ/пре-ШЛУ МБТ. У 51 пациента, вошедших в исследование, проведена оценка значимости хирургического вмешательства как фактора, который может оказать влияние на длительность ХТ. У 40 пациентов, в комплексном лечении которых применяли хирургические вмешательства, за факторы риска, которые влияют на длительность химиотерапии, были приняты: срок проведения операции через 10 мес. и более; проведение двухэтапных операций; прогрессирование специфического процесса после операции; развитие осложнений после операции.

«Ключевые точки» оценки эффективности лечения у пациентов после хирургического вмешательства:

1. Отсутствие прогрессирования туберкулеза через 2 мес. после операции по данным КТ ОГК;

2. Отсутствие рецидива ТБ через 1 год после завершения основного курса ХТ.

Таблица 1. **Показания к проведению оперативных вмешательств в группах пациентов, пролеченных по укороченному и длительному режимам химиотерапии**

Table 1. **Indications for surgical interventions in the groups of patients treated with short-course and continuous chemotherapy regimens**

Показания	Пациенты с УРХТ *n* = 26		Пациенты с ДРХТ *n* = 14	
	абс.	%	абс.	%
Туберкулема/туберкулемы (в том числе с распадом)	13	50,0	8*	57,1
ФКТ	3	11,4	5**	35,7
Эмпиема плевры	5	19,1	-	-
«Туморозная» форма ТБ ВГЛУ	1	3,9	1***	7,2
Кавернозный	2	7,8	-	-
Казеозная пневмония	2	7,8	-	-
ВСЕГО	26	100	14	100

** у 2 пациентов проведено по 2 операции (с интервалом 3 мес. на правом и левом легких): вторая операция проведена: у 1 пациента – по поводу кавернозного туберкулеза и у 1 пациента – по поводу туберкулемы*

*** у 2 пациентов проведено по 2 операции (с интервалом 6 мес. на правом и левом легких): вторая операция проведена у 1 пациента – по поводу туберкулемы и у 1 пациента – по поводу ФКТ)*

**** проведено 3 операции: вторая и третья операции проведены по поводу туберкулеза шейных лимфатических узлов*

** In 2 patients, 2 surgeries were performed (with an interval of 3 months on the right and left lungs): the second surgery was performed in 1 patient due to cavernous tuberculosis and in another patient due to tuberculoma*

*** In 2 patients, 2 surgeries were performed (with an interval of 6 months on the right and left lungs): the second surgery was performed in 1 patient due to tuberculoma and in another patient due to fibrous cavernous tuberculosis*

**** 3 surgeries were performed: the second and third surgeries were performed due to tuberculosis of the cervical lymph nodes*

Статистическая обработка проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Статистическую взаимосвязь между изучаемыми факторами риска, определявшими влияние хирургического вмешательства на длительность химиотерапии, определяли с помощью расчета критерия χ^2 Пирсона. С целью оценки силы связи между фактором риска и исходом рассчитан коэффициент сопряженности Пирсона (С). Статистически значимыми считались различия при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты исследования

Из 51 пациента, вошедшим в исследование, хирургическое лечение проведено 40 (78,4%) больным. Из 40 случаев: 26 (65%) – в комплексе с укороченными режимами химиотерапии, 14 (35%) – с длительными режимами. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания, по поводу которых проведены операции, представлена в табл. 1.

Наиболее частыми показаниями к оперативному вмешательству в обеих группах были туберкулемы – в 50,0% и 57,1% случаев. Проведена оценка частоты использования разных по длительности режимов у прооперированных пациентов (табл. 2).

Таким образом, установлено, что среди пациентов с длительным курсом ХТ статистически значимо чаще были пациенты с хирургическим лечением, чем среди пациентов с КРХТ ($\chi^2 = 5{,}307$; $p = 0{,}022$), в нашем случае в 100% случаев. При этом у 26 пациентов, в комплексном лечении которых применялось хирургическое лечение, химиотерапия проведена по укороченному режиму, у 11 из них МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала. У всех 40 оперированных пациентов проанализированы факторы, которые способствовали решению врачебной комиссии

Таблица 2. **Доля оперированных пациентов среди леченных по укороченному и длительному режимам ХТ**

Table 2. **Proportion of operated patients among those treated with short-course and continuous chemotherapy regimens**

Фактор	УР ХТ *n* = 37		ДР ХТ *n* = 14		*p*	Коэффициент сопряженности Пирсона (С)
	абс.	%	абс.	%		
Хирургическое лечение	26	70,3	14	100	0,022	0,323*

** сила связи средняя*

** Correlation strength is average*

Таблица 3. **Оценка значимости различных факторов в принятии решений о проведении укороченных или длительных режимов ХТ у оперированных пациентов**

Table 3. **Assessment of the significance of various factors when making decisions on short-course and continuous chemotherapy regimens in operated patients**

Факторы	УР ХТ, *n* = 26		ДР ХТ, *n* = 14		*p*	Коэффициент сопряженности Пирсона (С)
	абс.	%	абс.	%		
Срок проведения операции через 10 мес. и более	0	0	9	64,0	< 0,001	0,592*
Двухэтапные операции	0	0	4	29,0	0,005	0.414*
Прогрессирование ТБ после операции	0	0	2	14,0	0.049	0,298**
Осложнения после операции	9	35,0	1	7,0	0.056	0,290**

* *сила связи относительно сильная*
** *сила связи средняя*
* *Correlation strength is relatively strong*
** *Correlation strength is average*

о проведении ХТ по длительному или короткому режиму (табл. 3).

Установлено, что статистически значимо на назначение после операции длительного режима ХТ влияли такие факторы: «срок проведения операции через 10 мес. и более от начала ХТ» (χ^2 = 21.567; p < 0,001); проведение «двухэтапных операций» (χ^2 = 8.254; p = 0,005); «прогрессирование туберкулеза после операции» (χ^2 = 3.910; p = 0,049). Основной причиной проведения операций через 10 и более месяцев от начала химиотерапии было торпидное течение специфического процесса у пациентов с поздно выявленным, распространеным деструктивным туберкулезом. Двухэтапные операции, проведенные 4 пациентам, требовали восстановительного периода и были проведены в 2 случаях с интервалом в 3 мес., и еще у 2 пациентов – с интервалом 6 месяцев, что оказало влияние на общую длительность лечения. Прогрессирование туберкулеза после хирургического вмешательства было у 2 пациентов, которым операции проведены по жизненным показаниям при быстром прогрессировании ФКТ на фоне неэффективной химиотерапии (это было причиной госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ»). Развитие осложнений после операций не оказало статистически значимого влияния на выбор ДР ХТ (χ^2 = 3,663; p > 0,05). Осложнения после операций – накопление экссудата в плевральной полости объемом 50-70 мл – диагностировались по данным УЗИ через 1-2 недели после хирургического вмешательства и купировались в течение 7-10 дней в результате назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (курс от 3 до 5 дней).

Оценка отдаленных наблюдений проведена у 41/51 (80,4%) пациентов (у 9 и 32 пациентов, лечившихся по длительным и коротким режимам ХТ соответственно). Рецидивы ТБ через год наблюдения имели место у 1/9 (11%) с ДР ХТ (хроническое течение туберкулеза периферических лимфатических узлов) и у 3/32 (9%) пациентов с УР ХТ (отсутствие разобщения контакта с больным туберкулезом (1) после перенесенного COVID-19 (2)).

Заключение

Получены доказательства того, что хирургическое лечение может влиять на длительность режима ХТ. Прежде всего, это связано с торпидным течением заболевания в результате позднего выявления туберкулеза, о чем свидетельствует структура клинических форм пациентов, вошедших в исследование, в результате чего операции проводятся на поздних сроках от начала химиотерапии (через 10 мес. и более). Помимо этого, оказывает влияние большой объем оперативного вмешательства, в том числе двухэтапные операции, а также прогрессирование процесса после оперативного лечения, как правило, при проведении операций по жизненным показаниям у пациентов с ФКТ. Также результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности проведения укороченных режимов ХТ в комплексе с хирургическим лечением у пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в 65% случаев (26/40 чел.) при рецидиве в течение года 9%. При этом важна социальная составляющая – возвращение детей и подростков к привычному образу жизни в более короткие сроки.

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».
The work was carried out as part of research of Central Tuberculosis Research Institute named "An 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. ВОЗ расширяет флагманскую инициативу Генерального директора по борьбе с туберкулезом. URL: https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis [Дата доступа 01.10.2024].
2. Гиллер Д.Б., Марель И.И., Елинелис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер Б.Д., Щербакова Г.В. Хирургическое лечение туберкулезной эмпиемы плевры у детей // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2019. – № 8. – С. 22-28. https://doi.org/10.17116/hirurgia201908122
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» Российское Общество Фтизиатров. – 2022 г. – 111 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 [Дата доступа 01.10.2024]
4. Опанасенко Н.С., Терешкович А.В. Хирургическое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей// Хирургия детского возраста. – 2018. – Т. 61, № 4. – С. 61-65.
5. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В. Обоснование концепции химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков (обзор литературы и комментарий) // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 41-45. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25
6. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Багиров М.А., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. Химиотерапия и хирургическое лечение поздно выявленного распространенного деструктивного туберкулеза легких у подростков // Инфекционные болезни. – 2019. –Т.17, № 3. – С. 97-104. https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-97-104
7. Патент на изобретение «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков», РФ, № 626509, 28.07.2017 г.
8. Патент на изобретение «Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков», РФ, № 2680972, 01.03. 2019 г.
9. Патент на изобретение «Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с впервые определенной из операционного материала множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза», РФ, № 2711519, 17.01.2020 г.
10. Патент на изобретение «Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при получении теста лекарственной чувствительности на этапе химиотерапии», РФ, № 2711520, 17.01.2020 г.
11. Патент на изобретение «Способ формирования схем укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков», РФ, № 2748957, 02.06.2021 г.
12. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports [Accessed 05.09.2024].
13. Garcia-Prats A., Hoddinott G., Howell P., Hughes J., Jean-Philippe P., Kim S., et al. Children deserve simple, short, safe, and effective treatment for rifampicin-resistant tuberculosis // Lancet Infect Dis. – 2023. – № 25. – P. 349-353. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00349-3
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO, 2022, 128 p. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764] [Accessed 05.09.2024].

REFERENCES

1. WHO steps up the Director-General's flagship initiative to combat tuberculosis. (In Russ.) Available: https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis Accessed October 01, 2024
2. Giller D.B., Marel I.I., Elinelis I.I., Koroev V.V., Kesaev O.Sh., Giller B.D., Scherbakova G.V. Surgical treatment of tuberculous empyema in children. *Pirogov Russian Journal of Surgery,* 2019, no. 8, pp. 22-28. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia201908122
3. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., 2022, 111 p. Available: Https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 Accessed October 01, 2024
4. Opanasenko N.S., Tereshkovich A.V. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis with multiple drug resistance in children. *Khirurgiya Detskogo Vozrasta,* 2018, vol. 61, no. 4, pp. 61-65. (In Russ.)
5. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V. Feasibility of the concept for respiratory tuberculosis chemotherapy in children and adolescents (literature review and comments). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 41-45. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25
6. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Bagirov M.A., Poluektova F.A., Khiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. Pharmacotherapy and surgical treatment of lately diagnosed advanced destructive pulmonary tuberculosis in adolescents. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni),* 2019, vol. 17, no. 3, pp. 97-104. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-97-104
7. *Sposob opredeleniya dlitelnosti khimioterapii posle khirurgicheskogo lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya u detey i podrostkov.* [The method for determining the duration of chemotherapy after surgical treatment of respiratory tuberculosis in children and adolescents]. Patent RF no. 626509 dated July 28, 2017.
8. *Sposob opredeleniya dlitelnosti khimioterapii tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu MBT u detey i podrostkov.* [The method for determining the duration of chemotherapy for respiratory tuberculosis with multidrug-resistant and extensively drug-resistant MBT in children and adolescents]. Patent RF no. 2680972 dated March 01, 2019.
9. *Sposob opredeleniya dlitelnosti khimioterapii tuberkuleza organov dykhaniya u detey i podrostkov s vpervye opredelennoy iz operatsionnogo materiala mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu mikobakteriy tuberkuleza.* [The method for determining the duration of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children and adolescents with multiple and extensively drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolated for the first time from surgical specimens]. Patent RF no. 2711519 dated January 17, 2020.
10. *Sposob opredeleniya dlitelnosti khimioterapii tuberkuleza organov dykhaniya u detey i podrostkov pri poluchenii testa lekarstvennoy chuvstvitelnosti na etape khimioterapii.* [The method for determining the duration of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children and adolescents when receiving a drug sensitivity test at the stage of chemotherapy]. Patent RF no. 2711520 dated January 17, 2020.
11. *Sposob formirovaniya skhem ukorochennykh rezhimov khimioterapii tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu MBT u detey starshego vozrasta i podrostkov.* [The method for compilation of short-course chemotherapy regimens for treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance in older children and adolescents]. Patent RF no. 2748957 dated June 02, 2021.
12. Global tuberculosis report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports Accessed September 05, 2024
13. Garcia-Prats A., Hoddinott G., Howell P., Hughes J., Jean-Philippe P., Kim S. et al. Children deserve simple, short, safe, and effective treatment for rifampicin-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.*, 2023, no. 25, pp. 349-353. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00349-3
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO, 2022, 128 p. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764 Accessed September 05, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-05

Овсянкина Елена Сергеевна
Д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна
Младший научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Багиров Мамед Адилович
Д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отдела хирургии
E-mail: bagirov60@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-05

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya
Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Mamed A. Bagirov
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of Surgery Department
Email: bagirov60@gmail.com

Поступила 24.01.2024

Submitted as of 24.01.2024

ADVANCED
ЭДВАНСД
РЕКЛАМА
WWW.ATCL.RU
ФТИЗАМАКС
3 x 28 таблеток
таблетки диспергируемые
РУ ЛП - 001810 от 27.08.2012
ФТИЗАМАКС®
Диспергируемые таблетки

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:578.828.6:616.36-002:615.28 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-82-89

Эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и вирусным гепатитом С

А.В. КУКУРИКА[1], А.Б. ПЕРЕГУДОВА[1], Л.Е. ПАРОЛИНА[1], Т.В. ПЬЯНЗОВА[2], Е.О. БРЮХАЧЕВА[2], О.В. СЕРДЮК[3]

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

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

[3] **Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР, г. Донецк, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии по окончании интенсивной фазы у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при наличии ВИЧ-инфекции (ВИЧ) и хронического гепатита С (ХГС).

Материалы и методы. У 68 пациентов с тройным инфекционным заболеванием МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХГС изучена эффективность и безопасность режимов лечения МЛУ-ТБ, включающих бедаквилин, линезолид, деламанид и клофазимин в различных комбинациях. Группу контроля составили 64 пациента, получающих лечение без этих препаратов.

Результаты. Микробиологическая эффективность достигнута у всех пациентов. В группе новых препаратов сроки были короче: конверсия культуры на 30 дозах зарегистрирована у 70,6% против 43,8% пациентов в группе контроля. Положительная рентгенологическая динамика – уменьшение очагово-инфильтративных теней –отмечена у 41,1% по сравнению с 25%, закрытие полостей – у 18,1% по сравнению с 5,1% пациентов соответственно. Частота нежелательных реакций (НР) была выше в группе контроля (90,6% против 52,9%), наиболее частым исходом НР в обеих группах была отмена одного ПТП (69% против 42%).

Заключение. Режимы химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов являются более эффективными и имеют более благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, эффективность и безопасность лечения.

Для цитирования: Кукурика А.В., Перегудова А.Б., Паролина Л.Е., Пьянзова Т.В., Брюхачева Е.О., Сердюк О.В. Эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и вирусным гепатитом С // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 82–89. http://doi.org/ 10.58838/2075-1230-2024-102-6-82-89

Effectiveness and Safety of New Chemotherapy Regimens in Patients with HIV-associated MDR TB and Viral Hepatitis C

A.V. KUKURIKA[1], A.B. PEREGUDOVA[1], L.E. PAROLINA[1], T.V. PYANZOVA[2], E.O. BRYUKHACHEVA[2], O.V. SERDYUK[3]

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

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

[3] **Republican Clinical TB Hospital, Ministry of Health of Donetsk National Republic, Donetsk, Russia**

ABSTRACT

The objective: to study the effectiveness and safety of new chemotherapy regimens at the end of the intensive phase in the patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB), concurrent HIV infection (HIV), and chronic hepatitis C (HCV).

Subjects and Methods. The effectiveness and safety of MDR TB treatment regimens containing bedaquiline, linezolid, delamanid, and clofazimine in various combinations were studied in 68 patients with the triple infectious disease MDR TB/HIV/HCV. The control group included 64 patients receiving treatment with the regimens free of these drugs.

Results. Bacteriological effectiveness was achieved in all patients. In the group of new drugs, the timing was shorter: culture conversion after taking 30 doses was registered in 70.6% versus 43.8% of patients in the control group. Positive radiographic changes such as decreased focal infiltrative shadows, were noted in 41.1% versus 25% of patients, cavity healing was observed

in 18.1% versus 5.1% of patients, respectively. The incidence of adverse reactions (ARs) was higher in the control group (90.6% vs. 52.9%). In both groups, the most common adverse event outcome was discontinuation of one anti-tuberculosis drug (69% vs. 42%).

Conclusion. Chemotherapy regimens containing new anti-tuberculosis drugs are more effective and have a more favorable safety profile.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis C, effectiveness and safety of treatment.

For citation: Kukurika A.V., Peregudova A.B., Parolina L.E., Pyanzova T.V., Bryukhacheva E.O., Serdyuk O.V. Effectiveness and safety of new chemotherapy regimens in patients with HIV-associated MDR TB and viral hepatitis C. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 82–89. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-82-89

Для корреспонденции:
Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:
Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Введение

В настоящее время больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеют высокий индекс коморбидности, что отягощает подбор схем лечения, повышает лекарственную нагрузку и потенцирует токсическое действие лекарственных средств [11]. Сложной является задача по эффективности и безопасности лечения МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Известно, что ВИЧ оказывает неблагоприятное влияние на естественное течение туберкулезного процесса, повышает частоту прогрессирования и генерализации [3, 8, 10]. В свою очередь, ХГС потенциально увеличивает риск и тяжесть лекарственно-индуцированного поражения печени, что способствует прерыванию курса химиотерапии и неблагоприятному исходу туберкулеза [6].

Сочетание инфекционных заболеваний МЛУ-ТБ, ВИЧ и ХГС является актуальной проблемой общественного здравоохранения и требует мультидисциплинарного подхода. Каждое инфекционное заболевание характеризуется прогрессирующим течением и тенденцией к неблагоприятному исходу в отсутствии этиотропной терапии, а комплексное лечение пациента обусловлено сложными межлекарственными взаимодействиями и высоким риском нежелательных реакций (НР) [1, 4, 5]. Единый алгоритм оказания помощи данной категории пациентов отсутствует, а имеющиеся в литературе данные о лечении немногочисленны и разнородны.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии по окончании интенсивной фазы у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при наличии ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С.

Материалы и методы

Дизайн исследования, пациенты и мониторинг. Проведено трехцентровое открытое нерандомизированное обсервационное ретроспективно-проспективное когортное исследование.

Критерии включения:
- наличие туберкулеза легких;
- бактериологически подтвержденная МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ);
- лабораторно подтвержденное наличие ВИЧ, вируса гепатита С;
- прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) и антиретровирусной терапии (АРТ);
- возраст ⩾ 18 лет;
- получение не менее 60 доз ПТП в стационаре.

Критерии невключения:
- хронические формы туберкулеза;
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ (HR+Fq+Bdq/Lzd).

Критерии исключения:
- отрыв от лечения, выбыл (потеря для наблюдения).

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-рентгенологическое обследование согласно актуальным клиническим рекомендациям. Перед назначением режима химиотерапии (РХТ) всем пациентам выполнено базовое обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общие клинические анализы, биохимический анализ крови, микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты на жидких и твердых питательных средах с дальнейшей постановкой теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, ЭКГ, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), консультации специалистов по показаниям. Мониторинг клинических и лабораторных показателей, ЭКГ проводился ежемесячно, лучевые методы применялись каждые 60 доз.

Критерии эффективности и безопасности лечения. Критерии эффективности разделены на

Таблица 1. **Критерии эффективности лечения**

Table 1. **Treatment effectiveness criteria**

Критерии	Критерии оценки	Частота оценки
Микробиологические	Частота абациллирования культуральными методами	Каждые 30 доз
Рентгенологические	Уменьшение размеров и/или количества, закрытие полостей; Уменьшение размеров очагово-инфильтративных изменений	Каждые 60 доз
Клинические	Инволюция интоксикационного и респираторного синдромов	Каждые 60 доз
Лабораторные	Динамика лейкоцитарной формулы, СОЭ	Каждые 60 доз

микробиологические, рентгенологические, клинические и лабораторные, для каждого критерия определены контрольные точки (табл. 1).

Критерии безопасности включали оценку частоты, сроков развития, спектра, степени тяжести и исходов НР у пациентов. Степень тяжести НР оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (общая шкала токсичности, CTCAE) v5.0 [7]. При оценке исходов НР использовали результаты: «купирована», «снижена дозировка ПТП», «отменен ПТП», «отменен РХТ туберкулеза», «отменен РХТ и АРТ».

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки данных исследования использовали программное обеспечение Microsoft Excel и пакет программ IBM SPSS Statistics 24.0. Для сравнения различий между группами применяли χ^2 или точный критерий Фишера. В качестве критического уровня статистической достоверности был принят критерий 0,05.

Характеристика и группировка включенных пациентов. В исследование включено 132 пациента с тройным инфекционным заболеванием МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХГС, завершивших интенсивную фазу лечения МЛУ-ТБ в период 2018-2022 гг. Набор пациентов осуществлялся в соответствии с критериями включения/невключения в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, противотуберкулезных учреждениях Кемерово и Донецка. Сравнение проводилось в двух группах пациентов в зависимости от получаемой схемы лечения МЛУ-ТБ: группу НП (новые препараты) составили 68 больных, получающих лечение с включением новых ПТП, группу контроля (ГК) – 64 человека, леченных базовыми режимами.

Под новыми ПТП подразумевали бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), деламанид (Dlm) и клофазимин (Cfz). РХТ подбирались в соответствии с ТЛЧ согласно актуальным на момент исследования клиническим рекомендациям. В группу НП включены пациенты, получавшие Bdq в комбинации с другими ПТП, отнесенными к новым. Длительность интенсивной фазы химиотерапии в обеих группах составила 240 доз. Все пациенты получали назначенную врачами-инфекционистами АРТ, однако до выявления МЛУ-ТБ АРТ была назначена лишь 17,5% в группе НП и 15,6% в группе контроля, медиана CD4-лимфоцитов составила 262 кл/мкл и 156 кл/мкл в группах соответственно. Гепатит С был диагностирован у 90% и 93% пациентов, микст-гепатит В+С – у 10% и 7% в группах соответственно. Лечение вирусного гепатита С противовирусными препаратами во время комплексного лечения не проводилось. Подробная информация о назначаемых РХТ и АРТ, включая число пациентов, получавших соответствующее лечение, приведена в табл. 2.

Таблица 2. **Режимы химиотерапии и схемы антиретровирусной терапии**

Table 2. **Regimens of chemotherapy and antiretroviral therapy**

Схема ПТП	Количество пациентов, *n*	Количество пациентов, %	Схема АРТ
I группа (*n*=68)			
Bdq+Lzd+Fq + др. ПТП	15	22,1	TDF/ABC+3TC+EFV/DTG
Bdq+Lzd+Fq+Cfz + др. ПТП	21	30,9	TDF/ABC+3TC/FTC+EFV/DTG
Bdq+Lzd+Fq+Inj + др. ПТП	11	16,2	TDF+FTC+EFV/DTG
Bdq+Fq+Inj + др. ПТП	9	13,2	TDF+3TC+EFV/DTG
Bdq+Lzd/Fq+Dlm+Cfz/Inj	12	17,6	TDF/ABC+3TC+EFV/DTG
II группа (*n*=64)			
Fq+Inj+Et/Pt+Cs/Tzd+Z/E/PAS	64	100	TDF/ABC+3TC/FTC/+EFV/DTG

Примечание: Bdq – бедаквилин, Lzd – линезолид, Fq – фторхинолоны, Inj – аминогликозиды/полипептид, Cfz – клофазимин, Dlm – деламанид, Et/Pt – этионамид/протионамид, Cs/Tzd – циклосерин/теризидон, Z – пиразинамид, E – этамбутол, PAS – парааминосалициловая кислота, TDF – тенофовир, 3TC – ламивудин, FTC – эмтрицитабин, ABC – абакавир, EFV – эфариненз, DTG – долутегравир.

Note: Bdq – bedaquiline, Lzd – linezolid, Fq – fluoroquinolones, Inj – aminoglycosides/polypeptide, Cfz – clofazimine, Dlm – delamanid, Et/Pt – ethionamide/prothionamide, Cs/Tzd – cycloserine/terizidone, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, PAS – para-aminosalicylic acid, TDF – tenofovir, 3TC – lamivudine, FTC – emtricitabine, ABC – abacavir, EFV – efavirenz, DTG – dolutegravir.

Результаты исследования

Общие характеристики пациентов. Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по возрастным характеристикам: в обеих группах преобладали мужчины трудоспособного возраста. При сравнении социально-демографических критериев пациентов статистически значимые отличия между группами получены в отношении употребления наркотических веществ ($p \leqslant 0{,}05$). Коморбидный фон имели 79,4% пациентов в группе НП и 79,7% в группе контроль. В группе контроль чаще встречались заболевания желудочно-кишечного тракта ($p \leqslant 0{,}05$). Подробная характеристика групп представлена в табл. 3.

Туберкулез органов дыхания чаще встречался в группе НП ($p \leqslant 0{,}05$), генерализованный процесс – в группе контроль ($p \leqslant 0{,}05$). В группе контроль, кроме поражения легочной ткани, чаще были поражения внутригрудных лимфатических узлов и центральной нервной системы. Деструкция легочной ткани определялась с высокой частотой в обеих группах (64,7% и 60,9%). Выявлены различия по локализации туберкулезного поражения легких: в группе НП преобладали двусторонние распространенные процессы в пределах 1 доли (30,9% против 14,1%), в группе контроль – распространенное поражение обеих легких (17,2% против 1,5%). Группы были сопоставимы по количеству полостей распада в легком, однако в группе НП чаще встречались полости размером от 2 до 4 см (табл. 4).

Таблица 3. **Гендерно-возрастные и социально-демографические характеристики пациентов**

Table 3. **Gender, age and socio-demographic characteristics of patients**

Критерии	I группа (*n*=68)		II группа (*n*=64)	
	n, абс	%	*n*, абс	%
Гендерно-возрастные				
Мужчины	52	76,5	52	81,2
Женщины	16	23,5	12	18,8
Средний возраст	43		41	
до 30 лет	2	2,9	5	7,8
31-40 лет	22	32,4	27	42,2
41-50 лет	37	54,4	25	39,1
более 50 лет	7	10,3	7	10,9
Социально-демографические				
Курение	60	89,6	52	81,2
Алкоголизм	30	44,1	33	51,6
Наркомания	32	47,1	47	73,4*
Сопутствующие заболевания	54	79,4	51	79,7
1-2 заболевания	38	55,9	34	53,1
3 и более заболеваний	12	17,6	11	17,2
5 и более заболеваний	3	4,7	1	1,5
Сердечно-сосудистые болезни	7	10,3	7	10,9
Патология желудочно-кишечного тракта	15	22,1	22	34,4*
Патология гепатобилиарной системы	11	16,2	10	15,6
Неспецифические заболевания дыхательной системы	12	17,6	4	6,2
Заболевания мочеполовой системы	12	17,6	10	15,6
Неврологические заболевания	21	30,9	16	25,0
Нарушение зрения	16	23,5	15	23,4
Нарушение слуха	8	11,8	10	15,6

** статистически значимые различия*

** statistically significant difference*

Таблица 4. **Характеристики туберкулезного процесса**

Table 4. **Characteristics of tuberculosis lesions**

Локализация	I группа (*n*=68)		II группа (*n*=64)	
	n, абс.	%	*n*, абс.	%
ТБ органов дыхания	43	63,2*	26	40,6
Генерализованный ТБ	25	36,8	38	59,4*
Клинические формы				
Инфильтративный	41	60,3*	27	42,2
Диссеминированный	27	39,7	37	57,8*
Внелегочные локализации				
Бронхи	5	7,4	1	1,6
Плеврит	10	14,7	15	23,4
ВГЛУ	15	22,1	28	43,8*
ПЛУ	7	10,3	9	14,1
ЦНС	1	1,5	7	10,9*
ЖКТ	2	2,9	2	3,1
Паренхиматозные органы	6	8,8	6	9,4
Спондилит	1	1,5	3	4,7
Распространенность процесса в легких				
1-2 сегмента односторонний	2	2,9	5	7,8
1-2 сегмента двусторонний	8	11,8	7	10,9
1 доля односторонний	6	8,8	4	6,2
1 доля двусторонний	21	30,9*	9	14,1
2 доли односторонний	2	2,9	4	6,2
2 доли двусторонний	28	41,2	24	37,5
2 легких	1	1,5	1	17,2*
Деструкция легочной ткани	44	64,7	39	60,9
Единичная полость	14	20,6	12	18,8
Множественные полости	38	55,9	42	65,6
До 2 см	28	41,2	30	46,9
От 2 до 4 см	16	23,5*	7	10,9
Более 4 см	-		2	3,1

*Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; ПЛУ – периферические лимфатические узлы; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; *статистически значимые различия.*

*Note: VCLU – intrathoracic lymph nodes; PLU – peripheral lymph nodes; CNS – central nervous system; GIT – gastrointestinal tract; * statistically significant difference.*

По данным ТЛЧ, в группе НП преобладали пациенты МЛУ-ТБ с устойчивостью к изониазиду и рифампицину (HR) ($p \leqslant 0,05$) и пре-ШЛУ-ТБ с устойчивостью к ПТП 1 ряда, фторхинолонам и другим препаратам 2 ряда ($p \leqslant 0,05$), в группе контроль преобладала ($p \leqslant 0,05$) МЛУ-ТБ типа H+R+Z/E/S (табл. 5). Несмотря на более высокую частоту генерализации туберкулезного процесса среди лиц группы контроль, в целом пациенты в обеих группах были сопоставимы по общим характеристикам.

Эффективность лечения. Эффективность лечения изучена согласно установленным критериям. Все пациенты, закончившие интенсивную фазу лечения, были стойко абациллированы. Выявлена разница в сроках конверсии мокроты (табл. 5): в группе НП данный процесс протекал быстрее, на 30 дозах отрицательный посев мокроты был получен в 70,6% против 43,8% в группе контроля ($p \leqslant 0,05$).

Таблица 5. **Спектр лекарственной устойчивости исследуемой когорты**

Table 5. **Drug resistance pattern of the studied cohort**

Диагноз	Спектр устойчивости	I группа (*n*=68)		II группа (*n*=64)	
		n, абс	%	*n*, абс	%
МЛУ-ТБ	H+R	9	13,2*	1	1,6
	H+R+Z/E/S	27	39,7	40	62,5*
	H+R+Z/E/S+др.ПТП	9	13,2	7	10,9
Пре-ШЛУ-ТБ	H+R+Z/E/S+Fq	5	6,4	10	15,6
	H+R+Z/E/S+Fq+др.ПТП	19	27,9*	6	9,4

*Примечание: H – изониазид; R – рифампицин; Z – пиразинамид; E – этамбутол; S – стрептомицин; Fq – фторхинолоны; *статистически значимые различия.*

*Note: H – isoniazid; R – rifampicin; Z – pyrazinamide; E – ethambutol; S – streptomycin; Fq – fluoroquinolones; * statistically significant difference.*

При оценке рентгенологических критериев (табл. 6) в группе НП выявлена тенденция к более быстрым срокам уменьшения очагово-инфильтративных теней на 120 дозах ($p \leqslant 0,05$), уменьшения размеров полостей на 120 дозах ($p \leqslant 0,05$) и по окончании интенсивной фазы ($p \leqslant 0,05$). У пациентов группы НП по окончании интенсивной фазы чаще регистрировалось ($p \leqslant 0,05$) уменьшение количества полостей распада (22,7% против 7,6%,) и ($p \leqslant 0,05$) закрытие полостей (18,1% против 5,1%,).

Клинические синдромы (табл. 6) имели более затяжное течение ($p \leqslant 0,05$) у пациентов группы НП: на 120 дозах интоксикационный синдром сохранялся у 42,2% против с 13,2% в группе контроля, по окончании интенсивной фазы ХТ продуктивный кашель имели 21,9% против 4,4%, одышку – 17,2% против 4,4% в группе контроля. По лабораторным критериям (табл. 6) в динамике достоверных различий между группами сравнения не выявлено. Частота неблагоприятных исходов по окончании интенсивной фазы лечения (табл. 7) была выше ($p \leqslant 0,05$) в группе контроль (25% по сравнению с 5,8% в группе НП), в том числе по летальным исходам $p \leqslant 0,05$ (17,2% против 5,8%).

Таблица 6. **Эффективность лечения согласно критериям**

Table 6. **Treatment effectiveness according to the criteria**

Критерии эффективности	I группа (*n*=68)		II группа (*n*=64)	
	n, абс	%	*n*, абс	%
Микробиологические				
Сроки абациллирования методом посева				
На 30 дозах лечения	48	70,6*	28	43,8
На 60 дозах лечения	64	94,1	57	89,1
На 90 дозах лечения	66	97,1	61	95,3
На 120 дозах	68	100	62	96,8
На 240 дозах	68	100	64	100
Рентгенологические				
Уменьшение размеров очагово-инфильтративных теней				
На 120 дозах	28	41,1*	16	25,0
На 240 дозах	41	60,2	33	51,6
Уменьшение размера CV на 1/2				
CV	44		39	
На 120 дозах	10	22,7*	2	5,1
На 240 дозах	27	61,3*	13	33,3
Уменьшение количества CV				
На 240 дозах	10	22,7*	3	7,6
Закрытие CV				
На 240 дозах	8	18,1*	2	5,1
Клинические				
Интоксикационный синдром				
Начало	54	79,4	55	85,9
На 60 дозах	48	70,6	52	81,2
На 120 дозах	9	13,2	27	42,2*
На 240 дозах	1	1,5	4	6,2
Респираторный синдром (кашель с мокротой)				
Начало	48	70,6	42	65,6
На 60 дозах	43	63,2	41	64,1
На 120 дозах	27	39,7	33	51,6
На 240 дозах	3	4,4	14	21,9*
Респираторный синдром (одышка)				
Начало	34	50,0	28	43,8
На 60 дозах	30	44,1	26	40,6
На 120 дозах	15	22,1	21	32,8
На 240 дозах	3	4,4	11	17,2*

** статистически значимые различия*

** statistically significant difference*

Таблица 7. **Характеристика неблагоприятных исходов**
Table 7. **Characteristics of unfavorable outcomes**

Исход	I группа (*n*=68)		II группа (*n*=64)	
	n, абс	%	*n*, абс	%
Неблагоприятный	4	5,8	16	25*
Неэффективный	-	-	5	7,8
Умер	4	5,8	11	17,2*

* *статистически значимые различия*
* *statistically significant difference*

Безопасность лечения. НР различной степени тяжести в течение интенсивной фазы лечения встречались значимо чаще в группе контроль: частота составила 90,6% против 52,9% ($p \leqslant 0{,}05$), общее количество – 84 против 50 НР при сравнении с группой НП. У 26,5% пациентов группы контроль зарегистрировано две и более НР. Средний срок развития НР в обеих группах был сопоставим и составил 76-86 дней. Статистически значимые различия по спектру НР получены в группе контроль по гепатотоксическим реакциям (40,5% против 26%) и диспепсическим нарушениям (20,2% против 8,3%), в группе НП были значимо чаще нейротоксические реакции (14% против 1,2%). Пациенты обеих групп были сопоставимы по степеням тяжести НР. Частота тяжелых НР была невысокой и составила 12% в группе НП и 15,5% в группе контроль.

Таблица 8. **Безопасность лечения**
Table 8. **Treatment safety**

НПР	I группа (*n*=68)		II группа (*n*=64)	
	n, абс	%	*n*, абс	%
Частота	36	52,9	58	90,6*
2 и более НПР	7	10,3	17	26,5*
Количество, *n*	50		84	
Сроки возникновения, дней	76		86	
Спектр (расчет по количеству)				
Гепатотоксичность	13	26	34	40,5*
Нейротоксичность	7	14*	1	1,2
Нефротоксичность	8	16	19	22,6
Ототоксичность	2	4	9	10,7
Диспепсия	5	8,3	17	20,2*
Нарушения психики	5	8,3	5	5,9
Дерматологические	6	12	2	2,3
Миелосупрессия	1	2	1	1,2
Артралгия	3	6	2	2,3
Степень тяжести				
1-2 степень	44	88	71	84,5
3-4 степень	6	12	13	15,5
Исходы				
Купирована	12	24*	2	2,3
Снижение дозировки	13	26	18	21,4
Отмена 1 ПТП	21	42	58	69*
Отмена РХТ	1	2	6	7,1
Отмена РХТ и АРТ	3	6	-	-

* *статистически значимые различия*
* *statistically significant difference*

Развитие НР приводило к снижению дозировок, отмене 1 ПТП, реже – к отмене всего РХТ, схемы АРТ. Наиболее частым исходом в обеих группах была отмена 1 ПТП, в группе контроль данный показатель статистически значимо отличался от группы НП (69% против 42%). Успешная медикаментозная коррекция НР фиксировалась в меньшинстве случаев, статистически чаще у пациентов группы НП (24% против 2,3%). Несмотря на то, что в группе НП отмечалась более низкая частота НР, исходом 6% НР тяжелой степени тяжести была отмена РХТ и АРТ. Подробная характеристика представлена в табл. 8.

Обсуждение. В настоящем исследовании изучены эффективность и безопасность лечения МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза у сложной категории пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Полученные результаты согласуются с ранее проведенным исследованием [1], где у пациентов, имевших три инфекционных заболевания и принимающих ХТ для лечения МЛУ ТБ с включением новых препаратов, отмечалась более высокая эффективность лечения по сравнению со стандартом по микробиологическому критерию. Спектр НР был сопоставим, но частота была выше в группе пациентов, принимающих новые препараты (73,4% против 65,8% при стандартном лечении). Летальность составила 5,3% у пациентов на новых режимах против 26,7% на стандартных схемах.

Другое исследование [5] показывает, что эффективность лечения туберкулеза у пациентов с тройной инфекцией была вдвое ниже (25,9%), чем в когорте пациентов с двойной инфекцией ТБ/ВИЧ (45,1%), что может свидетельствовать о косвенном влиянии вирусных гепатитов на результаты лечения. Также изучена летальность пациентов с сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов за долгосрочный период [2], данный показатель составил 24,7%, причем наиболее часто неблагоприятные исходы зарегистрированы в когорте микст-гепатитов В+С (34,3%). В зарубежной литературе данных о лечении тройной инфекции не найдено, что подчеркивает значимость изучения проблемы.

Наше исследование имело ряд ограничений: не было разделения пациентов в зависимости от туберкулезного анамнеза; не было проведено генотипирование и определение вирусной нагрузки ВГС;

пациенты не получали лечение ВГС противовирусными препаратами прямого действия. Учитывая, что в настоящем исследовании изучались схемы химиотерапии с включением высокоэффективных противотуберкулезных препаратов и все пациенты принимали АРТ, ожидаемым результатом даже среди столь сложной категории пациентов была более высокая эффективность и безопасность лечения [9].

Заключение

У пациентов с МЛУ-ТБ при наличии ВИЧ-инфекции и ХГС режимы химиотерапии туберкулеза с включением новых препаратов оправдывают свое применение как значимо более эффективные и имеющие благоприятный профиль безопасности.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветушко Д.А., Скрягина Е.М., Жаворонок С.В., Глинская Т.Н., Будник О.А., Дюсьмикеева М.И. Эффективность противотуберкулезного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С // Рецепт. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 642-651. https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.008
2. Иванов А.К., Нечаев В.В., Пожидаева Л.Н., Мусатов В.Б., Беляков В.С., Гузий Н.С. Летальность больных туберкулезом, сочетанным с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией, в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. С. 42-47. http://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-42-47
3. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Паролина Л.Е., Ловачева О.В. Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности вич-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 56-65. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65
4. Нечаев В.В., Иванов А.К., Сакра А.А., Романова Е.С., Лялина Л.В., Пожидаева Л.Н. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С.126-132. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132
5. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29
6. Chang T.E., Huang Y.S., Chang C.H., Perng C.L., Huang Y.H., Hou M.C. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis // J Chin Med Assoc. – 2018. – Т. 81, № 2. – P. 111-118. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.002
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017 Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [Accessed Oct 10, 2023]
8. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0237534. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237534
9. Govender T., Jham M.A., Zhang J.C., Pillay S., Pak Y., Pillay P., Furin J., Malenfant J., Murphy R.A. Decentralized, Integrated Treatment of RR/MDR-TB and HIV Using a Bedaquiline-Based, Short-Course Regimen Is Effective and Associated With Improved HIV Disease Control // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2023. – Vol. 92, № 5. – P. 385-392. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003150
10. Magis-Escurra C., Günther G., Lange C., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicoat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., McLaughlin A.M., Muylle I., Polcová V., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., van Leth F., for TBnet. // Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 49, № 6. – P.1602363. https://doi.org/10.1183/13993003.02363-2016
11. Starshinova A., Nazarenko M., Belyaeva E., Chuzhov A., Osipov N., Kudlay D. Assessment of Comorbidity in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis // Pathogens. – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 1394. https://doi.org/10.3390/pathogens12121394

REFERENCES

1. Vetushko D.A., Skryagina E.M., Zhavoronok S.V., Glinskaya T.N., Budnik O.A., Dyusmikeeva M.I. Efficacy of anti-tuberculosis treatment for drug resistant tuberculosis combined with HIV and virus hepatitis C. *Retsept*, 2022, vol. 25, no. 5, pp. 642-651. (In Russ.) https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.008
2. Ivanov A.K., Nechaev V.V., Pozhidaeva L.N., Musatov V.B., Belyakov V.S., Guziy N.S. Lethality of TB patients, combined with the viral hepatitis and HIV infection in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 42-47. (In Russ.) http://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-42-47
3. Kukurika A.V., Veselova E.I., Parolina L.E., Lovacheva O.V. Safety of chemotherapy of MDR/XDR-TB patients in high HIV prevalence settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 56-65. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65
4. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Sakra A.A., Romanova E.S., Lyalina L.V., Pozhidaeva L.N. Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV as comorbidity: from theory to practice. *Journal Infectology*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 126-132. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132
5. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering from TB/HIV co-infection infection and hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 25-29. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29
6. Chang T.E., Huang Y.S., Chang C.H., Perng C.L., Huang Y.H., Hou M.C. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Res.*, 2018, vol. 81, no. 2, pp. 111-118. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.002
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017 Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf Accessed October 10, 2023
8. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 8, pp. e0237534. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237534
9. Govender T., Jham M.A., Zhang J.C., Pillay S., Pak Y., Pillay P., Furin J., Malenfant J., Murphy R.A. Decentralized, Integrated treatment of RR/MDR-TB and HIV using a bedaquiline-based, short-course regimen is effective and associated with improved HIV disease control. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2023, vol. 92, no. 5, pp. 385-392. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003150
10. Magis-Escurra C., Günther G., Lange C., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicoat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., McLaughlin A.M., Muylle I., Polcová V., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., van Leth F., for TBnet. Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 6, pp. 1602363. https://doi.org/10.1183/13993003.02363-2016
11. Starshinova A., Nazarenko M., Belyaeva E., Chuzhov A., Osipov N., Kudlay D. assessment of comorbidity in patients with drug-resistant tuberculosis. *Pathogens*, 2023, vol. 12, no. 12, pp. 1394. https://doi.org/10.3390/pathogens12121394

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. + 7 (495) 681-11-66

Кукурика Анастасия Владимировна
Специалист центра социально значимых инфекций
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Перегудова Алла Борисовна
К.м.н., заведующая инфекционным отделением
E-mail: PeregudovaAB@nmrc.ru

Паролина Любовь Евгеньевна
Д.м.н., профессор, руководитель Центра образования
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А
Тел. + 7 (3842) 73-48-56

Пьянзова Татьяна Владимировна
Д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии
E-mail: kemphtiza@mail.ru

Брюхачева Екатерина Олеговна
Ассистент кафедры фтизиатрии
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР
283032, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, д. 104а
Тел. + 7(856) 300-12-89

Сердюк Оксана Викторовна
Заведующая туберкулезным легочным отделением для больных мультирезистентным туберкулезом
E-mail: se_oksana@list.ru

Поступила 06.01.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: + 7 (495) 681-11-66

Anastasia V. Kukurika
Specialist of Socially Important Infections Center
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Alla B. Peregudova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department
Email: PeregudovaAB@nmrc.ru

Lyubov E. Parolina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Training Center
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health
22A Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650029
Phone: + 7 (3842) 73-48-56

Tatiana V. Pyanzova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department
Email: kemphtiza@mail.ru

Ekaterina O. Bryukhacheva
Assistant of Phthisiology Department
Email: catia.bek@yandex.ru

Republican Clinical TB Hospital,
104a Iliicha Ave., Donetsk, Russia, 283032
Phone: + 7(856) 300-12-89

Oksana V. Serdyuk
Head of Pulmonary Tuberculosis Department for Patients with Multiple Drug Resistance
Email: se_oksana@list.ru

Submitted as of 06.01.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:616-092
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-90-97

Особенности микробиоты нижних отделов респираторного тракта у пациентов с различными формами туберкулеза легких по данным исследования микробных маркеров

Т.В. УМПЕЛЕВА[1], О.В. БЫСТРОВА[2], А.С. ЦВИРЕНКО[1], А.В. САВЕЛЬЕВ[1], А.В. БАЖЕНОВ[1], Е.И. КИЛЬДЮШЕВА [1], Г.Е. ПРЕМЫСЛЕВА[1], С.Н. СКОРНЯКОВ[1], Д.В. ВАХРУШЕВА[1]

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

[2] ООО «Лаборатория Евротест», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить различия в составе микробных маркеров, детектируемых технологией МСММ, в образцах бронхиальных смывов у пациентов с разными клинико-рентгенологическими вариантами течения туберкулеза.

Материалы и методы. Изучены особенности микробиоты нижних отделов респираторного тракта у пациентов с различными формами туберкулеза легких, получающих противотуберкулезную терапию.

Результаты. С использованием технологии масс-спектрометрии микробных маркеров были исследованы бронхиальные смывы, полученные из доли легкого с патологическими изменениями, и из другого легкого без патологии, что выбирали по данным компьютерной томографии. Выявлено наличие обратной корреляции высокой степени между количеством маркеров двух групп микроорганизмов: группы 1 *(Clostridium ramosum + Corynebacterium spp. + Streptomyces spp.)* и группы 2 *(Eubacterium spp. + Eggerthella lenta + Lactobacillus spp. + Propionibacterium freudenreichii + Actinomyces viscosu + Prevotella spp. + Rhodococcus spp.)*. Установлено, что при доминировании микроорганизмов группы 2 бронхиальные смывы в 58,8% были получены из зоны поражения фиброзно-кавернозным туберкулезом. При доминировании микроорганизмов группы 1 бронхиальные смывы были получены из участков рассасывания инфильтративного туберкулеза (13,3%) или из участков без патологических изменений (46,6%).

Ключевые слова: туберкулез легких, микробиота легких, микробные маркеры.

Для цитирования: Умпелева Т.В., Быстрова О.В., Цвиренко А.С., Савельев А.В., Баженов А.В., Кильдюшева Е.И., Премыслева Г.Е., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В. Особенности микробиоты нижних отделов респираторного тракта у пациентов с различными формами туберкулеза легких по данным исследования микробных маркеров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 90–97. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-90-97

Specific Microbiota of the Lower Respiratory Tract in Patients with Various Forms of Pulmonary Tuberculosis according to Microbial Marker Testing Data

T.V. UMPELEVA[1], O.V. BYSTROVA[2], A.S. TSVIRENKO[1], A.V. SAVELIEV[1], A.V. BAZHENOV[1], E.I. KILDYUSHEVA[1], G.E. PREMYSLEVA[1], S.N. SKORNYAKOV[1], D.V. VAKHRUSHEVA[1]

[1] Ural Phthisiopulmonology Research Institute - a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

[2] OOO Laboratoriya Evrotest, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify differences in the composition of microbial markers detected by mass spectrometry of microbial markers in specimens of bronchial washings from patients with different clinical and radiological forms of tuberculosis.

Subjects and Methods. Specific features of microbiota of the lower respiratory tract in patients with various forms of pulmonary tuberculosis receiving anti-tuberculosis therapy were studied.

Results. Using mass spectrometry of microbial markers we studied bronchial washings obtained from the lung lobe with pathological changes and from another lung without pathology, which were selected according to computed tomography data. A high degree of inverse correlation was revealed between the number of markers of two groups of microorganisms: Group 1 *(Clostridium ramosum + Corynebacterium spp. + Streptomyces spp.)* and Group 2 *(Eubacterium spp. + Eggerthella lenta + Lactobacillus spp. + Propionibacterium freudenreichii + Actinomyces viscosu + Prevotella spp. + Rhodococcus spp.)*. It was found that when Group 2 microorganisms predominated, bronchial washings in 58.8% were obtained from fibrotic cavernous tuberculosis lesions. When Group 1 microorganisms predominated, bronchial washings were obtained from sites of resolving infiltrative tuberculosis (13.3%) or sites without pathological changes (46.6%).

Key words: pulmonary tuberculosis, lung microbiota, microbial markers.

For citation: Umpeleva T.V., Bystrova O.V., Tsvirenko A.S., Saveliev A.V., Bazhenov A.V., Kildyusheva E.I., Premysleva G.E., Skornyakov S.N., Vakhrusheva D.V. Specific microbiota of the lower respiratory tract in patients with various forms of pulmonary tuberculosis according to microbial marker testing data. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 90–97. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-90-97

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

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

Введение

Показатель заболеваемости туберкулезом в России имеет стойкую тенденцию к снижению, при этом эффективность курсов химиотерапии при впервые выявленном туберкулезе недостаточно высока и в среднем составляет 70,1% [2]. В настоящее время ключевой информацией при назначении химиотерапии туберкулеза является лекарственная чувствительность возбудителя – *Mycobacterium tuberculosis*, при этом не учитывается взаимодействие возбудителя туберкулеза с другими микроорганизмами, входящими в состав микробных сообществ макроорганизма (микробиоты). Несмотря на активное развитие исследований микробиоты человека, количество доступных исследований респираторной микробиоты в контексте туберкулеза легких остается недостаточным. Результаты проведенных разными авторами исследований указывают на различия профилей респираторной микробиоты у пациентов с туберкулезом и здоровых лиц, смену микробиоты в процессе химиотерапии туберкулеза [15, 6, 8, 13], зависимость эффективности лечения туберкулеза от присутствия определенных групп микроорганизмов [19].

Анализируя результаты исследований респираторной микробиоты, можно отметить ряд аспектов, затрудняющих интерпретацию результатов и проведение их сравнения. Во-первых, использование для анализа разных видов диагностического материала. Установлено, что микробный состав различается на всем протяжении респираторного тракта, следовательно, состав микробиоты, полученной из верхних отделов, не может полностью соответствовать микробиоте легких [16]. Во-вторых, использование разных методов исследования. Основным методом для оценки микробного состава долгое время оставался посев биологического материала на питательные среды. Вместе с тем, этот метод позволяет выявить лишь крайне ограниченный спектр микроорганизмов. Это связано с наличием большого количества некультивируемых форм, потребности которых не могут быть удовлетворены использованием имеющихся бактериологических сред и методов культивирования [14]. Технологии секвенирования сегодня принято считать «золотым стандартом» изучения микробиоты. Однако отсутствие стандартизации на всех этапах исследования затрудняет сопоставление результатов и оценку их значимости, а высокая стоимость исследования делают его недоступным для внедрения в практическое здравоохранение. Но даже с учетом имеющихся ограничений интерпретации данных становится очевидным, что при туберкулезе легких микобактерии – не единственный микроорганизм в легочной ткани, и уточнение роли других микроорганизмов может внести существенный вклад в понимание патогенеза туберкулеза и разработку новых подходов повышения эффективности терапии.

В качестве альтернативы описанным выше подходам можно рассматривать метод исследования микробных маркеров (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стеринов), состав которых указывает на принадлежность микроорганизмов к 57 таксонам, с применением газовой хромато-масс-спектрометрии (МСММ). Данная методика позволяет проводить исследования любых образцов клинического материала без этапа культивирования, отличается низкой стоимостью и простотой выполнения. Технология, разработанная на основе этого метода, в настоящее время используется для оценки состояния микробиоты у больных с различной патологией [12, 2]. Исследований с использованием данного метода для изучения микробиоты респираторного тракта больных туберкулезом ранее не проводилось. Кроме того, одновременная оценка клинической значимости 57 таксонов микроорганизмов крайне затруднительна, и для упрощения анализа и интерпретации результатов исследования необходимо уточнение наиболее значимых показателей состава детектируемых маркеров.

Цель исследования

Выявить различия в составе микробных маркеров, детектируемых технологией МСММ, в образцах бронхиальных смывов у пациентов с разными клинико-рентгенологическими вариантами течения туберкулеза.

Материалы и методы

В исследование было включено 48 пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких, получающих противотуберкулезную химиотерапию. Бактериологически туберкулез был подтвержден у 44 пациентов. Все пациенты были госпитализированы в УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в период с апреля 2021 по май 2022 гг. для прохождения обследования и лечения. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор материала производили при плановой бронхоскопии путем бронхиального смыва (БС). Через канал видеобронхоскопа в просвет интересующего бронха вводили подогретый до 37°С стерильный физиологический раствор в объеме 40 мл. Затем через канал видеобронхоскопа с помощью вакуум-аспиратора Storzultimate 30 аспирировали содержимое этого бронха в стерильную емкость для трахеобронхиальной санации, мощность электронасоса менее 80 л/мин. Материал получали из двух легких: БС № 1 проводили из доли легкого без изменений или с наименьшими изменениями по данным компьютерной томографии, БС № 2 проводили из «зоны поражения» другого легкого. В дальнейшем данные, полученные при исследовании БС, группировали в зависимости от клинико-рентгенологической формы туберкулеза, сравнивая между собой микробиоту легких при разных формах туберкулеза или с микробиотой из БС № 1(без патологии), Доставка образцов в лабораторию осуществлялась при комнатной температуре сразу после получения. В течение часа после процедуры производили исследование материала для выявления микобактерий туберкулеза (ПЦР, микроскопия, посев на плотные и жидкие питательные среды согласно клиническим рекомендациям). Для исследования МСММ отбирали 3 мл БС, центрифугировали 15 мин, 13000 g при комнатной температуре в двух пробирках типа «эппендорф» (по 1,5 мл в каждой), осадок переносили в стеклянную виалу, добавляли 200 мкл ацетона, высушивали в сухожаровом шкафу при +80°С. Виалы с высушенными образцами отправляли для исследования методом МСММ в лабораториях г. Москвы: ООО «Институт аналитической токсикологии» и ООО «Лаборатория Евротест».

Исследование методом МСММ проводили по стандартной процедуре [5] с использованием газового хроматографа масс-спектрометра «МАЭСТРО» (ООО «Интерлаб», Россия) и Agilent 6890–5973 (Agilent Tech., США). По измеренным концентрациям микробных маркеров проводили реконструкцию микробного сообщества в биоматериале, все вычисления осуществляли в соответствии с зарегистрированной технологией (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010 г.). Каждый образец был охарактеризован количественно по 57 таксонам микроорганизмов.

Оценку характера изменений ткани легкого в доле, из которой проводился забор материала, проводили по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), выполненной накануне.

Данные исследований заносили в электронную таблицу MS Excel. Для статистической обработки результатов использовали программное обеспечение BioStat 7. Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием критерия хи-квадрат, различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследовании было проанализировано 86 БС, полученных от 48 пациентов, из них 48 БС было получено из «зоны поражения», и 38 БС из противоположного легкого. Все пациенты на момент проведения бронхоскопии получали противотуберкулезную терапию: по I режиму – 10 (20,8%) пациентов, по IV режиму – 14 (29,2%) и по V режиму – 24 (50,0%). Первый курс химиотерапии получал 21 (43,7%) пациент, повторный курс после неуспешного был у 11 (22,9%), хроническое течение туберкулеза было установлено у 16 (33,3%) пациентов. У 3 пациентов была сопутствующая ВИЧ-инфекция, у 9 пациентов – инфекционные гепатиты.

По результатам микробиологических исследований на туберкулез в 20/86 (23,3%) образцах БС методом люминесцентной микроскопии были выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), из 14/86 (16,3%) образцов БС был получен рост колоний *M. tuberculosis* на плотной и/или жидкой питательной среде. Результаты исследования МСММ формируются в виде отчета, содержащего количественные значения 57 таксонов микроорганизмов. Учитывая возможные вариации в общей микробной нагрузке образца, которые могут быть связаны не только с особенностями клинической картины заболевания у пациентов, но и с особенностями отбора БС (качество смыва биоматериала с поверхности бронхов), неоднородностью биоматериала (наличие сгустков и слизи), анализ результатов исследования микробиоты БС проводили путем оценки доли маркеров отдельных микроорганизмов, а не их абсолютных значений. Такой анализ позволяет более успешно отметить особенности структуры микробного сообщества и лучше оценить взаимоотношения между отдельными группами микроорганизмов.

Долю маркеров каждого микроорганизма рассчитывали как процент от общего количества маркеров детектированных микроорганизмов. Расчет долей маркеров микроорганизмов позволил разделить всю совокупность детектируемых таксонов на 4 категории:

1. Микроорганизмы, маркеры которых в ходе исследования выявлены не были *(Bacillus cereus,*

Bacillus megaterium, Peptostreptococcus anaerobius 17642, Propionibacterium spp., Enterobacteriaceae spp. (E. coli и др.), Flavobacterium spp., Stenotrophomonas maltophilia, Chlamydia trachomatis).

2. Микроорганизмы, доли которых в среднем не превышали 1% *(Enterococcus spp., Streptococcus spp., Staphylococcus epidermidis, Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Blautia coccoides, Clostridium spp. (группа Cl. tetani), Clostridium difficile, Clostridium hystolyticum, Clostridium perfringens, Clostridium propionicum, Eggerthella lenta, Fusobacterium spp./Haemophilus spp., Peptostreptococcus anaerobius 18623, Prevotella spp., Propionibacterium acnes, Propionibacterium jensenii, Veillonella spp., Actinomyces spp., Nocardia spp., Nocardia asteroids, Mycobacterium spp., Pseudonocardia spp., Streptomyces farmamarensis, Helicobacter pylori, Campylobacter mucosalis, Alcaligenes spp./Klebsiella spp., Kingella spp., Moraxella spp./Acinetobacter spp., Porphyromonas spp., Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus spp., Микроскопические грибы, кампестерол Микроскопические грибы, ситостерол, Herpes вирус spp., Цитомегаловирус, Эпштейна-Барр вирус).*

3. Микроорганизмы, доли которых составляли от 1 до 10% *(Streptococcus mutans (анаэробные), Staphylococcus aureus, Lactobacillus spp., Propionibacterium freudenreichii, Ruminicoccus spp., Actinomyces viscosus, Corynebacterium spp., Rhodococcus spp., Streptomyces spp., Candida spp.).*

4. Микроорганизмы, доли которых превышали 10% *(Clostridium ramosum, Eubacterium spp.).*

Построение корреляционной матрицы (в качестве значений использовали доли микроорганизмов) позволило выделить две группы микроорганизмов (рис. 1). Между долями микроорганизмов, входящих в одну и ту же группу, были выявлены положительные значения коэффициента корреляции (учитывали r >0,5), а между долями микроорганизмов, входящих в разные группы, – отрицательные (учитывали r < -0,5). Суммируя доли микроорганизмов внутри 1 и 2 групп, мы получили значение коэффициента корреляции между суммарными долями микроорганизмов в 1 и 2 группах r = -0,98, что указывает на сильную степень отрицательной корреляции, то есть при увеличении совокупной доли микроорганизмов 1 группы в микробном сообществе совокупная доля микроорганизмов 2 группы уменьшается. Суммарная доля микроорганизмов, вошедших в обе группы, составила 87,3% (95% ДИ 86,2–88,4) от всех детектированных таксонов.

Для удобства поиска взаимосвязи между особенностями клинической картины туберкулеза и особенностями микробиоты был рассчитан коэффициент (Км), отражающий соотношение суммарных долей микроорганизмов двух вышеописанных категорий (Уравнение 1). Значение коэффициента варьировало в широких пределах (от 0,08 до 9,5; среднее значение 1,89; медиана 1,19).

$$\text{Км} = \frac{\text{Доля } (\textit{Clostridium ramosum + Corynebacterium spp + Streptomyces spp.})}{\text{Доля } (\textit{Eubacterium spp. + Propionibacterium freudenreichii + Lactobacillus spp. + Rhodococcus spp + Actinomyces viscosus + Prevotella spp + Eggerthella lenta})}$$

Уравнение 1. *Расчет Км, характеризующего соотношение суммарных долей микроорганизмов*

Equation 1. Calculation of Km, characterising the ratio of total microorganism proportions

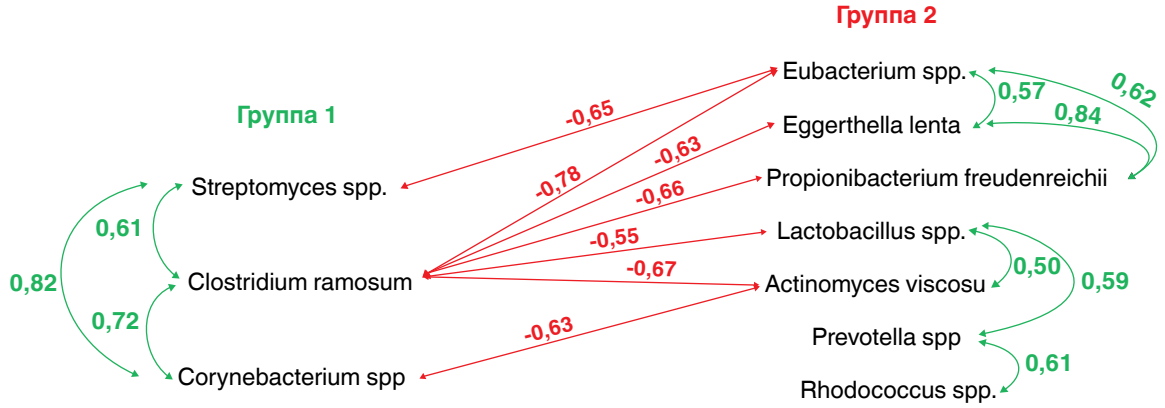


Рис. 1. *Коэффициенты корреляции между микроорганизмами, маркеры которых были выявлены в бронхиальных смывах у пациентов с туберкулезом методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Зелеными стрелками отмечены положительные корреляции, красными – отрицательные. Числовое значение рядом со стрелкой – величина коэффициента корреляции*

Fig. 1. *Correlation coefficients between microorganisms which markers were identified in bronchial washings from tuberculosis patients by mass spectrometry of microbial markers. Green arrows indicate positive correlations, red arrows indicate negative ones. The numeric value next to the arrow is the value of the correlation coefficient*

Таблица 1. **Количество образцов с различными значениями коэффициента Км, полученных из участков с различными клинико-рентгенологическими формами туберкулеза (БС № 2) и из участков с отсутствием патологии БС № 1**

Table 1. **Number of samples with different Km coefficient values obtained from sites with different clinical and radiological forms of tuberculosis (BS No. 2) and from sites with no pathology BS No. 1**

Км	БС № 2					БС № 1	Всего образцов
	Фиброзно-кавернозный туберкулез	Туберкулемы	Очаги обсеменения	Инфильтративный туберкулез легких, фаза распада	Инфильтративный туберкулез легких, фаза рассасывания	Без изменений (смыв)	
>2	0	3	6	2	3	14	28
1 – 2	0	2	1	4	3	7	17
0,5 – 0,99	7	1	2	5	0	4	19
<0,5	17	1	2	1	0	1	22
Всего образцов	24	7	11	12	6	26	86

Сопоставление изменений в легких по данным КТ ОГК и рассчитанных значений Км позволило установить следующую закономерность: при увеличении значений Км уменьшалась доля образцов БС, полученных из легких с поражениями, характерными для фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ), и увеличивался процент образцов БС, полученных из доли легкого «без изменений». При значении Км<1, то есть когда в конкретном БС суммарные доли маркеров микроорганизмов из 2 группы преобладали над суммарной долей из 1 группы, ФКТ у пациентов наблюдался в 58,8% случаях. В то время как значение Км>1 чаще соответствовало рассасыванию инфильтрации (13,3%) или отсутствию патологических изменений в легких (46,6%) (p<0,001) (табл. 1).

Таким образом, из 26 образцов, взятых из долей легких «без изменений», в 21 случае значение Км было более 1. Далее, по мере увеличения тяжести течения туберкулеза, тенденция менялась на противоположную. Так, среди 24 образцов, взятых от пациентов с ФКТ, ни в одном случае Км не достиг 1, то есть величина Км может служить маркером тяжести туберкулезного процесса, а ее динамика в процессе лечения может позволить оценить эффективность проводимой химиотерапии и формировать прогноз течения инфекции.

Таблица 2. **Количество образцов БС, содержащих маркеры микроорганизмов при Км>1 и Км<1**

Table 2. **Number of BS samples containing microbial markers at Km>1 and Km<1**

Микроорганизм	Количество образцов, содержащих маркеры микроорганизма (%)		Значение p
	Км>1 (всего 45 БС)	Км<1 (всего 41 БС)	
Staphylococcus epidermidis	36 (80,0)	23 (56,1)	0,03
Bifidobacterium spp.	32 (71,1)	19 (46,3)	0,03
Peptostreptococcus anaerobius 18623	32 (71,1)	18 (43,9)	0,02
Cl. hystolyticum/ Str. pneumoniae	15 (33,3)	24 (58,5)	0,03
Moraxella spp./ Acinetobacter spp.	8 (17,40)	17(41,5)	0,03
Микроскопические грибы, ситостерол	36 (78,3)	40 (97,5)	0,02

Оценка количества БС, содержащих маркеры других микроорганизмов, не вошедших в Уравнение 1, но детектируемых технологией МСММ, при Км>1 и Км<1, показала, что маркеры *Staphylococcus epidermidis, Bifidobacterium spp., Peptostreptococcus anaerobius 18623* выявляются чаще при Км>1, *а Cl. hystolyticum, /Str. pneumoniae, Moraxella spp./Acinetobacter spp.*, микроскопические грибы, ситостерол – при Км<1 (табл. 2).

Обсуждение

Исследования микробиоты при туберкулезе открывают перспективу выявления новых прогностических и терапевтических мишеней для повышения эффективности лечения. В данном исследовании с использованием технологии МСММ были выявлены различия в составе микробных маркеров у пациентов с разной клинико-рентгенологической картиной течения туберкулеза. В частности, доминирование суммарных долей маркеров *Clostridium ramosum, Corynebacterium spp., Streptomyces spp.* было ассоциировано с отсутствием повреждений легкого или процессами рассасывания, формирования ограниченного туберкулеза. Доминирование суммарных долей *Eubacterium spp., Propionibacterium freudenreichii, Lactobacillus spp., Rhodococcus spp., Actinomyces viscosus, Prevotella spp., Eggerthella lenta* статистически значимо чаще было связано с наличием в легких изменений, характерных для фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Представители рода *Corynebacterium* – грамположительные бактерии, они часто колонизируют кожу и верхние дыхательные пути. Помимо *C. diphtheriae,* являющимся возбудителем дифтерии, и *C. pseudodiphtheriticum*, выявляемом при пневмониях, другие виды чаще ассоциированы со здоровой микробиотой, и их присутствие коррелирует со снижением колонизации макроорганизма условно-патогенными микроорганизмами [9]. *Streptomyces* – грамположительные бактерии,

продуценты широкого спектра биологически-активных веществ, таких как гидролитические ферменты, антибиотики, иммуномодулирующие и канцеростатические метаболиты. Благодаря таким уникальным особенностям представителей *Streptomyces* рассматривают как кандидатов в пробиотические препараты для иммуномодуляции и антагонистического воздействия на патогенные микроорганизмы [4]. *Clostridium ramosum* – грамположительные анаэробные, спорообразующие бактерии, являющиеся нормальным обитателем кишечной микробиоты человека. Инфекции, при которых выделяют *C. ramosum*, часто носят оппортунистический характер и возникают при определенных обстоятельствах, таких как травма, хирургическое вмешательство или наличие других сопутствующих заболеваний. Описаны случаи бактериемии *C. ramosum*, при этом, предположительно, источником инфекции кровотока является транслокация бактерий из пищеварительной системы [17]. В опытах *in vivo* было доказано, что *C. ramosum* продуцирует различные органические кислоты, которые могут уменьшать pH окружающей среды, тем самым влияя на реализацию вирулентных свойств патогенных бактерий [20]. Протективным действием представителей *Corynebacterium* и *Streptomyces* можно объяснить полученные нами результаты об увеличении доли этих микроорганизмов в здоровом легком, однако в этом случае роль *Clostridium ramosum*, являющихся доминантами в кишечном микробиоме, требует уточнения.

Бактерии *Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Propionibacterium spp., Rhodococcus spp., Actinomyces spp., Eggerthella spp.*, отнесенные в нашем исследовании ко 2 группе, являются комменсалами пищеварительного тракта. Представители этих родов часто описываются в качестве этиологического агента при пневмонии у иммуно-компрометированных пациентов [10, 11], описаны случаи бактериемии, при которых были выделены представители рода *Eggerthella* [14]. Физико-химические изменения, происходящие при формировании фиброзно-кавернозных изменений в ткани легкого, по-видимому, играют важную роль в изменении микробного сообщества и смене доминирования бактерий, свойственных микробиоте здорового человека. Также в БС при доминировании бактерий 2 группы нами чаще выявлялись маркеры условно-патогенных бактерий *Cl. hystolyticum/Str. pneumoniae* и *Moraxella spp./Acinetobacter spp.,* что может рассматриваться как дополнительный фактор, способствующий прогрессированию туберкулеза.

Prevotella spp. в норме является компонентом микробиоты как верхних, так и нижних отделов респираторного тракта [15], в литературе выдвигается гипотеза о ее протективной роли [7]. В данном случае принадлежность этих бактерий ко 2 группе и ассоциация с неблагоприятным прогнозом течения туберкулеза требует уточнения.

Заключение

Наше исследование показало наличие сложных взаимосвязей между компонентами микробиоты легких при туберкулезе. Увеличение тяжести туберкулезного процесса сопровождалось сменой доминирующих видов микроорганизмов, что нашло отражение в увеличении значения коэффициента, рассчитанного на основе соотношения количества маркеров основных представителей микробиоты. Мы полагаем, что данные о соотношении описанных микробных маркеров, определенных в образцах бронхиального смыва технологией МСММ, могут быть использованы для оценки эффективности проводимой химиотерапии и формирования прогноза течения инфекции.

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., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2021–2022 гг. Статистические материалы, 2023. – 59 с.
2. Осипов Г.А., Зыбина Н.Н., Родионов Г.Г. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2013. – №1. – С. 64-67.
3. Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Новикова В.П., Гриневич В.Б., Федосова Н.Ф., Цех О.М. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2013. – 96 с.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhaylova Yu.V., Obukhova O.V. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2021-2022 gg. Statisticheskiye Materialy.* [Sectoral and economic rates of tuberculosis control in 2017-2018. Statistic materials]. 2023, 59 p.
2. Osipov G.A., Zybina N.N., Rodionov G.G. Experience in the use of mass spectrometry of microbial markers in laboratory diagnostics. *Meditsinsky Alfavit, Sovremennaya Laboratoriya*, 2013, no. 1, pp. 64-67. (In Russ.)
3. Osipov G.A., Boyko N.B., Novikova V.P., Grinevich V.B., Fedosova N.F., Tsekh O.M. *Metodika mass-spektrometrii mikrobnykh markerov kak sposob otsenki pristenochnoy kishechnoy mikrobioty pri zabolevaniyakh organov pishchevareniya: uchebno-metodicheskoye posobiye.* [Methods of mass spectrometry of microbial markers as a way to assess the parietal intestinal microbiota in diseases of the digestive system: educational and methodological manual]. St. Petersburg, 2013, 96 p.

4. Cuozzo S., A. de Moreno de LeBlanc, LeBlanc J. G., Hoffmann N., Tortella G. R.. Streptomyces genus as a source of probiotics and its potential for its use in health // Microbiological Research. – 2023. – № 266. – P.127248. https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127248

5. Gardiner B.J., Tai A.Y., Kotsanas D., Francis M.J., Roberts S.A., Ballard S.A., Junckerstorff R. K., Kormana T. M. Clinical and microbiological characteristics of Eggerthella lenta bacteremia // Journal of Clinical Microbiology. – 2015. – Vol. 53, № 2. – P. 626–635. https://doi.org/10.1128/JCM.02926-14

6. Guohui X., Zhao C., Qinglong G., Taosheng Y., Yimin T., Peikun G., Juanjuan Zh., Min O., Xiangdong F., Lili R., Minfei Y., Zhaoqin W., Lei L., Liang Y. Insights into the unique lung microbiota profile of pulmonary tuberculosis patients using metagenomic next-generation sequencing // Microbiol Spectr. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 1-15.

7. Horn K.J., Schopper M.A., Drigot Z.G., Clark S.E. Airway Prevotella promote TLR2-dependent neutrophil activation and rapid clearance of Streptococcus pneumoniae from the lung // Nature Communications. – 2022. – Vol.13, № 1. – P. 3321. https://doi.org/10.1038/s41467-022-31074-0

8. Hu Y., Cheng M., Liu B., Dong J., Sun L., Yang J., Yang F., Chen X., Jin Q. Metagenomic analysis of the lung microbiome in pulmonary tuberculosis – a Pilot Study // Emerging Microbes and Infections. – 2020. – Vol. 9, № 1. P.1444–1452. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1783188

9. Kelly M.S., Plunkett C., Yu Y., Aquino J.N., Patel S.M., Hurst J.H., Young R.R., Smieja M., Steenhoff A.P., Arscott-Mills T., Feemster K.A., Boiditswe S., Leburu T., Mazhani T., Patel M.Z., Rawls J.F., Jawahar J., Shah S.S., Polage Ch. R., Cunningham C.K., Seed P.C. Non-diphtheriae Corynebacterium species are associated with decreased risk of pneumococcal colonization during infancy // ISME Journal. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 655–665. https://doi.org/10.1038/s41396-021-01108-4

10. Kim S.R., Jung L.Y., Oh I.J., Kim Y. Ch., Shin K.Ch., Lee M.K., Yang S. H., Park H. S., Kim M..K., Kwak J.Y., Um S.J., Ra S. W., Kim W.J., Kim S., Choi E.G., Lee Y. Ch. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st Century: Cases of 94 patients // BMC Infectious Diseases. – 2013. – № 13 – P. 216. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-216

11. Kradin R.L., Mark E.J. Pathology of pulmonary infection. In book: Diagnostic Pathology of Infectious Disease (pp.143-206). Second Edi. Elsevier Inc., 2018

12. Krainyukov P.E., Moiseev D.N., Zhilenkova O.G., Kokorin V.V., Popov P.A., Kolodkin B.B., Kim D.Yu., Kondakov E.V. Use of microbial marker mass spectrometry method in etiological diagnostics of purulent-inflammatory hand diseases // Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. – 2020. – Vol.15, № 4. – P. 52-55. https://doi.org/10.25881/bpnmsc.2020.25.88.010

13. Krishna P., Jain A., Bisen P. S. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 35, № 7. – P. 1205-1210. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2654-4

14. Lagier J.Ch., Dubourg G., Million M., Cadoret F., Bilen M, Fenollar F., Levasseur A., Rolain J.M., Fournier P.E., Raoult D. Culturing the human microbiota and culturomics // Nature Reviews Microbiology. – 2018. – Vol. 16, № 9. – P. 540-550. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0041-0

15. Leitao F., Sergio F., Peters C.M., Sheel A.W., Yang J., Nislow C., Lam S., Leung J.M., Sin D.D. Characterization of the lower airways and oral microbiota in healthy young persons in the community // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 841. https://doi.org/10.3390/biomedicines11030841

16. Man, W.H., Wouter A. A., Piters D.S., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health // Nature Reviews Microbiology. – 2017. – Vol. 15, № 5. – P. 259–270. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14

17. Milosavljevic M.N., Kostic M., Milovanovic J., Zaric R.Z., Stojadinovic M., Jankovic S.M., Stefanovic S.M. Antimicrobial treatment of Erysipelatoclostridium ramosum invasive infections: a systematic review // Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. – 2021. – № 63. – P. 1–12. https://doi.org/10.1590/s1678-9946202163030

18. Ugarte-Torres A., Gillrie M.R., Griener T.P., Church D.L. Eggerthella lenta bloodstream infections are associated with increased mortality following empiric piperacillin-tazobactam (TZP) monotherapy: a population-based cohort study // Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 221-228. https://doi.org/10.1093/cid/ciy057

19. Wu J., Liu W., He L., Huang F., Chen J., Cui P., Shen Y., Zhao J., Wang W., Zhang Y., Zhu M., Zhang W., Zhang Y. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083445

20. Xu J., Koyanagi Y., Isogai E., Nakamura Sh. Effects of fermentation products of the commensal bacterium Clostridium ramosum on motility, intracellular pH, and flagellar synthesis of enterohemorrhagic Escherichia coli // Archives of Microbiology. – 2019. – Vol. 201, № 6. – P. 841–846. https://doi.org/10.1007/s00203-019-01656-6

4. Cuozzo S., A. de Moreno de LeBlanc, LeBlanc J.G., Hoffmann N., Tortella G. R. Streptomyces genus as a source of probiotics and its potential for its use in health. *Microbiological Research*, 2023, no. 266, pp. 127248. https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127248

5. Gardiner B.J., Tai A.Y., Kotsanas D., Francis M.J., Roberts S.A., Ballard S.A., Junckerstorff R.K., Kormana T.M. Clinical and microbiological characteristics of Eggerthella lenta bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*, 2015, vol. 53, no. 2, pp. 626-635. https://doi.org/10.1128/JCM.02926-14

6. Guohui X., Zhao C., Qinglong G., Taosheng Y., Yimin T., Peikun G., Juanjuan Zh., Min O., Xiangdong F., Lili R., Minfei Y., Zhaoqin W., Lei L., Liang Y. Insights into the unique lung microbiota profile of pulmonary tuberculosis patients using metagenomic next-generation sequencing. *Microbiol. Spectr.*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 1-15.

7. Horn K.J., Schopper M.A., Drigot Z.G., Clark S.E. Airway Prevotella promote TLR2-dependent neutrophil activation and rapid clearance of Streptococcus pneumoniae from the lung. *Nature Communications*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 3321. https://doi.org/10.1038/s41467-022-31074-0

8. Hu Y., Cheng M., Liu B., Dong J., Sun L., Yang J., Yang F., Chen X., Jin Q. Metagenomic analysis of the lung microbiome in pulmonary tuberculosis – a pilot study. *Emerging Microbes and Infections*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1444-1452. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1783188

9. Kelly M.S., Plunkett C., Yu Y., Aquino J.N., Patel S.M., Hurst J.H., Young R.R., Smieja M., Steenhoff A.P., Arscott-Mills T., Feemster K.A., Boiditswe S., Leburu T., Mazhani T., Patel M.Z., Rawls J.F., Jawahar J., Shah S.S., Polage Ch.R., Cunningham C.K., Seed P.C. Non-diphtheriae Corynebacterium species are associated with decreased risk of pneumococcal colonization during infancy. *ISME Journal*, 2022, vol. 16, no. 3, pp. 655-665. https://doi.org/10.1038/s41396-021-01108-4

10. Kim S.R., Jung L.Y., Oh I.J., Kim Y.Ch., Shin K.Ch., Lee M.K., Yang S.H., Park H.S., Kim MK., Kwak J.Y., Um S.J., Ra S.W., Kim W.J., Kim S., Choi E.G., Lee Y.Ch. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st Century: cases of 94 patients. *BMC Infectious Diseases*, 2013, no. 13, pp. 216. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-216

11. Kradin R.L., Mark E.J. Pathology of pulmonary infection. In book: Diagnostic Pathology of Infectious Disease. pp. 143-206. Second Edi. Elsevier Inc., 2018

12. Krainyukov P.E., Moiseev D.N., Zhilenkova O.G., Kokorin V.V., Popov P.A., Kolodkin B.B., Kim D.Yu., Kondakov E.V. Use of microbial marker mass spectrometry method in etiological diagnostics of purulent-inflammatory hand diseases. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*, 2020, vol. 15, no. 4, pp. 52-55. https://doi.org/10.25881/bpnmsc.2020.25.88.010

13. Krishna P., Jain A., Bisen P.S. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2016, vol. 35, no. 7, pp. 1205-1210. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2654-4

14. Lagier J.Ch., Dubourg G., Million M., Cadoret F., Bilen M, Fenollar F., Levasseur A., Rolain J.M., Fournier P.E., Raoult D. Culturing the human microbiota and culturomics. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, vol. 16, no. 9, pp. 540-550. https://doi.org/10.1038/s41579-018-0041-0

15. Leitao F., Sergio F., Peters C.M., Sheel A.W., Yang J., Nislow C., Lam S., Leung J.M., Sin D.D. Characterization of the lower airways and oral microbiota in healthy young persons in the community. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 3, pp. 841. https://doi.org/10.3390/biomedicines11030841

16. Man W.H., Wouter A.A., Piters D.S., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, vol. 15, no. 5, pp. 259-270. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14

17. Milosavljevic M.N., Kostic M., Milovanovic J., Zaric R.Z., Stojadinovic M., Jankovic S.M., Stefanovic S.M. Antimicrobial treatment of Erysipelatoclostridium ramosum invasive infections: a systematic review. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2021, no. 63, pp. 1-12. https://doi.org/10.1590/s1678-9946202163030

18. Ugarte-Torres A., Gillrie M.R., Griener T.P., Church D.L. Eggerthella lenta bloodstream infections are associated with increased mortality following empiric piperacillin-tazobactam (TZP) monotherapy: a population-based cohort study. *Clinical Infection Diseases*, 2018, vol. 67, no. 2, pp. 221-228. https://doi.org/10.1093/cid/ciy057

19. Wu J., Liu W., He L., Huang F., Chen J., Cui P., Shen Y., Zhao J., Wang W., Zhang Y., Zhu M., Zhang W., Zhang Y. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. 1-11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083445

20. Xu J., Koyanagi Y., Isogai E., Nakamura Sh. Effects of fermentation products of the commensal bacterium Clostridium ramosum on motility, intracellular pH, and flagellar synthesis of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Archives of Microbiology*, 2019, vol. 201, no. 6, pp. 841-846. https://doi.org/10.1007/s00203-019-01656-6

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

Умпелева Татьяна Валерьевна
К. б. н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии и доклинических исследований

Цвиренко Анна Сергеевна
Врач-эндоскопист

Савельев Александр Владимирович
К. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог

Баженов Александр Викторович
К. м. н., врач-торакальный хирург

Кильдюшева Елена Ивановна
К. м. н., врач-фтизиатр

Премыслева Глафира Евгеньевна
Врач-фтизиатр

Скорняков Сергей Николаевич
Д. м. н., профессор, заведующий научно-клиническим отделом

Вахрушева Диана Владимировна
К. б. н., заведующая научным отделом микробиологии и доклинических исследований

ООО «Лаборатория Евротест»
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 58, стр. 3
Тел: + 7 (499) 490-12-64

Быстрова Ольга Витальевна
К. х. н., ведущий научный сотрудник

Поступила 22.01.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
50, XXII Parts"ezda St., Yekaterinburg, 620039
Phone: + 7 (343) 333-44-59

Tatiana V. Umpeleva
Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Department of Microbiology and Preclinical Studies

Anna S. Tsvirenko
Endoscopist

Aleksandr V. Saveliev
Candidate of Medical Sciences, Head of X-Ray Diagnosis Department, Radiologist

Aleksandr V. Bazhenov
Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon

Elena I. Kildyusheva
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist

Glaphira E. Premysleva
Phthisiologist

Sergey N. Skornyakov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Clinical Department

Diana V. Vakhrusheva
Candidate of Biological Sciences, Head of Research Department of Microbiology and Preclinical Studies

OOO Laboratoriya Evrotest,
58, Build. 3, Schepkina St., Moscow 129110
Phone: + 7 (499) 490-12-64

Olga V. Bystrova
Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher

Submitted as of 22.01.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 578.834.1:578.828
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-98-107

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара

Н.Д. УРУШАДЗЕ[1], Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ[2], Л.Е. ПАРОЛИНА[1], И.А. ЛИЗИНФЕЛЬД[1], И.А. ВАСИЛЬЕВА[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» Минздрава России, Москва, РФ

[2] Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление особенностей течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и факторов риска неблагоприятного исхода у них.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование пациентов с COVID-19 независимо от ВИЧ-статуса, госпитализированных в стационар.

Результаты. У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдалось более тяжелое течение COVID-19, включая более обширное поражение легочной ткани и тяжелую степень дыхательной недостаточности. У пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще встречалась одышка. По результатам лабораторных анализов отмечался пониженный противовирусный иммунный ответ, признаки анемии и поражения печени, а также склонность к тромбообразованию. При построении прогностической модели логистической регрессии у пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией было выявлено, что риск наступления неблагоприятного исхода был связан с такими факторами, как снижение относительного количества лимфоцитов и уровня общего белка в перифирической крови на момент госпитализации.

Выводы. Учитывая повышенный риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 при сочетании с ВИЧ-инфекцией, у этих пациентов необходимо контролировать симптомы дыхательной недостаточности, и при их появлении принимать решение о госпитализации на более ранних сроках болезни.

Ключевые слова: COVID-19, ВИЧ-инфекция, тяжесть течения, предикторы летального исхода.

Для цитирования: Урушадзе Н.Д., Пшеничная Н.Ю., Паролина Л.Е., Лизинфельд И.А., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 98–107. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-98-107

The Novel Coronavirus Infection of COVID-19 in HIV Positive Patients and Predictors of an Unfavorable Outcome in In-Patient Settings

N.D. URUSHADZE[1], N.YU. PSHENICHNAYA[2], L.E. PAROLINA[1], I.A. LIZINFELD[1], I.A. VASILYEVA[1]

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

[2] Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify specific features of the COVID-19 course in HIV positive patients and risk factors for unfavourable outcomes in such patients.

Subjects and Methods. Patients with COVID-19 regardless of their HIV status admitted to hospital were enrolled in a retrospective observational study.

Results. HIV positive patients experienced a more severe course of COVID-19 including more extensive lung tissue damage and severe respiratory failure. Shortness of breath was more common of patients with HIV infection. Laboratory tests revealed a decreased antiviral immune response, signs of anemia and liver damage, and a tendency to develop blood clots. When developing a prognostic logistic regression model in patients with COVID-19 and HIV infection, it was revealed that the risk of an unfavorable outcome was associated with such factors as a decrease in the relative number of lymphocytes and level of total protein in peripheral blood at the moment of admission to hospital.

Conclusions. Given the elevated risk of a severe course and unfavorable outcome of COVID-19 in case of concurrent HIV infection, it is necessary to monitor symptoms of respiratory failure in these patients, and if they appear, make a decision about hospitalization at an earlier stage of the disease.

Key words: COVID-19, HIV infection, severity, predictors of a lethal outcomes.

For citation: Urushadze N.D., Pshenichnaya N.Yu., Parolina L.E., Lizinfeld I.A., Vasilyeva I.A. The novel coronavirus infection of COVID-19 in HIV positive patients and predictors of an unfavorable outcome in in-patient settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 98–107. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-98-107

Для корреспонденции:
Урушадзе Наталья Дмитриевна
E-mail: nataliu98@mail.ru

Correspondence:
Natalia D. Urushadze
Email: nataliu98@mail.ru

Введение

Вспышка COVID-19, вызванная коронавирусом *SARS-CoV-2*, привела к одной из самых разрушительных пандемий в истории человечества [9]. По состоянию на 15 января 2024 г. во всем мире зарегистрировано около 702 миллионов подтвержденных случаев заболевания и почти 7 миллионов смертей [21]. Благодаря созданию и применению вакцин от COVID-19 и лучшему пониманию методов лечения, общая смертность от COVID-19 составила 0,99% [21]. Однако население с ослабленным иммунитетом подвергается повышенному риску неблагоприятного исхода заболевания. ВИЧ вызывает у человека иммунодепрессию за счет истощения клеток CD4, тем самым снижая способность организма противостоять бактериальной, грибковой, паразитарной и вирусной инфекциям, в том числе *SARS-CoV-2* [12, 20]. Уязвимость к инфекции, в том числе оппортунистической инфекции, возрастает при прогрессировании иммуносупрессии, если пациент не принимает антиретровирусную терапию (АРТ) [13, 18]. В то же время у ВИЧ-позитивных лиц при длительном приеме АРТ больше шансов заболеть различными хроническими заболеваниями, такими как гипертония, чем у ВИЧ-негативной популяции, что ухудшает их прогноз при развитии COVID-19. Информация о связи ВИЧ-инфекции с неблагоприятными исходами при COVID-19 в настоящее время противоречива [8, 14, 15, 17].

Цель исследования

Выявление у пациентов с ВИЧ-инфекцией особенностей течения COVID-19 и факторов неблагоприятного ее исхода.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное обсервационное исследование с анализом историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу COVID-19 в период с января 2021 г. по декабрь 2022 г., когда в России наблюдалась циркуляция геновариантов *SARS-CoV-2* дельта и омикрон [19]. Критерии включения пациентов в исследование: лабораторное подтверждение COVID-19, возраст 18-69 лет, наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции. У всех пациентов COVID-19 была подтверждена в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (выявление РНК *SARS-CoV-2* с применением МАНК, антигенов коронавируса с применением иммунохимических или иммунохроматографических методов, IgA, IgM и IgG к *SARS-CoV-2* с применением иммунохимических методов). Возраст 70 лет и старше был исключен как известный предиктор неблагоприятного исхода COVID-19 [6, 2]. Критериями невключения пациентов в исследование являлись: наличие туберкулеза, микобактериоза, других инфекционных заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции и COVID-19.

Из историй болезни в базу данных для проведения анализа вносились сведения о состоянии пациента при поступлении в стационар, симптомы, характеризующие тяжесть течения COVID-19, результаты физикального и лабораторно-инструментальных исследований: лучевой диагностики (рентгенография, компьютерная томография), общий анализ крови, стандартные биохимические показатели, коагулограмма. В связи с целесообразностью назначения того или иного метода исследования, в зависимости от степени тяжести состояния для некоторых лабораторных показателей количество пациентов (n), охваченных соответствующим методом, может отличаться.

В соответствии с критериями включения/не включения были отобраны 123 пациента, из которых сформированы: группа COVID-19 – 73 пациента с COVID-19 (ВИЧ-негативные) и группа COVID-19/ВИЧ+ – 50 пациентов с COVID-19 (ВИЧ-позитивные). В обеих группах женщин было больше, чем мужчин, и имелась статистически значимая разница по числу женщин в группах (в группе COVID-19 было 56/73 (76,7%) женщин, а в группе COVID-19/ВИЧ+ – 28/50 (57,1%), p=0,022). При сравнении групп по возрасту не было статистически значимых различий (p=0,981). Медианы возраста пациентов в группах COVID-19/ВИЧ+ и COVID-19 составили 38 (Q1-Q3: 35-45) и 40 (Q1–Q3: 32,3-52,5) лет соответственно.

У пациентов группы COVID-19/ВИЧ+ были следующие стадии ВИЧ-инфекции: у 35 (70,0%) – 4 (А-В) стадия, у 7 (14,0%) – стадия СПИДа, у 3 (6,0%) – 3 стадия, у 5 (10%) – стадия не отражена в истории болезни.

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией группа COVID-19/ВИЧ+ была разделена на две подгруппы в зависимости от исхода во время госпитализации: 32 пациента выписались с улучшением и 18 – умерли. В группе COVID-19 летальности не было, все 79 пациентов выписались с улучшением состояния.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics Base 26.0. Нормальность распределения была проверена с помощью теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Межгрупповые различия количественных переменных оценивались с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Переменные описывались с помощью медианы (Me), квартилей (Q1-Q3) и интерквартильного размаха (IQR). Сравнительный анализ категориальных переменных был выполнен с применением критерия χ^2 либо точного теста Фишера. Значение *p* менее 0,05 считалось статистически значимым. Для оценки степени влияния факторов на исход болезни было рассчитано отношение шансов (ОШ). ОШ считали статистически значимым, если 95% доверительный интервал не включал единицу. Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии.

Результаты

Была выявлена сопоставимость групп по числу сопутствующих заболеваний: более трех коморбидных состояний наблюдалось у 26 (35,6%) пациентов группы COVID-19, и у 24 (48,0%) группы COVID-19/ВИЧ+ (*p*=0,136). При анализе структуры сопутствующих заболеваний выявлены различия в группах по следующим нозологиям (рис. 1):

1) Артериальная гипертензия (*p*=0,001), хронический бронхит (*p*=0,002) и сахарный диабет (*p*<0,001) встречались статистически значимо чаще в группе COVID-19;

2) Гепатит (*p*<0,001) и анемия (*p*=0,002) встречались статистически значимо чаще в группе COVID-19/ВИЧ+.

При сравнении групп по продолжительности COVID-19 до госпитализации получены статистически значимые различия (*p*=0,041): пациенты из группы COVID-19/ВИЧ+ поступали в стационар на более поздних сроках болезни, чем из группы COVID-19 (медианы составили 7 дней (Q1-Q3: 3,0-9,0) и 5 дней (Q1-Q3: 3,0-19,0) соответственно).

При анализе степени тяжести течения COVID-19 в группах были выявлены статистически значимые различия по большей распространенности легкого (*p*=0,001) и среднетяжелого (*p*<0,001) вариантов течения в группе COVID-19 и тяжелого – в группе COVID-19/ВИЧ+ (*p*=0,001) (табл. 1).

Таблица 1. **Степень тяжести течения COVID-19 в изучаемых группах**

Table 1. **Severity of COVID-19 in the studied groups**

Степень тяжести COVID-19	Группы				*p* между группами
	COVID-19 (*n*=73)		COVID-19/ВИЧ+ (*n*=50)		
	абс.	%	абс.	%	
Легкая (1)	10	13,7	3	6,0	<0,001
Средняя (2)	57	78,1	26	52,0	<0,001
p внутри группы	$p_{1\text{-}3}$= 0,001; $p_{2\text{-}3}$< 0,001		$p_{3\text{-}1,2}$= 0,001		–
Тяжелая (3)	6	8,2	21	42,0	<0,001

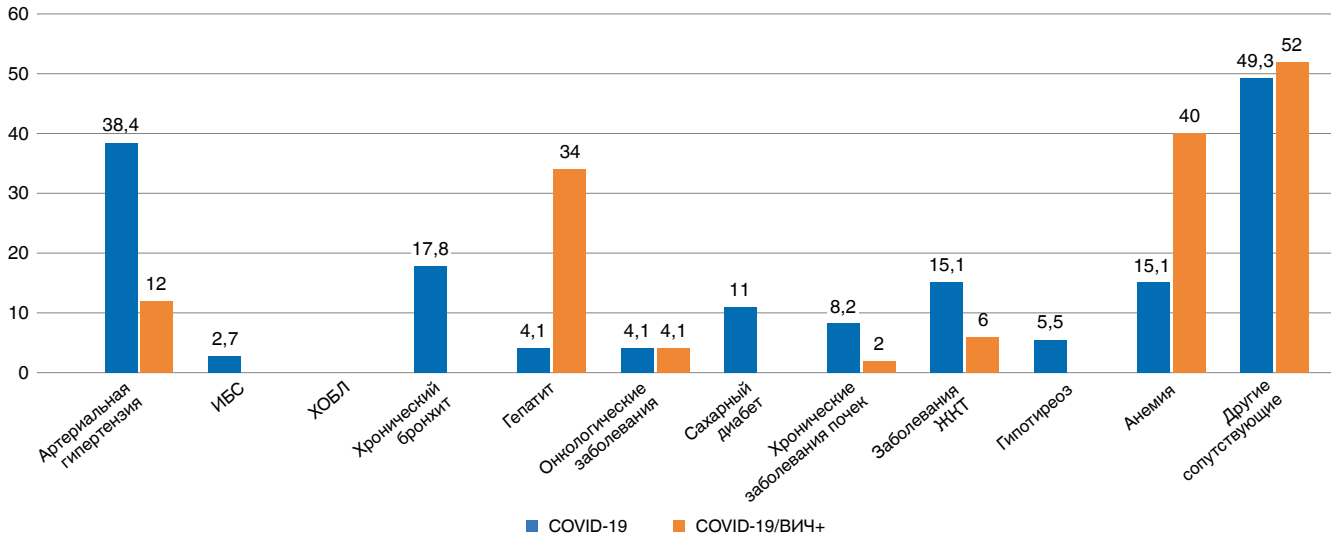


Рис. 1. *Структура сопутствующих заболеваний в группах (%)*

Fig. 1. *Structure of concomitant diseases in groups (%)*

Для визуализации объема и характера поражения легких пациентам проводились рентгенография органов грудной клетки (Р ОГК) и/или компьютерная томография (КТ ОГК). При КТ ОГК использовалась градация: КТ0 – отсутствие поражения легких, КТ1 – 0-25% поражения, КТ2 – 25-50%, КТ3 – 50-75%, КТ4 – 75-100% поражения. КТ-исследование было проведено 70/73 (96%) пациентам из группы COVID-19 и 42/50 (84%) – из группы COVID-19/ВИЧ+. При сравнении степени поражения легких между группами были получены статистически значимые различия (p<0,016), обусловленные более высокой распространенностью КТ0 среди больных в группе COVID-19 (p=0,04). При этом наибольший объем поражения легочной ткани (КТ4) отмечался у 4/42 (9,5%) пациентов, все из группы COVID-19/ВИЧ+.

Оценка степени дыхательной недостаточности (ДН) во время госпитализации (по худшему показателю) в группе COVID-19 и группе COVID-19/ВИЧ+ была следующей: ДН 1 степени – у 36 (49,3%) против 16 (32,0%) пациентов, ДН 2 – у 6 (8,2%) против 14 (28,0%), (p=0,003), ДН 3 – 0 пациентов против 7 (14,3%) (p<0,01) соответственно.

При оценке уровня насыщения крови кислородом при поступлении (табл. 2) не было обнаружено статистически значимых различий между показателями двух групп (p=0,110).

Таблица 2. **Оценка уровня насыщения крови кислородом при поступлении, %**

Table 2. **Results of blood saturation testing upon admission**

	Группы				*p*
	COVID-19 (*n*=73)		COVID-19/ВИЧ+ (*n*=50)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
SpO_2	97	95-98	95	94-97,5	0,110

Учитывая, что в структуре сопутствующих заболеваний у пациентов в группе COVID-19/ВИЧ+ часто встречалась анемия, было проведено сравнение ее с другими проявлениями (между пациентами данной группы с анемией и без нее). Установлено: анемия не связана со степенью тяжести COVID-19 (p=0,161), объемом поражения легких по КТ ОГК (p=0,668), наличием дыхательной недостаточности (p=0,287), уровнем насыщения кислородом крови (p<0,699).

При сравнении характеристик функционального состояния пациентов при поступлении (частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС)) между группами были обнаружены статистически значимые различия только по ЧСС (p=0,001) – в группе COVID-19/ВИЧ+ пульс был ниже, чем в группе COVID-19 (Me = 82,0; (Q1-Q3: 73,0-88,5) и 90,0 (Q1-Q3: 85,0-96,0) соответственно).

Была проведена оценка частоты наиболее характерных для COVID-19 симптомов в группах (рис. 2). Статистически значимые различия получены только для одышки, которая чаще встречалась в группе COVID-19/ВИЧ+ (p<0,001, ОШ: 5,3; ДИ: 2,4-11,8).

Анализ результатов лабораторных показателей между группами проводился в 2 этапа: на первом этапе сравнивались фактические значения (табл. 3), на втором – для показателей, у которых были статистически значимые различия, оценивалась разница в частоте пациентов, имевших отклонения от референсных значений (табл. 4).

Общий анализ крови. На первом этапе обнаружены статистически значимые различия: в группе COVID-19/ВИЧ+ средние показатели количества эритроцитов, гемоглобина, относительное содержание лимфоцитов были ниже, чем в группе COVID-19, а относительное число нейтрофилов

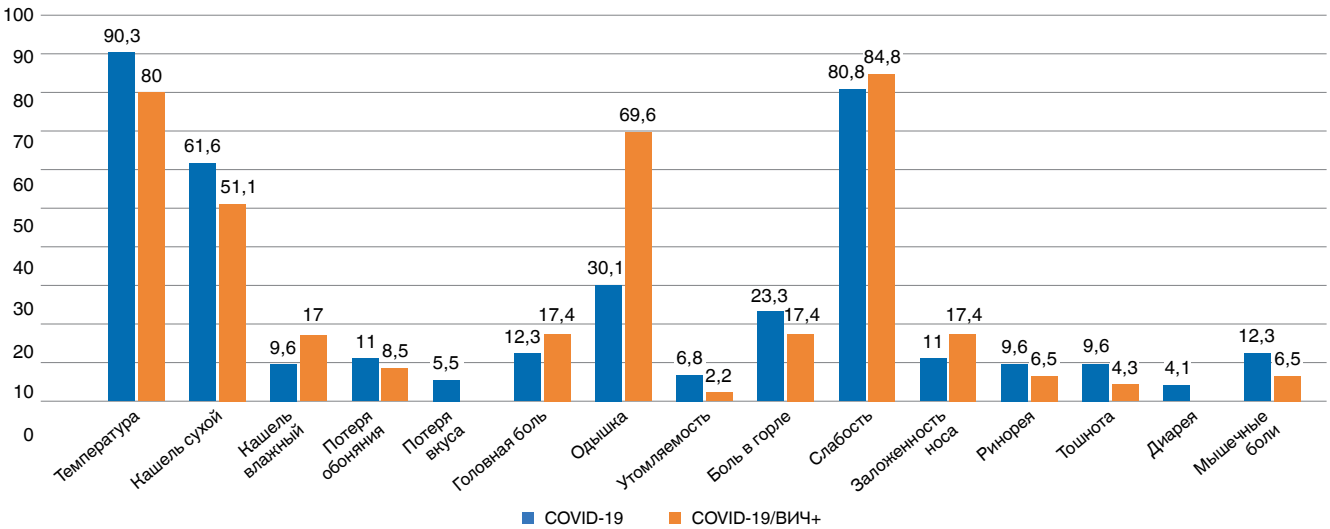


Рис. 2. *Частота развития симптомов COVID-19 в группах (%)*

Fig. 2. *Incidence of the COVID-19 symptoms in the groups (%)*

Таблица 3. **Данные лабораторных исследований в группах**

Table 3. **Results of laboratory testing in the groups**

Лабораторные показатели	Группы				*p*
	COVID-19		COVID-19/ВИЧ+		
	Me (*n*)	Q1-Q3	Me (*n*)	Q1-Q3	
Общий анализ крови					
Эритроциты, *10^{12}/л	4,5 (72)	4,1-4,7	3,9 (48)	3,4-4,3	<0,001
Гемоглобин, г/л	131,0 (72)	122,2-141,0	113,0 (49)	99,0-128,0	<0,001
Лейкоциты, *10^9/л	6,4 (72)	4,5-8,8	6,5 (49)	5,3-9,9	0,513
Тромбоциты, *10^9/л	185,5 (72)	139,5-237,7	194,0 (48)	126,0-291,7	0,195
Нейтрофилы, %	70,7 (71)	60,0-70,7	82,1 (46)	68,8-88,5	<0,001
Лимфоциты, %	19,6 (71)	13,0-28,0	10,1 (44)	7,1-21,0	<0,001
Моноциты, %	7,5 (71)	4,8-13,6	5,9 (44)	3,9-8,9	0,080
СОЭ, мм/ч	25,0 (21)	16,0-33,0	57,0 (40)	32,0-82,0	<0,001
Биохимический анализ крови					
Мочевина, ммоль/л	4,6 (67)	3,3-6,4	6,3 (48)	4,0-8,1	0,021
Креатинин, ммоль/л	68,0 (73)	58,5-78,5	81,0 (48)	71,2-95,5	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (66)	4,8-6,8	5,8 (49)	4,9-7,0	0,799
АЛТ, Ед/л	21,5 (72)	13,0-42,5	26,3 (48)	16,2-40,9	0,302
АСТ, Ед/л	26,0 (72)	19,0-44,7	42,1 (48)	30,9-55,8	0,001
Билирубин общий	8,0 (70)	6,0-11,2	8,4 (46)	4,4-11,3	0,868
Общий белок, г/л	69,0 (68)	65,0-71,0	67,6 (45)	62,3-75,6	0,727
Ферритин, мкг/л	155,0 (46)	67,0-335,7	292,7 (23)	128,9-1237,0	0,018*
СРБ, мг/л	37,0 (59)	8,0-88,0	38,5 (45)	6,5-73,3	0,740
Na, ммоль/л	136,0 (65)	133,0-139,0	137,7 (39)	133,0-140,1	0,314
K, ммоль/л	3,8 (64)	3,4-4,2	4,2 (39)	3,9-4,8	<0,001
Коагулограмма					
АЧТВ, сек	32,9 (68)	29,0-37,1	32,1 (48)	28,1-35,2	0,329
ПТВ, сек	13,8 (49)	12,5-15,1	12,4 (34)	11,4-12,9	<0,001
ПТИ, %	0 (0)	0	91,0 (9)	83,0-95,5	-
МНО	1,2 (33)	1,1-1,3	1,1 (45)	0,9-1,2	0,004
Фибриноген, г/л	4,7 (68)	3,9-5,4	4,4 (48)	3,5-5,9	0,855
D-димер, нг/л	289,7 (33)	153,7-719,0	485,0 (25)	176,3-1406,9	0,236
Прокальцитонин					
Прокальцитонин, нг/мл	0,093 (20)	0,034-0,148	0,0 (12)	0,0-0,970	0,182

и СОЭ выше (табл. 3). Необходимо отметить, что показатель СОЭ в группе COVID-19 имелся лишь у 21/73 (28,7%) пациента (табл. 3).

На втором этапе были выявлены статистически значимые различия, так, в группе COVID-19/ВИЧ+ было больше пациентов с отклонениями в анализах: снижение количества эритроцитов (p<0,001), гемоглобина (p<0,001), относительного содержания лимфоцитов (p=0,008) и повышение относительного содержания нейтрофилов (p=0,022), чем в группе COVID-19. Частота превышения показателя СОЭ в обеих группах не различалась (p=0,320) (табл. 4).

Биохимический анализ крови. На первом этапе были обнаружены статистически значимые различия: в группе COVID-19/ВИЧ+ в крови медиана уровня мочевины, креатинина, АСТ, ферритина, калия была выше, чем в группе COVID-19 (табл. 3).

Второй этап подтвердил некоторые различия: в группе COVID-19/ВИЧ+ было больше пациентов с повышением концентрации мочевины (p=0,025), АСТ (p=0,023) и калия (p=0,011) по сравнению с группой COVID-19. Частота пациентов с превышением нормы ферритина в обеих группах не различалась (p=0,136). Пациенты с повышенным креатинином чаще встречались в группе COVID-19 (табл. 4).

Коагулограмма. Первый этап. Обнаружены статистически значимые различия: в группе

Таблица 4. **Описание групп по частоте отклонения от референсных значений результатов лабораторных исследований**
Table 4. **Description of the groups according to abnormal results of laboratory tests**

Показатель (отклонение от РЗ)	Группы		Референсные значения (РЗ)		*p*
	COVID-19 (*n*=73)	COVID-19/ВИЧ+ (*n*=50)			
	Абс. (%)	Абс. (%)	мужчины	женщины	
Эритроциты, *10^{12}/л (ниже РЗ)	2 (2,8)	16 (33,3)	3,9-5,6	3,5-5,0	<0,001
Гемоглобин, г/л (ниже РЗ)	16 (22,5)	36 (73,5)	130-160	120-140	<0,001
Нейтрофилы, % (выше РЗ)	32 (45,1)	32 (69,6)	47-72		0,022
Лимфоциты, % (ниже РЗ)	34 (47,9)	33 (75,0)	19-37		0,008
СОЭ, мм/ч (выше РЗ)	17 (81,0)	36 (90,0)	2-10	2-15	0,320
Мочевина, ммоль/л (выше РЗ)	9 (13,4)	16 (34,0)	3,2-7,3	2,6-6,7	0,025
Креатинин, ммоль/л (выше РЗ)	8 (11,0)	4 (8,5)	62-115	53-97	0,023
АСТ, Ед/л (выше РЗ)	23 (31,9)	26 (55,3)	10-40	7-35	0,011
Ферритин, мкг/л (выше РЗ)	23 (50,0)	16 (72,7)	20-250	10-120	0,136
Калий, ммоль/л (выше РЗ)	1 (1,6)	2 (5,1)	3,5-5,2		0,006
ПТВ, сек (выше РЗ)	9 (18,4)	1 (2,9)	11-16		0,008
МНО (ниже РЗ)	0 (0,0)	1 (2,2)	0,85-1,35		0,493

COVID-19/ВИЧ+ значение протромбинового времени (ПТВ) было выше, а значение МНО – ниже, чем в группе COVID-19, что свидетельствовало о более высоком риске тромбозов в группе с коинфекцией (табл. 3).

При сравнении групп по частоте отклонения от референсных значений показателей коагулограммы были выявлены статистически значимые различия только в отношении протромбинового времени: несмотря на то, что в целом значения данного показателя были выше в группе пациентов с сочетанной патологией, превышение референсных значений чаще наблюдалось в группе пациентов без ВИЧ (табл. 4).

Далее для определения предикторов неблагоприятного исхода COVID-19/ВИЧ+ был проведен анализ ряда характеристик в подгруппе «умершие» – 18 пациентов и в подгруппе «улучшение» – 32 пациента (выписанных из стационара с улучшением состояния). Данные подгруппы были сопоставимы по полу (*p*=0,301), возрасту (*p*=0,287) и по числу сопутствующих заболеваний (*p*=0,837). По структуре сопутствующих заболеваний также не было обнаружено статистически значимой разницы.

Из всех проверенных показателей статистически значимые различия между подгруппами группы COVID-19/ВИЧ+ были выявлены по:

1. частоте дыхательных движений при поступлении: в подгруппе «умершие» (Me 23 (*n*=18), Q1-Q3:19,2-23) против (Me 18 (*n*=22), Q1-Q3 18,0-20,0) в подгруппе «улучшение», *p*=0,008;

2. частоте одышки при поступлении, в подгруппе «умершие» (у 15/18 (93,8%), против17/32 (56,7%) в подгруппе «улучшение», ОШ 1,6; ДИ 95% 1,2–2,3, *p*=0,016);

3. степени дыхательной недостаточности за время госпитализации. ДН 1 степени встречалась только в подгруппе «улучшение» (*n*=16 (50,0%)), ДН 2 (*n*=9 (50,0%)) и ДН3 (*n*=6 (33,3%)) чаще встречались у пациентов с летальным исходом (*p*=0,009 и 0,003 соответственно).

Статистически значимыми различиями (на момент поступления в стационар) характеризовались следующие лабораторные показатели у пациентов подгруппы «умершие» по сравнению с подгруппой «улучшение»:

1. количество нейтрофилов было выше (Me 90,4 (*n*=18), Q1-Q3: 81,9-95,2), *p*=0,002;

2. количество лимфоцитов было ниже (Me 5,4 (*n*=18), Q1-Q3: 2,1-9,9), *p*=0,001;

3. количество моноцитов было ниже (Me 4,2 (*n*=18), Q1-Q3: 0,7-7,8), *p*=0,017;

4. концентрация мочевины была выше (Me 9,1 (*n*=18), Q1-Q3: 7,5-13,3), *p*=0,002;

5. концентрация общего белка была ниже (Me 61,4 (*n*=18), Q1-Q3: 53,5-67,7), *p*=0,001;

6. концентрация ферритина была выше (Me 918,5 (*n*=9), Q1-Q3: 277,6-1877,3), *p*=0,013;

7. уровень СРБ был выше (Me 39,4 (*n*=18), Q1-Q3: 16,1-94,6), *p*=0,020;

8. уровень D-димера был выше (Me 1305,0 (*n*=11), Q1-Q3: 485,0-3679,0), *p*=0,013.

Таким образом, на основании полученных данных установлены факторы, значимые для развития летального исхода при COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. Исходя из них была построена с использованием метода бинарной логистической регрессии прогностическая модель определения вероятности наступления летального исхода у этой категории пациентов. В нашу прогностическую модель не включена концентрация ферритина и уро-

вень D-димера, так как эти данные были не у всех пациентов. То есть были отобраны и использованы в регрессионной модели (1) 8 предикторов:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$
$$z = 8{,}54 + 1{,}65*XA + 0{,}75*XB - 0{,}18*XC - 0{,}30*XD - 0{,}18*XE + 0{,}27*XF - 0{,}15*XG + 0{,}001*XH, (1)$$

где P — вероятность наступления летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией, 0 — отсутствие симптомов, 1 — наличие симптомов; XA – одышка (0,1); XB – ЧДД (кол-во/мин), XC – относительное количество нейтрофилов (%), XD – относительное количество лимфоцитов (%), XE – относительное количество моноцитов (%), XF – мочевина (ммоль/л), XG – общий белок (г/л), XH – СРБ (мг/л), e – число Эйлера, математическая константа (примерно равная 2,718).

Методом пошагового отбора факторов по результатам регрессии статистически значимое положительное влияние на вероятность летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией оказывали следующие характеристики: относительное количество лимфоцитов и концентрация общего белка в сыворотке крови (рис. 3). Окончательная модель логистической регрессии (2) выглядит следующим образом:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$
$$z = 8{,}54 - 0{,}12*XA - 0{,}14*XB, (2)$$

где P — вероятность наступления летального исхода COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией; XA – относительая количество лимфоцитов (%), XB – общий белок (г/л).

Прогностическая модель была статистически значимой (p<0,001) на основе F-теста. В соответствии с коэффициентом детерминации R2 Найджела Кирка предикторы, входящие в его состав, составляют 50,2% факторов, влияющих на зависимую переменную. Чувствительность разработанной модели (1) составила 83,3% (15 правильных прогнозов из 18 случаев летальных исходов COVID-19/ВИЧ+), специфичность — 87,5% (28 правильных прогнозов из 32 случаев улучшения состояния COVID-19/ВИЧ).

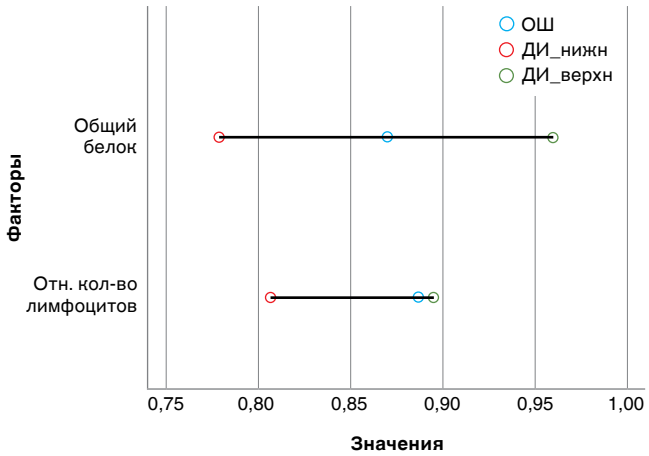


Рис. 3. *Диаграмма forest plot с факторами, влияющими на наступление летального исхода*

Fig. 3. *Forest plot diagram with factors influencing development of a lethal outcome*

Заключение и обсуждение

Несмотря на АРТ, пациенты с ВИЧ-инфекцией во всем мире по-прежнему подвергаются значительному риску респираторных инфекций. Доказано, что прогрессирование до тяжелой формы COVID-19 связано с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [3, 4, 16], однако данные о связанных рисках коинфекции ВИЧ и COVID-19 по-прежнему противоречивы. При этом, крупные популяционные исследования демонстрируют худшие результаты, в то время как небольшие сравнительные исследования показывают лучшие результаты. Более того, процессы, лежащие в основе иммунопатологических изменений в легких и других органах и тканях, обуславливающие взаимодействие с другими оппортунистическими инфекциями (ОИ), остаются в значительной степени неопределенными [23].

Наше исследование согласуется с результатами, полученными в крупных популяционных исследованиях [1, 5, 10, 11] и свидетельствует о нескольких закономерностях.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается более тяжелое течение COVID-19 и более частый летальный исход. На это в своем систематическом обзоре и метаанализе также указывают Danwang C. с соавторами (2022 г.) [7] на основе B-мета анализа, скорректированного по возрасту и полу отношения шансов 2-х исследований – многоцентрового Geretti A.M. (2021 г.) [10], включившего 122 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ и 47470 с моноинфекцией COVID-19, и национального из ЮАР [22], в которое вошли 3978 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ и 18330 с COVID-19. В результате анализа Danwang C. с соавторами (2022 г.) получили, что ВИЧ-инфекция связана с повышенным риском неблагоприятного исхода COVID-19 (ОШ = 1,76, 95% CI 1,31-2,35).

При этом тяжесть течения COVID-19 обусловлена более обширным поражением легочной ткани, выявленным с помощью КТ, более тяжелой степенью развивающейся дыхательной недостаточности, а также более частой встречаемостью такого симптома, как одышка. На эти предикторы указывают и другие исследователи [5].

Выявление взаимосвязи ВИЧ-инфекции с летальным исходом от COVID-19 имеет решающее значение для разработки мер своевременной ди-

агностики и рационального лечения COVID-19 у данной группы пациентов. Наше исследование показало, что риск наступления летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией был связан с такими факторами, как наличие одышки, высокие значения ЧДД, тяжелая степень ДН, повышенное относительное количество нейтрофилов и моноцитов при пониженном количестве лимфоцитов, высокий показатель СРБ, мочевины и сниженного количества общего белка.

В обеих группах наиболее частыми симптомами COVID-19 являлись повышение температуры тела, слабость и наличие сухого кашля. При этом отличительной особенностью группы пациентов с ВИЧ-инфекцией была наиболее часто встречающаяся одышка, которая, как уже было описано выше, связана и с более тяжелым течением заболевания. Учитывая схожесть общей клинической картины COVID-19 в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее и принимая во внимание повышенный риск неблагоприятного исхода у пациентов с коинфекцией, необходимо более настороженно относиться к симптомам, характеризующим нарастающую дыхательную недостаточность у лиц данной категории, и при их появлении проводить госпитализацию на более ранних сроках болезни для своевременного начала необходимой терапии. К данному выводу также пришли Жумабеков Е. с соавторами (2022 г.) в своем исследовании [1].

Результаты общего анализа крови у больных с коинфекцией указывают на преобладание иммунного ответа против бактериальной инфекции, а не вирусной. Однако при этом следует также учитывать лимфопению, вызванную ВИЧ-инфекцией. Также отмечена более высокая встречаемость анемии и вирусных гепатитов В и С у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В исследовании Степановой Е.В., Леоновой О.Н. с соавторами (2021 г.) отмечена особая роль поражения печени и наличия парентеральных гепатитов в утяжелении течения COVID-19 у пациентов с коинфекцией [3]. Также полученные данные указывают на склонность к тромбообразованию в группе COVID-19/ВИЧ по сравнению с группой без ВИЧ-инфекции [11].

Настоящее исследование имело некоторые ограничения. В наш анализ были включены случаи COVID-19 только с третьей и выше стадиями ВИЧ-инфекции.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Жумабеков Е., Дмитровский А., Оспанбекова Н., и др. Факторы риска летальных исходов COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2022. – № 77-81. – С. 28-32.
2. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. –2020. – Т. 19, № 2. – С.123-131.
3. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 61-69.
4. Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В. Ожирение и сахарный диабет как предикторы неблагоприятных исходов COVID-19 // Медицинский журнал. – 2021. – №. 1. – С. 36-48.
5. Abuladze L.R., Blokhin I.A., Gonchar A.P., Suchilova M.M., Vladzymyrskyy A.V., Gombolevskiy V.A., Balanyuk E.A., Ni O.G., Troshchansky D.V., Reshetnikov R.V. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic // Clinical Imaging. – 2023. – № 95. – P. 97-106.
6. Chen Y., Wang Y., Fleming J., et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. 2020. Available at: https://prereview.org/preprints/doi-10.1101-2020.03.10.20033795 [Accessed January 15, 2024]
7. Danwang C., Noubiap J.J., Robert A., Yombi J.C. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis // AIDS research and therapy. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-12.
8. de Medeiros K.S., da Silva L.A.S., de Macêdo L.T., Sarmento A.C., Costa A.P.F., Eleutério J.J., et al. Potential impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals // Rev Assoc Med Bras. – 2021. – № 67. – P. 127–156.

REFERENCES

1. Zhumabekov E., Dmitrovsky A., Ospanbekova N. et al. Risk factors for COVID-19 deaths due to HIV infection. *Norwegian Journal of Development of the International Science,* 2022, no. 77-81, pp. 28-32. (In Russ.)
2. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii,* 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.)
3. Stepanova E.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Vinogradova T.N. Coronavirus infection in patients with HIV infection, features of the course. *Journal Infectology*, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 61-69. (In Russ.)
4. Shepelkevich A.P., Dydyshko Yu.V. Obesity and diabetes mellitus as predictors of adverse outcomes of COVID-19. *Meditsinsky Journal,* 2021, no. 1, pp. 36-48. (In Russ.)
5. Abuladze L.R., Blokhin I.A., Gonchar A.P., Suchilova M.M., Vladzymyrskyy A.V., Gombolevskiy V.A., Balanyuk E.A., Ni O.G., Troshchansky D.V., Reshetnikov R.V. CT imaging of HIV-associated pulmonary disorders in COVID-19 pandemic. *Clinical Imaging*, 2023, no. 95, pp. 97-106.
6. Chen Y., Wang Y., Fleming J. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. 2020. Available: https://prereview.org/preprints/doi-10.1101-2020.03.10.20033795 Accessed January 15, 2024
7. Danwang C., Noubiap J.J., Robert A., Yombi J.C. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Research and Therapy*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 1-12.
8. de Medeiros K.S., da Silva L.A.S., de Macêdo L.T., Sarmento A.C., Costa A.P.F., Eleutério J.J. et al. Potential impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2021, no. 67, pp. 127-156.

9. European Centre for Disease Prevention and Control. Timeline of ECDC's Response to COVID-19. 2024. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response [Accessed January 15, 2024].

10. Geretti A.M., Stockdale A.J., Kelly S.H. et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73, № 7. – P. e2095-e2106.

11. Goswami N., Fredriksen P.M., Lundin K.E.A., et al. COVID-19 and its effects on endothelium in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: Cardiometabolic risk, thrombosis and vascular function (ENDOCOVID STUDY) // BMC Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21. – №. 1. – P. 1-11.

12. HIV/AIDS.WHO. Regional Office for Africa. 2022. Available at: https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids [Accessed 3 Nov 2021].

13. Kouanfack O.S.D., Kouanfack C., Billong S.C., Cumber S.N., Nkfusai C.N., Bede F., et al. Epidemiology of opportunistic infections in HIV infected patients on treatment in accredited HIV treatment centers in Cameroon // Int J MCH AIDS. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P.163–172.

14. Lee K.W., Yap S.F., Ngeow Y.F., Lye M.S. COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 3554.

15. Liang M., Luo N., Chen M., Chen C., Singh S., Singh S., et al. Prevalence and mortality due to COVID-19 in HIV Co-infected population: a systematic review and meta-analysis // Infect Dis Ther. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P.1267-1285.

16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19 // Circulation. – 2020. –P. 142, № 1. – P. 68-78.

17. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R., Roberts N.W., Ordóñez-Mena J.M., Reith A.J.M., et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV // AIDS. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. F1-F10.

18. Mellors J.W., Muñoz A., Giorgi J.V., Margolick J.B., Tassoni C.J., Gupta P., et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection // Ann Intern Med. –1997. – Vol. 126, № 12. – P. 946-954.

19. Overview of Variants in Countries. 2024. Available at: https://covariants.org/per-country?country=Russia [Accessed January 15, 2024].

20. Richman D.D. Normal physiology and HIV pathophysiology of human T-cell dynamics // J Clin Invest. – 2000. – Vol. 105, № 5. – P. 565-566.

21. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. 2024. Available at: https://www.worldometers.info/coronavirus/ [Accessed January 15, 2024].

22. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa //Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73. – №. 7. – P. e2005-e2015.

23. Venturas J.P. HIV and COVID-19 Disease //Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2023. – Vol. 44. – № 1. – P. 035-049.

9. European Centre for Disease Prevention and Control. Timeline of ECDC's Response to COVID-19. 2024. Available: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/timeline-ecdc-response Accessed January 15, 2024

10. Geretti A.M., Stockdale A.J., Kelly S.H. et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clinical Infection Diseases,* 2021, vol. 73, no. 7, pp. e2095-e2106.

11. Goswami N., Fredriksen P.M., Lundin K.E.A. et al. COVID-19 and its effects on endothelium in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: Cardiometabolic risk, thrombosis and vascular function (ENDOCOVID STUDY). *BMC Infectious Diseases,* 2021, vol. 21, no. 1, pp. 1-11.

12. HIV/AIDS.WHO. Regional Office for Africa. 2022. Available: https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids Accessed November 3, 2021.

13. Kouanfack O.S.D., Kouanfack C., Billong S.C., Cumber S.N., Nkfusai C.N., Bede F. et al. Epidemiology of opportunistic infections in HIV infected patients on treatment in accredited HIV treatment centers in Cameroon. *Int. J. MCH. AIDS,* 2019, vol. 8, no. 2, pp. 163-172.

14. Lee K.W., Yap S.F., Ngeow Y.F., Lye M.S. COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health,* 2021, vol. 18, no. 7, pp. 3554.

15. Liang M., Luo N., Chen M., Chen C., Singh S., Singh S. et al. Prevalence and mortality due to COVID-19 in HIV co-infected population: a systematic review and meta-analysis. *Infect. Dis. Ther.*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 1267-1285.

16. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19. *Circulation*, 2020, pp. 142, no. 1, pp. 68-78.

17. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R., Roberts N.W., Ordóñez-Mena J.M., Reith A.J.M. et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *AIDS*, 2021, vol. 35, no. 4, pp. F1-F10.

18. Mellors J.W., Muñoz A., Giorgi J.V., Margolick J.B., Tassoni C.J., Gupta P. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, 1997, vol. 126, no. 12, pp. 946-954.

19. Overview of Variants in Countries. 2024. Available: https://covariants.org/per-country?country=Russia Accessed January 15, 2024

20. Richman D.D. Normal physiology and HIV pathophysiology of human T-cell dynamics. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 5, pp. 565-566.

21. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. 2024. Available: https://www.worldometers.info/coronavirus/ Accessed January 15, 2024

22. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clinical Infection Diseases*, 2021, vol. 73, no. 7, pp. e2005-e2015.

23. Venturas J.P. HIV and COVID-19 Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023, vol. 44. no. 1, pp. 035-049.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Урушадзе Наталья Дмитриевна
Младший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии
Email: nataliu98@mail.ru
Тел.: +7 (905) 704-71-30

Паролина Любовь Евгеньевна
Д. м. н., профессор, руководитель Центра образования
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 5009
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Natalia D. Urushadze
Junior Researcher of Infectious Pathology Research Department
Email: nataliu98@mail.ru
Phone: +7 (905) 704-71-30

Lyubov E. Parolina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Education Center
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 5009
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Лизинфельд Ирина Александровна
К. м. н., научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 5011
Email: LizinfeldIA@nmrc.ru

Васильева Ирина Анатольевна
Д. м. н., профессор, директор, заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
Тел.: +7 (495) 631-15-15, доб. 1003
E-mail: vasil39@list.ru
https://orcid.org/0000-0002-0637-7955

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А

Пшеничная Наталья Юрьевна
Д. м. н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе
Тел.: +7 (495) 304-22-01, доб. 1205
Email: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Irina A. Lizinfeld
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Infectious Pathology Research Department
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 5011
Email: LizinfeldIA@nmrc.ru

Irina A. Vasilyeva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Phone: +7 (495) 631-15-15, ext. 1003
Email: vasil39@list.ru
https://orcid.org/0000-0002-0637-7955

Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
3A Novogireevskaya St., Moscow 111123

Natalya Yu. Pshenichnaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Activities
Phone: +7 (495) 304-22-01, ext. 1205
Email: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Поступила 25.03.2024

Submitted as of 25.03.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 6, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5

HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-108-117

Уникальный случай излечения больного распространенным двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с расширением спектра лекарственной устойчивости до широкой, после 18 лет безуспешного лечения

О.Г. КОМИССАРОВА[1,2], А.М. ТИХОНОВ[1], В.А. ШОРОХОВА[1], О.В. ЛОВАЧЕВА[3], Н.А. ЧЕРНЫХ[1], Р.Ю. АБДУЛЛАЕВ[1]

[1] **ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ**

[2] **ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ**

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

РЕЗЮМЕ

Представлен уникальный клинический случай комплексного лечения пациента с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, длительным бактериовыделением и тяжелой сопутствующей патологией в течение 18 лет, завершившийся успешным излечением туберкулеза. Показана сложность принятия врачебных решений по тактике ведения пациента, а также редкий вариант исключительной приверженности пациента.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, короткие режимы химиотерапии, нежелательные реакции на ПТП, приверженность к лечению.

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Тихонов А.М., Шорохова В.А., Ловачева О.В., Черных Н.А., Абдуллаев Р.Ю. Уникальный случай излечения больного распространенным двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с расширением спектра лекарственной устойчивости до широкой, после 18 лет безуспешного лечения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 108–117. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-108-117

A Unique Case of Cure of the Patient with Disseminated Bilateral Fibrous Cavernous Pulmonary Tuberculosis with Extensive Drug Resistance after 18 Years of Treatment Failures

O.G. KOMISSAROVA[1,2], A.M. TIKHONOV[1], V.A. SHOROKHOVA[1], O.V. LOVACHEVA[3], N.A. CHERNYKH[1], R.YU. ABDULLAEV[1]

[1] **Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia**

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

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

ABSTRACT

The article describes a unique clinical case of 18-year comprehensive treatment of the patient with disseminated fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance, continuous bacterial excretion and severe concomitant pathology resulting in successful cure of tuberculosis. It demonstrates the complexity of the decision-making on patient management tactics as well as a rare example of exceptional patient adherence to treatment.

Key words: tuberculosis, treatment, short-course chemotherapy regimens, adverse reactions to anti-tuberculosis drugs, adherence to treatment.

For citation: Komissarova O.G., Tikhonov A.M., Shorokhova V.A., Lovacheva O.V., Chernykh N.A., Abdullaev R.Yu. A unique case of cure of the patient with disseminated bilateral fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance after 18 years of treatment failures. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 108–117. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-108-117

Для корреспонденции:
Комиссарова Оксана Геннадьевна
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Correspondence:
Oksana G. Komissarova
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

Введение

Проблема низкой эффективности лечения туберкулеза (ТБ) особо подчёркнута в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения 2023 г., где показано, что до настоящего момента не удается достичь целевых показателей успешности терапии, особенно у больных множественно-лекарственно устойчивым (МЛУ) туберкулезом [15]. Низкая эффективность лечения пациентов этой категории обусловлена рядом факторов: длительный период лечения (18-24 месяцев), большее количество одновременно назначаемых противотуберкулезных препаратов, частые и тяжелые нежелательные реакции[1, 5, 11] , отсутствие веры пациентов в излечение, что неизбежно снижает их приверженность лечению [6, 16, 17].

До настоящего времени тактикой ведения больных туберкулезом при неэффективном лечении после нескольких курсов 2 или 3 был перевод во II Б группу диспансерного наблюдения на неограниченный срок [12]. Благодаря внедрению в практику новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП) появились данные о других вариантах ведения больных туберкулезом, в том числе после неудач в лечении. В метаанализе Старшиновой и соавт. [13], включавшем данные 1356 больных с МЛУ туберкулезом, показано, что применение бедаквилина по стандартной схеме 24–26 недель обеспечивает прекращение бактериовыделения в 79,6% (95% Cl 75,1–83,4%) случаев, эффективное лечение – в 82,0% (95% Cl 78,6–84,9%).

Для повышения приверженности к лечению и снижению риска нежелательных реакций ВОЗ рекомендует короткие режимы химиотерапии, включающие новые ПТП. В настоящее время накапливается отечественный опыт использования различных вариантов коротких режимов для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ туберкулезом. В исследовании Марьяндышева А.О. и соавт. (2019 г.) при лечении укороченным режимом химиотерапии с применением новых ПТП пациентов с МЛУ туберкулезом из 3-х российских регионов за 12 месяцев эффективность лечения достигла 81,0%, а частота прерванного лечения не превышала 9,5% против 13,3% при стандартных режимах [10]. В многоцентровом клиническом исследовании был обоснован 9-месячный курс химиотерапии туберкулеза с включением бедаквилина и линезолида у больных с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя [3]. Голубчиков П.Н. и соавт. (2023 г.) в своем исследовании показали, что эффективный курс лечения коротким режимом химиотерапии, основанный на применении бедаквилина, был достигнут у 85,7% пациентов с МЛУ туберкулезом, прерывание ХТ зафиксировано у 11,9% пациентов, умер от туберкулеза 1 (2,4%) [4]. Индивидуализированный подход к сложным когортам больных может требовать и удлинения рекомендованных сроков химиотерапии [2, 8].

Вместе с тем, данные о применении новых режимов химиотерапии у больных с хроническим очень длительно текущим деструктивным туберкулезом легких, безуспешно пролеченных разными схемами, в литературе отсутствуют. Лечение больных МЛУ туберкулезом должно быть комплексным и, кроме химиотерапии, включать хирургические вмешательства, применение эндобронхиальных клапанов, а также коллапсотерапию, особенно при распространенных двусторонних деструктивных процессах в легких [9, 14]. При этом, длительность применения искусственного пневмоперитонеума (ИПП), несмотря на свою доказанную эффективность, обычно ограничена 6-12 месяцами [7], данных о многолетнем использовании при прогрессирующем процессе мы не нашли. И, чтобы длительное время проводить необходимые лечебные мероприятия, необходимы высокая приверженность и желание пациента эффективно взаимодействовать с медицинским персоналом.

Приводим уникальный случай длительного ведения больного распространенным двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с постоянно нарастающей лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*.

Клинический случай

Пациент Л., 1975 г.р., находился под наблюдением в ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2008 по 2024 гг. Из анамнеза известно, что впервые туберкулез легких выявлен в 2002 г. во время нахождения в исправительно-трудовом учреждении. Тогда же был выявлен вирусный гепатит С. До окончания срока приговора в течение 3 лет лечился препаратами 1 ряда без эффекта, сформировался двусторонний фиброзно-кавернозный туберкулез. В 2005 г. продолжил лечение в противотуберкулезном диспансере по месту жительства в г. Москве, тест на лекарственную чувствительность установил наличие МЛУ МБТ. Была назначена схема: ПАСК 8000 мг, циклосерин 500 мг, левофлоксацин 500 мг, капреомицин 1000 мг, пиразинамид 1500 мг, которая использовалась в течение 2,5 лет с незначительным клиническим эффектом. Сохранялось обильное бактериовыделение (бактериоскопия мокроты КУМ++++). Рентгенологически туберкулезный процесс медленно прогрессировал. Сформировалась дыхательная недостаточность 2 степени. В апреле 2008 г. был госпитализирован в тяжелом состоянии в терапевтическое отделение ЦНИИТ РАМН. При поступлении отмечалось: снижение массы тела больного (рост 178 см, масса тела 60 кг, (ИМТ – 18,94), втянутые межреберные промежутки, выраженная одышка (ЧДД в покое до 24 в минуту), ЧСС – 120 в минуту, резкая слабость, очень быстрая утомляемость. В анализе мокроты фиксировалось обильное бактериовыделение (по методу микроскопии и посева). Выявлена лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину, изо-

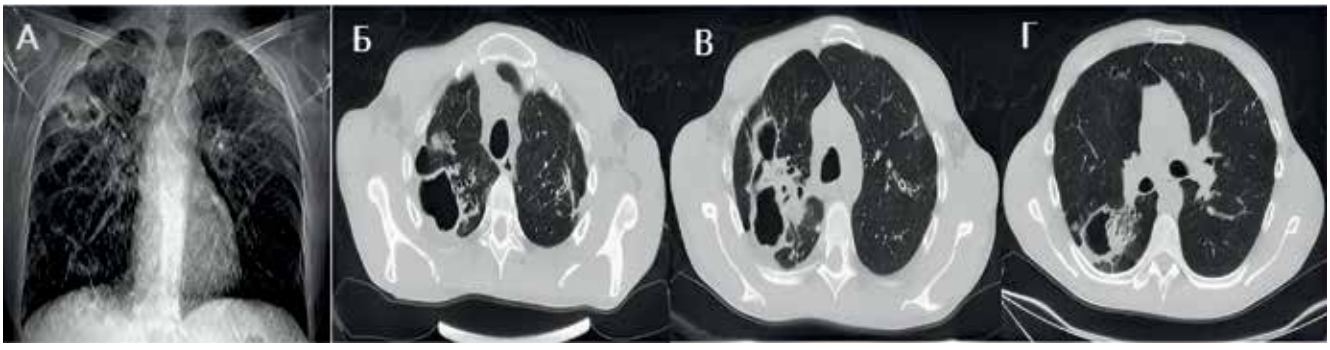


Рис. 1. *Пациент Л., апрель 2008 г. А – Обзорная рентгенография ОГК; Б, В, Г – Аксиальные сканы КТ ОГК, легочное окно (описание в тексте)*

Fig. 1. *Patient L., April 2008. A) Plain chest X-ray; B, C, D) Axial chest CT scans, pulmonary window (described in the text)*

ниазиду, стрептомицину, этамбутолу, канамицину, капреомицину, офлоксацину, этионамиду, циклосерину.

При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) правое легкое несколько уменьшено в объеме. В нем определялась система разновеликих каверн неправильной формы со стенками разной толщины. В некоторых полостях имелось содержимое. Слева было несколько небольших полостей распада размером до 1,5 см. Множественные полиморфные очаги, местами сливались в фокусы в обоих легких (рис. 1).

Лабораторное обследование показало: наличие вируса гепатита С, увеличение активности печеночных ферментов (АЛТ до 100 Ед/л., АСТ до 91 Ед/л.). На ЭКГ – синусовая тахикардия, гипертрофия правого предсердия, изменение миокарда нижней стенки левого желудочка, очевидно, обусловленное относительной коронарной недостаточностью на фоне тахисистолии. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) наблюдалось резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу. Резкое снижение ЖЕЛ. Распространенная бронхиальная обструкция, PO2 – 58 мм рт. ст., PCO2 – 37,6 мм рт. ст. Пациенту установлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ (дефиниции до 2022г.) МБТ (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, этионамид, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, циклосерин, ПАСК). Хроническая обструктивная болезнь легких тяжелое течение с частыми обострениями. Дыхательная недостаточность 2 ст. Хронический вирусный гепатит С неустановленной активности. Была назначена схема лечения: циклосерин 750 мг, левофлоксацин 400 мг, ПАСК 10000 мг, линезолид 600 мг, кларитромицин 1000 мг, хотя удалось подобрать только два препарата с предполагаемой чувствительностью МБТ, по остальным препаратам было уже известно о лекарственной устойчивости к ним МБТ, но допускалось наличие разнообразных штаммов. Кроме того, проводились бронходилатационная, кардиопротекторная, гепатопротекторная, дезинтоксикационная терапии. Назначено усиленное лечебное питание. На фоне лечения отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшились одышка и слабость, снизилась интенсивность бактериовыделения. Пациенту был наложен пневмоперитонеум (ИПП) в объеме 600,0 мл с последующим увеличением до 800,0 мл. В связи с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по решению расширенного хирургического консилиума была проведена в июле 2008 года экстраплевральная 8-ми реберная торакопластика справа. Послеоперационный период протекал без осложнений, и пациент продолжил лечение в терапевтическом отделении «ЦНИИТ РАМН», затем в ПТД по месту жительства в прежнем объеме. Через 7 месяцев после операции полости в правом легком сохранялись, сохранялось и бактериовыделение. Полость в левом легком увеличилась в размерах до 3,5 см, появилась еще полость в нижней доле диаметром до 1 см, зафиксированы эпизоды кровохарканья. В этой связи по решению врачебного консилиума в марте 2009 г. был установлен эндобронхиальный клапанный (ЭК) в язычковый бронх слева, дренирующий каверну. Кровохарканье прекратилось, в течение последующего года находился на непрерывном лечении в ПТД по месту жительства. Еженедельно поддерживался пневмоперитонеум. Однако бактериовыделение сохранялось.

При КТ ОГК от июня 2010 г. состояние после 8-ми реберной торакопластики справа, искусственный пневмоперитонеум. Правый гемиторакс уменьшен в объеме. Справа на фоне выраженного фиброза наблюдалась система полостей неправильной формы с толстыми стенками. В нижних отделах справа наблюдались разнокалиберные полиморфные очаги. Слева сохранялась каверна прежних размеров до 3,5 см с четко сформированными стенками и с ЭК в дренирующем бронхе, отмечено уплотнение очагов в легочной ткани и стенок каверны в нижней доле (рис. 2).

Врачебной комиссией ПТД пациент переведен на паллиативный режим химиотерапии – изониазид 900 мг, рифампицин 450 мг, ПАСК 12000 мг, офлок-

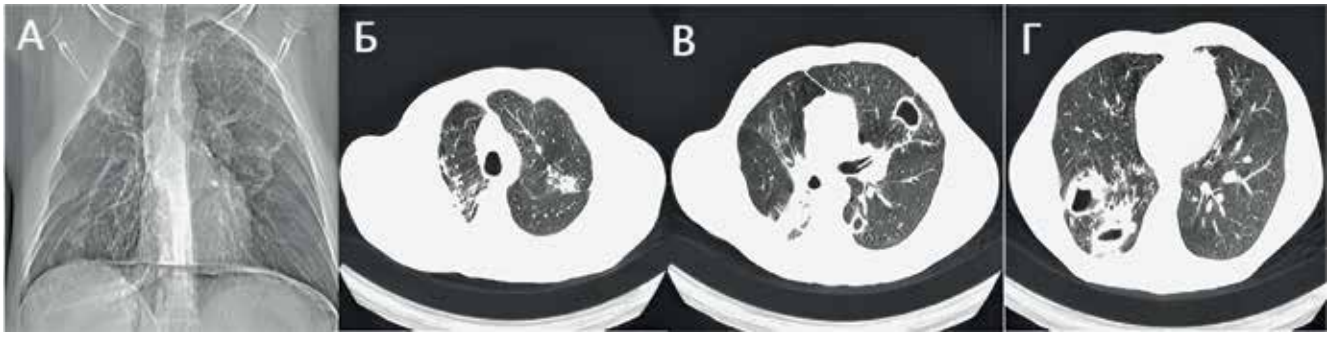


Рис. 2. *Пациент Л., июнь 2010 г. А – Обзорная рентгенография ОГК; Б, В, Г – Аксиальные сканы КТ ОГК, легочное окно (описание в тексте). Скан В – в просвете вдолевого бронха слева находится хвостовая часть ЭК*

Fig. 2. *Patient L., June 2010. A) Plain chest X-ray; B, C, D) Axial chest CT scans, pulmonary window (described in the text) Scan B – in the lumen of the longitudinal bronchus on the left there is the tail part of EV*

сацин 800 мг, капреомицин 1000 мг в/м, циклосерин 750 мг. При очередной госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ» в июне 2011г. произведено удаление ЭК из бронхов слева (срок КББ – 25 месяцев) и установлен ЭК в правый нижнедолевой бронх, при этом прекратилось поступление воздуха в 6, 7, 8, 9, 10 сегменты правого легкого. Подтвердилась лекарственная устойчивость МБТ ко всем используемым в РФ в тот период противотуберкулезным препаратам, кроме ПАСК, не было сведений о лекарственной устойчивости к линезолиду и кларитромицину. Химиотерапия была изменена, назначена схема: левофлоксацин 750 мг, ПАСК 10000 мг в/в, циклосерин 750 мг, линезолид 600 мг в/в, кларитромицин 1000 мг, канамицин 1000 мг в/м). Пациент выписан по месту жительства. Искусственный пневмоперитонеум был продолжен.

В феврале 2012 г. пациент срочно госпитализируется в хирургическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с эпизодом легочного кровотечения. При рентгенологическом исследовании отмечено частичное расправление верхней доли правого легкого под торакопластикой, нижняя доля правого легкого ателектазирована в результате нахождения ЭК в н-долевом бронхе справа, каверны в ней не дифференцируются. В верхней доле левого легкого определялась каверна 4,0 х 3,3 см с уровнем жидкости, при бронхоскопии подтверждается, что источник кровотечения расположен в ней. Тотально в обоих легких наблюдался фиброз интерстициальных структур, рассеянные преимущественно плотные очаги. Синусы свободны. В брюшной полости пневмоперитонеум.

Проведена комплексная гемостатическая, гипотензивная терапия. Для остановки кровотечения установлен ЭК в верхнезональный бронх слева, дренирующий каверну. ЭК в нижнедолевом бронхе справа в виду очень хорошего эффекта (закрытие всех полостей распада в ателектазированной доле) был заменен на новый того же диаметра.

По тяжести состояния (распространенность туберкулезного процесса, резкое снижение вентиляционной способности легких (в том числе за счет 2 ЭК) распространенная бронхиальная обструкция, PO_2 67 мм рт. ст., PCO_2 – 40,5 мм рт. ст., аспирация в дыхательные пути крови при кровотечении) от хирургической операции было решено воздержаться. В 2012 г. пациент признан инвалидом I группы. Несмотря на непрекращающееся лечение в ПТД по месту жительства (химиотерапия + 2ЭК + ИПП, симптоматическая терапия), у пациента периодически возникали кровотечения до 50 мл. Установленный ЭК не препятствует отхождению мокроты и крови из блокированного участка легкого, но способствует его гиповентиляции, что снижает риск массивного кровотечения. В январе 2013 г. пациент вновь госпитализируется в хирургическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с кровохарканьем. При рентгенологическом обследовании наблюдалось увеличение каверны в левом легком, появление разновеликих полиморфных очагов. При обследовании функции внешнего дыхания ЖЕЛ составляла 61,3%, $ОФВ_1$ – 30,2%. Учитывая, что ЭК в правом легком находился с июня 2011 г. (19 месяцев) и полости в н-доле правого легкого не определялись, решено было его удалить, восстановив вентиляцию н-доли правого легкого, что давало функциональные возможности для ВАТС резекции участка в-доли левого легкого, содержащего каверну. ЭК из левого и правого легких были удалены при ригидной бронхоскопии перед началом операции. Оперативное вмешательство сопровождалось значительными трудностями в виду неэффективной однолегочной вентиляции – быстрое развитие гипоксии, поэтому резекция была проведена на дышащем левом легком. При гистологическом исследовании операционного материала (участок в-доли левого легкого с каверной) – картина фиброзно-кавернозного туберкулеза, организующегося геморрагического инфаркта легкого, источник кровотечения – эрозированный сосуд в стенке каверны.

Послеоперационный период протекал с выраженной реакцией плевры, сохранялась температура 38°С в течение 12 дней. Рана зажила первичным натяжением. Пациенту проводилась химиотерапия по схеме линезолид 600 мг в/в, моксифлоксацин

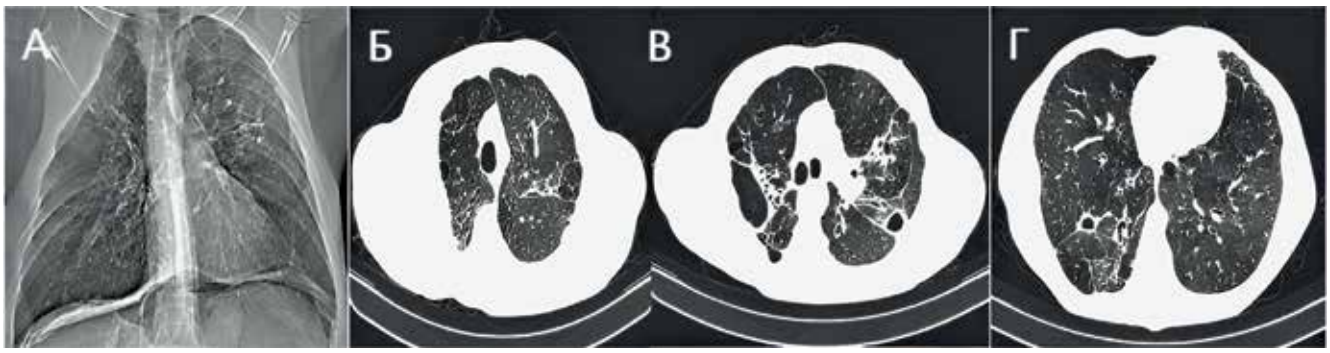


Рис. 3. *Пациент Л., ноябрь 2017 г. А – Обзорная рентгенография ОГК; Б, В, Г – Аксиальные сканы КТ ОГК, легочное окно (описание в тексте)*

Fig. 3. *Patient L., November 2017. A) Plain chest X-ray; B, C, D) Axial chest CT scans, pulmonary window (described in the text)*

400мг, капреомицин 1000мг в/м, пиразинамид 1500 мг., теризидон 600 мг. В послеоперационном периоде схема поддерживалась антибиотиками широкого спектра действия, патогенетической и симптоматической терапией, продолжался ИПП. После операции через месяц ЖЕЛ составила 42,6%, ОФВ$_1$ – 28,8%. КУМ и ДНК МБТ выявлялись. Пациент выписан для прохождения амбулаторного лечения по месту жительства.

В дальнейшем после выписки из стационара химиотерапия проводилась амбулаторно непрерывно. К рекомендованному лечению в 2015 г. был добавлен перхлозон в дозе 400 мг., отменен через 4 мес. из-за плохой переносимости. Поддерживался ИПП 800,0 мл 1 раз в неделю. При этом практически постоянно сохранялось бактериовыделение (КУМ+++).

В 2017 г. госпитализирован в 3-е терапевтическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» для дообследования и лечения. Находился на стационарном лечении с 20 ноября 2017 г. по 29 июля 2019 г. На момент поступления был установлен диагноз цирротический туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+; ШЛУ МБТ (дефиниции до 2022 г.). Хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелое течение с частыми обострениями. Хронический гепатит С неустановленной активности.

При поступлении предъявлял жалобы на кашель с серозной мокротой, одышку при нагрузке. При аускультации выслушивалось ослабленное дыхание, множественные сухие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 76 в минуту, АД 110/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, безболезненная. Симптом поколачивания отрицательный. Нервно-психический статус без патологических особенностей.

При КТ ОГК от ноября 2017 г. – состояние после оперативного вмешательства (8-ми реберная торакопластика справа, резекция С1-2,4 левого легкого. Правое легкое уменьшено в объеме, грубая перестройка легочного рисунка по всем его сегментам, фиброзные тяжи, различной величины буллы, отдельные контурированные очаги. В S6 правого легкого и S6 левого легкого определяются сформированные системы бронхоэктазов, там же полости распада (справа – 17х19х21мм и 22х29х54 мм слева. (рис. 3).

В общем анализе крови – эритроциты 5,3 х 10^{12}/л, гемоглобин – 154г/л, тромбоциты 202х10^9/л, лейкоциты 9,4х10^9/л, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные 61%, эозинофилы 8%, лимфоциты 18%, СОЭ – 34 мм/ч. В биохимическом анализе крови – общий билирубин – 7,6 мкмоль/л, АЛТ – 22,7 Ед/л (N до 32), АСТ – 28,5 Ед/л (N до 31), ЩФ – 31Ед/л (N до 128), ГГТП–79,4 Ед/л (N 7-32), СРБ –1мг/л (N до 3), общий белок – 85,9 г/л (N 66 – 87), креатинин – 84 мкмоль/л (N – 53-115), глюкоза – 4,4 ммоль/л (N- 4,2-6,4). ЭКГ – ритм синусовый. ЧСС – 70 уд в минуту. Нормальное положение ЭОС. Признаки перегрузки правого предсердия. ФВД – ЖЕЛ – 62,4%, ОФВ$_1$ – 29,0%, МСВ$_{25}$ – 11,4%, МСВ$_{50}$ – 8,4%, МСВ$_{75}$ – 6,8%. Резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу. Резкая распространенная бронхиальная обструкция. ЖЕЛ умеренно снижена. Исследование мокроты на МБТ: люминесцентная микроскопия – 100 КУМ в поле зрения, посев + (ВАСТЕК), посев на плотные питательные среды +++. Чувствительность МБТ сохранена к моксифлоксацину, линезолиду.

Пациенту был назначен режим химиотерапии в объеме – линезолид 600 мг., бедаквилин 400 мг/200 мг. по схеме, моксифлоксацин 400 мг., теризидон 750 мг. Назначена ингаляционная терапия (небулайзер) – беродуал. Гепатопротекторная терапия – эссенциале форте Н 900 мг., урсодез 1500 мг. Кардиопротекторная терапия – предуктал 70 мг., бисопролол 2,5 мг. Продолжилось поддержание ИПП (начат в 2008 г.).

Несмотря на проводимое интенсивное лечение, туберкулезный процесс оставался активным. Массивность бактериовыделения несколько уменьшилась, посевы мокроты оставались положительными. Рентгенологическая динамика была положительная.

В связи с малой эффективностью лечения пациенту было предложено участие в клиническом исследовании нового режима химиотерапии для больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. С 22.01.2019 г. по

23.07.2019 г. пациент участвовал в клиническом исследовании по протоколу NC- 007(B — Pa — L), принимал Бедаквилин (400 мг. в сутки в течение 2-х недель, а затем по 200 мг. три раза в неделю в течение оставшейся части периода 24-х недель), Претоманид 200 мг. в сутки в течение 26 недель), Линезолид (доза неизвестна – 600 мг/900 мг. или 1200 мг). Кроме того, была назначена патогенетическая и симптоматическая терапия (эссенциале форте Н 900 мг, мильгамма композитум (бенфотиамин 100 мг + пиридоксин100 мг), урсодез 1500 мг).

В результате применения нового режима химиотерапии уже через 1 месяц от его начала при микроскопии мокроты КУМ не выявлялись, посев на жидкую среду был положительным, обнаруживались ДНК МБТ. Такая же картина наблюдалась и через 2 месяца лечения. Через 3 месяца лечения был получен положительный посев и выявлена дополнительная устойчивость МБТ к бедаквилину. Начиная с 4-го месяца и далее, до окончания курса (6 месяцев), все результаты бактериологического исследования были отрицательными. Переносимость терапии была удовлетворительная. Жалоб пациент не предъявлял.

В общем анализе крови на момент окончания клинического исследования – гемоглобин 146г/л, эритроциты – 4,4 х 10^{12}/л, лейкоциты 5,9 х 10^{9}/л, тромбоциты 165 х 10^{9}/л, эозинофилы 9,9%, лимфоциты 22%, СОЭ – 3 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 15,7 мкмоль /л, АЛТ – 129 Ед/л, АСТ – 67 Ед/л, ЩФ – 38 Ед/л, ГГТП – 36,1 Ед/л, креатинин – 79,9 мкмоль/л, мочевина – 4,7 ммольль/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л, общий белок – 70 г/л, натрий – 129 ммоль/л, калий – 4,6 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 59 ударов в минуту. ЭОС S1, S2, S3. S-тип ЭКГ. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки перегрузки правого предсердия и, возможно, правого желудочка. Снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях. ФВД: ЖЕЛ — 62,4%, ОФВ1 – 31,0%, $МСВ_{25}$ – 13,0%, $МСВ_{50}$ – 8,5%, $МСВ_{75}$ – 8,2%. Резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу. Резко распространенная бронхиальная обструкция. ЖЕЛ умеренно снижена.

В виду значительной распространенности туберкулезного процесса, длительного неэффективного лечения на предыдущих этапах на врачебной комиссии ФГБНУ «ЦНИИТ» было принято решение продлить лечение после завершения 6-месячного курс лечения B-Pa-L. Пациенту назначен пиразинамид 1500 мг, циклосерин 750 мг, моксифлоксацин 400 мг, линезолид 600 мг на последующие 6 месяцев при поддержке ингаляционной, кардиотропной, метаболической, гепатопротекторной терапии и ИПП. На фоне лечения возник токсический нефрит. При исследовании мочи по Зимницкому отмечалась гипостенурия (максимальная относительная плотность мочи — 1007. Объем мочи более 4,0 л/сут., дневной диурез – 1,8 л. мочи, ночной диурез >2,5 л мочи).

Пациент проконсультирован урологом (назначен питьевой режим, диуретическое средство растительного происхождения, препарат, содержащий гесперидин+диосмин. Контроль мочи по Зимницкому). КТ ОГК от января 2020 г. (на момент окончания курса химиотерапии): состояние после 8-ми реберной торакопластики. Уменьшен объем верхней доли правого гемиторакса. Полисегментарно в обоих легких определяется фиброзная легочная трансформация, в структуре которой определяются множественные разнокалиберные полиморфные очаги, в части которых определяются включения кальцинации и деформированные цилиндрические, тракционные и мешотчатые бронхоэктазы. Деформация и обеднение легочного рисунка за счет панлобулярной и цетролобулярной эмфиземы с нарушением сосудистого русла преимущественно в нижних отделах легких. Множественные плевропульмональные сращения, в части которых в структуре определяются цилиндрические и тракционные бронхоэктазы и включения кальцинации. Корни легких деформированы, стенки утолщены и инфильтрированы. ВГЛУ и лимфатические узлы грудной стенки дифференцируются, не увеличены. Выпота в серозных полостях нет. Свежих очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не выявлено, каверн нет. Аорта и другие крупные сосуды грудной полости в норме. Тень сердца, его полостей и стенок не изменена, соответствует возрасту. Листок перикарда тонкий (рис. 4).

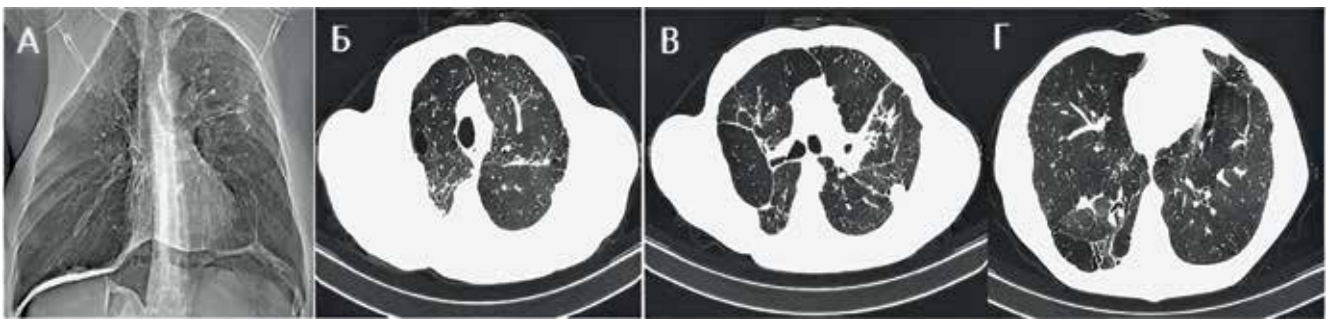


Рис. 4. *Пациент Л., январь 2020 г. А – Обзорная рентгенография ОГК; Б, В, Г – Аксиальные сканы КТ ОГК, легочное окно (описание в тексте)*

Fig. 4. *Patient L., January 2020. A) Plain chest X-ray; B, C, D) Axial chest CT scans, pulmonary window (described in the text)*

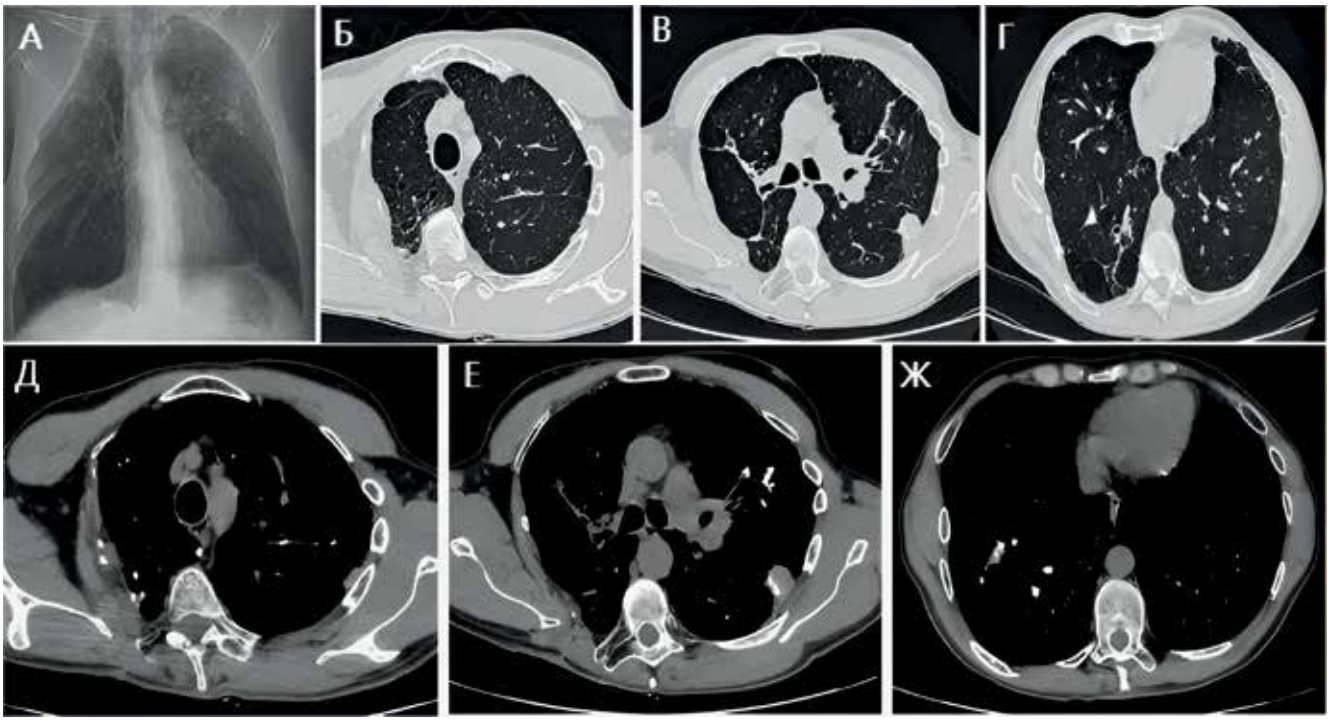


Рис. 5. *Пациент Л., февраль 2024 г. А – Обзорная рентгенография ОГК; Б, В, Г, Д, Е, Ж – Аксиальные сканы КТ ОГК, легочное окно (описание в тексте)*

Fig. 5. *Patient L., February 2024. A) Plain chest X-ray; B, C, D, E, F, G) Axial chest CT scans, pulmonary window (described in the text)*

Диагноз на момент окончания курса химиотерапии: цирротический туберкулез легких в фазе рассасывания инфильтрации, МБТ(-). ШЛУ МБТ (дефиниция 2022 г.). Состояние после 8-ми реберной торакопластики справа в 2008 г. Состояние после ВАТС комбинированной резекции левого легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, рецидивирующего лёгочного кровотечения от 05.02.2013 г. ХОБЛ тяжелое течение с частыми обострениями. Хронический вирусный гепатит С.

После отмены химиотерапии пациенту в ЦНИИТ продолжали поддерживать ИПП 800,0 мл. 1 раз в 2 недели (как патогенетическую терапию и в виду сложности его отмены – возникновение болей при распускании). Однако в связи с COVID-19 ограничениями и невозможностью длительное время посещать процедуры пневмоперитонеум был распущен.

Таким образом, непрерывный курс искусственного пневмоперитонеума составил 12 лет за исключением 24-недельного периода участия в клиническом исследовании по протоколу NC-007. От момента окончания курса химиотерапии и пневмоперитонеума пациент продолжает наблюдаться в ПТД по месту жительства и в ФГБНУ «ЦНИИТ». Пациенту регулярно проводится исследование мокроты, общего и биохимического анализа крови, а также компьютерная томография органов грудной клетки. При КТ ОГК от февраля 2024 г. – состояние после 8-ми реберной торакопластики справа, резекции левого легкого. Правая половина грудной клетки деформирована после торакопластики. С обеих сторон отмечаются участки грубого пневмофиброза, на фоне которых определяются множественные плотные разнокалиберные очаги, участки консолидации со множественными включениями кальция. Пневматизация легочной ткани неравномерная за счет множественных буллезно-эмфизематозных вздутий, больше справа. Просветы бронхов деформированы. Корни не расширены, тяжисты, деформированы за счет фиброзных и послеоперационных изменений, немного подтянуты кверху. Органы средостения не смещены. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены, качественно не изменены. Заключение: КТ – картина больших остаточных посттуберкулезных изменений в легких в виде грубых фиброзно-очаговых изменений с кальцинацией. На момент обследований данных за активный туберкулез не получено (рис. 5).

В мокроте (февраль 2024 г.) 3-кратно МБТ не выявлены. В результате пациенту установлен диагноз: клиническое излечение цирротического туберкулеза легких с исходом в большие остаточные изменения. Состояние после 8-ми реберной торакопластики справа в 2008 г. Состояние после ВАТС комбинированной резекции левого лёгкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, рецидивирующего лёгочного кровотечения от 2013 г. завершившихся 3 КББ, завершившегося 12-летнего ИПП. ХОБЛ тяжелое течение с частыми обострениями. Хронический вирусный гепатит С. Следует отметить, что на всем протяжении лечения в течение многих лет пациент демонстрировал очень высокую

приверженность к лечению. Родители и супруга пациента оказывали всестороннюю поддержку и всячески способствовали выздоровлению. Рекомендовано наблюдение в III группе диспансерного учета и санаторное лечение. Пациент устроился на работу. Ведет активный образ жизни.

Комментарий

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует длительное постоянное течение туберкулеза легких (с 2002 по 2019 гг.) у пациента, анализируется уникальный многолетний (с 2008 по 2019 гг.) комплексный подход к контролируемому лечению распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с амплификацией лекарственной устойчивости возбудителя до широкой, при наличии осложнений и тяжелой сопутствующей патологии.

В схемах лечения отражен исторический аспект изменений химиотерапии туберкулеза – появление новых препаратов и переход на краткосрочный режим. Несмотря на многолетнее малоэффективное лечение с непрекращающимся бактериовыделением, усилиями коллектива врачей удавалось справляться с прогрессированием туберкулеза и грозными осложнениями (кровотечения). Четко прослежено, что подавление популяции МБТ при туберкулезе в основном зависит от химиотерапии, ведь на протяжении 11 лет лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза не было возможности назначить полностью адекватную схему (только препараты с сохраненной чувствительностью к МБТ). Длительная (в течение 12 лет) коллапсотерапия, хирургическая коллапсотерапия в виде торакопластики, а затем наиболее оптимальные варианты установки эндобронхиальных клапанов и резекция участка легкого с эрозированным сосудом в каверне позволили сохранить жизнь пациента и дождаться появления новых схем противотуберкулезных препаратов, чему способствовала высокая приверженность пациента к лечению. Схема химиотерапии B-Pa-L продемонстрировала свою эффективность в таком сложном и тяжелом случае, приведя к излечению туберкулеза и возвращению пациента в активную социальную среду.

Финансирование. Часть работы проводилась при финансовой поддержке TB Alliance, который с 2015 по 2022 гг. финансировал проведение исследования с 6-месячной продолжительностью лечения по схеме B-Pa-L у пациентов с ШЛУ ТБ или МЛУ ТБ при непереносимости либо неэффективности лечения (исследование ZeNix).
Funding. Part of the work was carried out with the financial support of TB Alliance; from 2015 to 2022 it funded a 6-month study with the B-Pa-L regimen in XDR TB or MDR TB patients who were intolerant to treatment or developed treatment failure (the ZeNix 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. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Одинец В.С., Эргешов А.Э. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя //Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 21-27. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27
2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Ловачева О.В., Абрамченко А.В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, №2. – С. 8-12. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
3. Гайда А.И., Абрамченко А.В., Романова М.И., Тоичкина Т.В., Бурыхин В.С., Борисов С.Е., и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в российской федерации //Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т.100, № 12. – С. 44-53. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53
4. Голубчиков П.Н., Петренко Т.И., Щегерцов Д.Ю., Степанова Е.П., Правдина И. И., Першина И.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквилина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. –2023. – Т. 101, № 4. – С. 72-79. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79
5. Иванова Д.А., Титюхина, М.В. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 32-43.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S., Ergeshov A.E. Hepatotoxic reactions during treatment of newly diagnosed patients with pulmonary multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 21-27. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-21-27
2. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N., Lovacheva O.V., Abramchenko A.V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8-12. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
3. Gayda A.I., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Toichkina T.V., Burykhin V.S., Borisov S.E. et al. Justification of chemotherapy duration in patients with multiple and pre-extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 12, pp. 44-53. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53
4. Golubchikov P.N., Petrenko T.I., Schegertsov D.Yu., Stepanova E.P., Pravdina I.I., Pershina I.Yu. Immediate and postponed results of short-course chemotherapy regimens containing bedaquiline in tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 4, pp. 72-79. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79
5. Ivanova D.A., Tityukhina M.V. Drug-associated liver disorders in tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 1-2, pp. 32-43. (In Russ.)

6. Касаева Т.Ч., Белостоцкий А.В., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению // Туберкулез и болезни легких. –2015. – № 4. – С. 4-8.

7. Кильдюшева Е.И., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Мотус И.Я., Залетаева Г.Е. У Савельев А.В. Пневмоперитонеум в комплексном лечении распространенных форм деструктивного туберкулеза легких // Уральский медицинский журнал – 2013 – № 2. – С.69-75).

8. Комиссарова О.Г., Тихонов А.М., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю., Романов В.В., Эргешов А.Э. Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к *M. tuberculosis* //Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 4. – С. 83-90. https://doi.org/10.20333/25000136-2023-4-83-90

9. Ловачева О.В., Багиров М.А., Багдасарян Т.Р., Красникова Е.В., Шергина Е.А., Грицай И.Ю. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной пломбировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больной туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 60-66.

10. Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С., Перхин Д.В., Свешникова О.М., Преснова С.Э., Курочкина Н.П., Сотников А.С., Лещева Н.А., Васильева И.А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях // Туберкулез и болезни лёгких.– 2019.– Т. 97, № 7. – С.5-10. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10

11. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А., Ситникова С.В., Марьехина О.А. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза //Туберкулез и болезни легких. – 2015. № 9. – С. 47-53.

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. N 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 - 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н» URL.: https://www. minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/529/original/Приказ_№_127н_от_13.03.2019.pdf?1612443232 [Дата обращения 01.1.2024].

13. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Осипов Н.Н., Кудлай Д.А. Эффективность применения бедаквилина в Российской Федерации: метаанализ с использованием модели со случайными эффектами // Туберкулез и болезни легких. – 2023. –Т.101, № 3. – С. 52-61. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-52-61

14. Яблонский П.К., Васильев И.В., Соколович Е.Г. Роль хирургии в диагностике и лечении туберкулеза легких // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2016. – № 3. – С. 64–70. https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.306

15. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 [Accessed 22.08 2024].

16. Horter S., Stringer B., Greig J., Amangeldiev A., Tillashaikhov M.N., Parpieva N., Tigay Z., du Cros P. Where there is hope: a qualitative study examining patients' adherence to multi-drug resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan // BMC Infect Dis. –2016. – № 16. – P. 362. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1723-8. 16

17. Shringarpure K., Gurumurthy M., Sagili K.D., Taylor M., Garner P., Tonsing J., Rao R., Sachdeva K.S. Patient adherence to tuberculosis treatment in the Indian subcontinent: systematic review and meta-synthesis of qualitative research BMJ Open // 2023. – Vol.13, № 5. – P. e063926. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063926. 17

6. Kasaeva T.Ch., Belostotskiy A.V., Kuzmina N.V., Nelidova N.V. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 4-8. (In Russ.)

7. Kildyusheva E.I., Skornyakov S.N., Medvinsky I.D., Motus I.D., Zaletayeva G.E., Savelyev A.V. Pneumoperitoneum in the comprehensive treatment of disseminated destructive pulmonary tuberculosis. *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 2, pp. 69-75. (In Russ.)

8. Komissarova O.G., Tikhonov A.M., Shorokhova V.A., Abdullaev R.Yu., Romanov V.V., Ergeshov A.E. Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Siberian Medical Review*, 2023, no. 4, pp. 83-90. (In Russ.) https://doi.org/10.20333/25000136-2023-4-83-90

9. Lovacheva O.V., Bagirov M.A., Bagdasaryan T.R., Krasnikova E.V., Shergina E.A., Gritsay I.Yu. Use of endobronchial valves and extrapleural plombage for treatment of bilateral massive cavities in a female patient with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 9, pp. 60-66. (In Russ.)

10. Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lesheva N.A., Vasilyeva I.A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*,2019, vol. 97, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10

11. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V., Maryekhina O.A. Drug-induced liver lesions and their management in the clinical picture of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 9, pp. 47-53. (In Russ.)

12. Edict no. 127N by the Russian Ministry of Health as of March 13, 2019 On Approval of the Procedure of Dispensary Follow-up over Tuberculosis Patients, Those Exposed to Tuberculosis Infection, and Persons Suspected to Have Tuberculosis and Cured of Tuberculosis and the Recognition of Clauses 16-17 of the Procedure of Medical Care for Tuberculosis Patients, Approved by Edict no. 932n of the Russian Ministry of Health as of November 15, 2012, as no longer valid. (In Russ.) Available: https://www.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/529/original/Приказ_№_127н_от_13.03.2019.pdf?1612443232 Accessed January 01, 2024

13. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Osipov N.N., Kudlay D.A. Bedaquiline efficacy in the Russian Federation: meta-analysis with a random effects model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 3 pp. 52-61. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-52-61

14. Yablonskiy P.K., Vasiliev I.V., Sokolovich E.G. The role of surgery in diagnostics and treatment of pulmonary tuberculosis (review of literature). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*, 2016, no. 3, pp. 64-70. (In Russ.) https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2016.306

15. Global tuberculosis report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023 Accessed August 08, 2024

16. Horter S., Stringer B., Greig J., Amangeldiev A., Tillashaikhov M.N., Parpieva N., Tigay Z., du Cros P. Where there is hope: a qualitative study examining patients' adherence to multi-drug resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Infect. Dis.*, 2016, no. 16, pp. 362. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1723-8. 16

17. Shringarpure K., Gurumurthy M., Sagili K.D., Taylor M., Garner P., Tonsing J., Rao R., Sachdeva K.S. Patient adherence to tuberculosis treatment in the Indian subcontinent: systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *BMJ Open*, 2023, vol. 13, no. 5, pp. e063926. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063926. 17

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-27

Комиссарова Оксана Геннадьевна
Д. м. н., заместитель директора по научной и лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru
http://orcid.org/0000-0003-4427-3804

Тихонов Алексей Михайлович
К. м. н., заместитель главного врача
E-mail: alexft@bk.ru
https://orcid.org/0000-0001-8603-6802

Шорохова Виолетта Андреевна
К. м. н., научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
E-mail: shelakova.07@inbox.ru
http://orcid.org/0000-0002-7143-3204

Черных Наталья Александровна
К. м. н., заведующая 3 терапевтическим отделением
E-mail: natadok@inbox.ru

Абдуллаев Ризван Юсифович
Д. м. н., профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии
E-mail: rizvan0403@yandex.ru
http://orcid.org/0000-0002-9105-9264

Романов Владимир Викторович
Д. м. н., профессор, заведующий отделом фтизиатрии
E-mail: Romanov-vladimir-vik@yandex.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 681-11-66

Ловачева Ольга Викторовна
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-3091-4677

Поступила 23.07.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-27

Oksana G. Komissarova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Professor of Phthisiology Department, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru
http://orcid.org/0000-0003-4427-3804

Aleksey M. Tikhonov
Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician
Email: alexft@bk.ru
https://orcid.org/0000-0001-8603-6802

Violetta A. Shorokhova
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Department of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry
Email: shelakova.07@inbox.ru
http://orcid.org/0000-0002-7143-3204

Natalia A. Chernykh
Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department no. 3
Email: natadok@inbox.ru

Rizvan Yu. Abdullaev
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry
Email: rizvan0403@yandex.ru
http://orcid.org/0000-0002-9105-9264

Vladimir V. Romanov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology Department
Email: Romanov-vladimir-vik@yandex.ru

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-3091-4677

Submitted as of 23.07.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 102, № 6, 2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-008.41
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126

Современный взгляд на патофизиологию кашля

А.В. БУДНЕВСКИЙ[1], С.Н. АВДЕЕВ[2], Е.С. ОВСЯННИКОВ[1], С.Н. ФЕЙГЕЛЬМАН[1]

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

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

РЕЗЮМЕ

Кашель обеспечивает очищение верхних дыхательных путей от инородных частиц, слизи, микроорганизмов, поэтому врачу любой специальности необходимо знать особенности физиологии данного безусловного рефлекса для лучшего понимания его природы. В обзоре представлено 43 литературных источника. Анализируются виды, частота, распространенность хронического кашля, афферентное и эфферентное звенья кашлевого рефлекса, центральная регуляция и участие медиаторов воспаления.

Ключевые слова: кашель, патофизиология кашля, гиперчувствительность кашлевого рефлекса, хронический кашель.

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Современный взгляд на патофизиологию кашля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 118–126. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126

A Modern View of Cough Pathophysiology

A.V. BUDNEVSKIY[1], S.N. AVDEEV[2], E.S. OVSYANNIKOV[1], S.N. FEYGELMAN[1]

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

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

ABSTRACT

Cough ensures cleansing of the upper respiratory tract from foreign particles, mucus, and microorganisms, so a health care professional specializing in any field needs to know the physiology of this unconditional reflex for a better understanding of its nature. 43 publications are presented in the review. It analyzes types, frequency, prevalence of chronic cough, afferent and efferent links of the cough reflex, central regulation, and involvement of inflammatory mediators.

Key words: cough, pathophysiology of cough, hypersensitivity of the cough reflex, chronic cough.

For citation: Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N. A modern view of cough pathophysiology. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 6, pp. 118–126. (In Russ.) http:// doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-118-126

Для корреспонденции:
Фейгельман Софья Николаевна
E-mail: s.feygelman@gmail.com

Correspondence:
Sophya N. Feygelman
Email: s.feygelman@gmail.com

Введение

Кашель – это защитный безусловный рефлекс, способствующий очищению дыхательных путей от патологического секрета и чужеродных веществ. Он является одной из самых распространенных жалоб пациентов, заставляющих обратиться к врачу [4]. Некоторые больные не воспринимают кашель как симптом заболевания, поэтому не обращаются к врачу своевременно, что приводит к поздней диагностике заболеваний, ухудшению прогноза и развитию осложнений [14].

Систематическая оценка и анализ опубликованных исследований кашля у взрослых показали, что распространенность данного симптома во всем мире составляет 9,6% (кашель более 3 месяцев у 7,9%). В Европе (12,7%) и Америке (11%) встречаемость хронического кашля несколько выше, чем в Азии (4,4%) и Африке (2,3%) [39]. В Европе распространенность хронического кашля также отличается в зависимости от региона. Этнические или генетические особенности не являются основной причиной данных различий. Однако такие внешние факторы, как урбанизация и особенности образа жизни могут частично объяснить региональные различия в распространенности хронического кашля [29, 39]. Распространенность кашля зависит не только от экзогенных причин, но и от возраста

и пола. Чувствительность кашлевых рецепторов повышается в детстве и пубертатном периоде, снижается – в пожилом возрасте. При этом она более выражена у женщин, чем у мужчин. В исследовании Ebihara S. и соавт., в котором приняли участие 14 молодых и 12 пожилых некурящих женщин, было выявлено, что достоверных различий в пороге кашлевого рефлекса в тесте с лимонной кислотой между молодыми и пожилыми испытуемыми не было. Однако позывы к кашлю были значительно менее выражены у пожилых лиц в сравнении с молодыми [21].

Афферентное звено кашлевого рефлекса

Кашель возникает из-за воздействия раздражителей на сенсорные нервные волокна, которые берут начало от двух вагально-сенсорных ганглиев (яремного и нодозного ганглия), иннервируют глотку, гортань, трахею и бронхи. Эти вагально-сенсорные нервные волокна отличаются друг от друга по своим анатомическим, эмбриональным, химическим, механическим и физиологическим свойствам. Их нервные окончания, так называемые кашлевые рецепторы, которые расположены повсеместно в эпителии дыхательных путей, глотки, гортани, трахеи и бронхов, активируются механическими и химическими стимулами, а также высвобождающимися медиаторами воспаления (брадикинин, простагландины и др.). Стимул достигает ствола мозга по Aδ и C волокнам блуждающего нерва [9].

Кашлевые рецепторы можно разделить на три группы по их электрофизиологической конфигурации: волокна Aδ (A-дельта) типа «быстро адаптирующиеся (RAR - rapid-adapting mechanoreceptors) механорецепторы» и «медленно адаптирующиеся (SAR- slow-adapting mechanoreceptors) механорецепторы» и C-волокна. Тела механочувствительных нейронов находятся в нодозном ганглии, а C-волокона – в яремном ганглии [41, 43].

«Быстро адаптирующиеся механорецепторы» или RAR миелинизированы и проводят потенциалы действия со скоростью 14–23 м/с. Несмотря на то, что RAR распространены на протяжении всего респираторного тракта, они наиболее представлены в крупных дыхательных путях, где быстро реагируют на механические раздражители, такие как легкое прикосновение и гиперинфляция/дефляция легких. Считается, что RAR в основном имеют нодозное происхождение. Первоначально считалось, что они непосредственно активируются химическими стимулами, такими как капсаицин и брадикинин, хотя данные стимулы могут косвенно активировать эти волокна в результате бронхоконстрикции и гиперкринии. RAR обеспечивают защитный кашлевой рефлекс даже под воздействием анестезии, так как у них очень высокая чувствительность к механическим раздражителям [8].

«Медленно адаптирующиеся механорецепторы» или SAR также являются быстропроводящими волокнами нодозного происхождения, чувствительными к механической стимуляции. Тем не менее, они менее чувствительны, чем RAR к потоку вдыхаемого воздуха в покое. Также они играют важную роль в рефлексе Геринга-Брейера. Считается, что SAR участвуют напрямую в кашлевой реакции [8].

C-волокна составляют большую часть блуждающего нерва, иннервирующего дыхательные пути. Они отличаются от волокон типа Aδ своей нечувствительностью к механической стимуляции. Однако их активация может происходить при вдыхании аллергенов, брадикинина, капсаицина, химических раздражителей, гипертонического солевого раствора, озона, провоспалительных медиаторов, сухого холодного воздуха и сигаретного дыма. C-волокна отвечают за возникновение царапающего, раздражающего, медленно нарастающего кашля («ощущение позыва к кашлю»). Строгого функционального различия между Aδ и C-волокнами не существует, кроме того, в недавно проведенных исследованиях имеются данные о их взаимодействии между собой [9, 14].

Центральная регуляция кашля

Через волокна Aδ и C блуждающего нерва кашлевой стимул достигает ствола мозга, главным образом, ядро одиночного пути. Под влиянием и при модуляции центрального пейсмекера, представляющего собой скопление инспираторных и экспираторных нейронов, расположенных в вентролатеральной области продолговатого мозга, кашель вызывается рефлекторно через моторные нейроны [9, 11]. Помимо сенсорных, моторных и когнитивных центров коры головного мозга, в формировании кашля участвуют и подкорковые области, такие как островок и передняя поясная извилина. Влияние этих областей мозга, например, коры головного мозга, можно наблюдать в случае произвольного кашля или его подавления, а также при отсутствии кашля во время общей анестезии [16, 22, 30].

Дискриминационный элемент коркового контроля над кашлем дает пациенту возможность оценки кашлевого раздражителя, а именно его интенсивность. Аффективный элемент оценивает результат кашлевой реакции (например, «как я себя чувствую?») и, таким образом, может способствовать подавлению или усилению моторного компонента кашля. Когнитивное осознание раздражителя может вызывать позывы к кашлю (например, «голод вызывает аппетит»). Несмотря на возникновение данных сенсорных переживаний, которые можно охарактеризовать как премоторная фаза кашля, не все позывы сопровождаются появлением кашля. Более того, не все прямые раздражения кашлевых рецепторов способствуют переходу кашлевых позывов в настоящий кашель, что связано с подавляющим воздействием коры больших полушарий. Mazzone S.B. и соавт. в своем исследовании выявили ак-

тивацию корковых и подкорковых областей во время индуцированных капсаицином позывов к кашлю при магнитно-резонансной томографии головного мозга. Причем зоны активации отличались у здоровых лиц и пациентов с хроническим кашлем, а порог кашля, индуцированного капсаицином у женщин, был значимо ниже, чем у мужчин. Воздействие капсаицина вызывало активацию многих зон головного мозга, в том числе в соматосенсорной, премоторной, префронтальной, лимбической и мозжечковой областях. Повышенная активность билатерально распределялась в первичной сенсорной коре и распространялась на первичную моторную кору (S1/M1), верхние височные извилины (область Бродмана (BA) 22, 42 и 38), орбитофронтальную кору (BA 11), переднюю часть средней поясной коры (BA 24/32), нижнюю (BA 47) и среднюю (BA 10 справа и BA 9 слева) лобные извилины, островок (BA 13) и мозжечок. Односторонние активации были ограничены правой нижней теменной долей (BA 40). Была выявлена умеренная корреляция между императивными позывами к кашлю и изменениями сигналов в левой средней лобной извилине и левом полушарии мозжечка. Все другие области мозга, в которых наблюдалась активация, вызванная капсаицином, плохо коррелировали с позывами испытуемого [34].

Эфферентное звено кашлевого рефлекса

Основной функцией кашля является привлечение высокоскоростного воздушного потока для очистки дыхательных путей. Поток воздуха при кашле создается за счет сокращения экспираторных мышц при закрытой голосовой щели, что создает высокое положительное давление в подсвязочном пространстве. Кашлевой акт начинается с глубокого вдоха (инспираторная фаза), за которым следует полное закрытие голосовой щели, что позволяет значительно повысить давление в подсвязочном пространстве (компрессионная фаза). Далее следует быстрое открытие голосовой щели (экспираторная фаза), через которую под давлением с высокой скоростью выходит воздух, захватывающий с собой инородные тела, пыль, слизь и т.д. [2, 31].

Приступы изгнания, возникающие после однократного вдоха, также включаются в определение кашля. Начало кашля сопровождается сильным вдохом, за которым следуют множественные выбросы во время уменьшения объема выдоха. Экспульсивное событие, возникающее после первоначальной кашлевой экспираторной последовательности, характеризуется повторным закрытием голосовой щели, компрессионной фазой такой же продолжительности, за которой следует быстрое открытие голосовой щели, и фазой пикового экспираторного потока воздуха, который обычно меньше, чем начальный эпизод, однако он повторно ускоряет экспираторный поток воздуха. Паттерн множественных экспульсивных явлений за один вдох был назван повторным ускорением кашля. Увеличение интенсивности кашлевого стимула вызывает увеличение числа повторных кашлевых ускорений на одном вдохе [31].

Преимущество экспульсивных событий с повторным ускорением кашля после вдоха заключается в повторяющихся сдвигающих усилиях, воздействующих на дыхательные пути. Начальная фаза ускорения потока воздуха на выдохе при кашле создает силы сдвига, смещающие материал со стенок бронхов. Повторные приступы изгнания способствуют движению частиц к выходу из дыхательных путей. Временное повторное закрытие голосовой щели позволяет подсвязочному давлению снова увеличиваться, тем самым создавая новые силы сдвига при повторном открытии голосовой щели. Этот механизм поддерживает движение материала к отверстию дыхательных путей без прерывания фазы вдоха, избегая повторного прикрепления материала к стенке дыхательных путей и поддерживая необходимый диаметр просвета. Следовательно, измерение ускорения объема выдыхаемого воздуха и его пиковой скорости при кашле может использоваться для оценки эффективности и силы кашля, так как скорость воздушного потока прямо пропорциональна сдвигающей силе, смещающей материал со стенок респираторного тракта [31].

Роль ионных каналов переходных рецепторных потенциалов, N-метил-D-аспартата и рецепторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в кашлевых рефлексах

TRP-каналы (TRP – Transient receptor potential, транзиторный рецепторный потенциальный канал), а именно TRPV (ваниллоидные) и TRPA (анкириновые), являются неотъемлемой частью защитных механизмов дыхательных путей при воспалении. Однако они же участвуют в возникновении бронхоспазма, кашля, гиперреактивности кашлевых рецепторов, лейкоцитарной инфильтрации, а также гиперпродукции слизи и цитокинов [3]. Снижение возбудимости сенсорных нервных волокон у пациентов с хроническим кашлем, ингибирование взаимодействия между сенсорными нервными волокнами, опосредующими кашель, и нейронами на центральном уровне, а также модуляция кашлевых рецепторов путем блокирования TRPV1, TRPA1 и N-метил-D-аспартата (NMDA) и/или стимуляции ГАМК-рецепторов являются потенциальными фармакологическими мишенями для новых стратегий лечения хронического кашля.

Ионные каналы TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8, экспрессируются на клеточных мембранах нервных волокон и нейронов. Активация рецепторов TRPV1 и TRPA1 приводит к повышению возбудимости вагально-сенсорных нервных волокон с запуском кашлевого рефлекса. Противокашлевое действие ментола предполагает сти-

муляцию TRPM8-рецепторов, которые подавляют кашлевой рефлекс [7, 8].

Аллергический, вирусный и бактериальный риносинусит могут вызывать кашель, хотя нос и пазухи не иннервируются афферентными волокнами блуждающего нерва. Классический предполагаемый патомеханизм – стекание слизи в глотку и гортань (синдром постназального затека) с активацией имеющихся там кашлевых рецепторов. Предпочтительная на сегодняшний день гипотеза – это активация сенсорных нервных волокон тройничного нерва слизистой оболочки носа и пазух, которые влияют на порог центрального кашлевого рефлекса. Тригеминальные сенсорные нервные волокна могут как усиливать, так и облегчать кашель. Интраназально применяемые ментол, эвкалипт и камфора оказывают успокаивающее действие на ионные каналы TRPM8 (меластатиновые), которые могут активироваться переходным рецепторным потенциалом [36]. Глотка имеет вагальную и афферентную иннервацию через глоссофарингеальный и тройничный нервы [38]. Воспалительные процессы с высвобождением медиаторов приводят не только к повышению возбудимости нейронов и активации сенсорных нервных волокон, но и к их фенотипическим различиям из-за измененной экспрессии генов, связанной с пластичностью нейронов [27].

N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы – это катионные каналы на клеточной мембране нервных клеток, активируемые глутаматом. Dicpinigaitis P.V. и соавт. в своем исследовании выявили, что блокатор NMDA-рецепторов мемантин значительно снижает кашлевую чувствительность к капсаицину у здоровых лиц. Однако у пациентов с ОРВИ чувствительность к капсаицину была заметно повышена, и ингибирование чувствительности кашлевого рефлекса мемантином по сравнению с плацебо не достигало статистической значимости. Этими же авторами сравнивалась степень противокашлевого эффекта мемантина, декстраметорфана и кодеина у морских свинок. Мемантин и кодеин были сопоставимы по эффективности и силе действия, но оба превосходили декстрометорфан по чувствительности кашлевого рефлекса после ингаляций лимонной кислоты [17].

ГАМК является важным нейромедиатором, при этом сама ГАМК и ГАМК-рецепторы широко распространены в ЦНС и периферической нервной системе. Dicpinigaitis P.V. и соавт. оценивали эффективность баклофена, агониста ГАМК-рецепторов, в отношении купирования кашля, вызванного ингибиторами АПФ. Так, четырехнедельный курс перорального приема баклофена в низкой дозе оказывал выраженный противокашлевой эффект [19]. Также, 14-дневный курс перорального приема баклофена (10 мг три раза в день) подавил капсаицининдуцированный кашель, при этом эффект сохранялся в течение двух недель [18].

Роль медиаторов воспаления в кашлевом рефлексе

Воспалительные медиаторы, такие как тахикинины, брадикинин и простагландины, которые часто вырабатываются при вирусных или бактериальных инфекциях слизистой оболочки дыхательных путей, могут повышать возбудимость сенсорных волокон блуждающего нерва через различные механизмы. Вышеуказанные медиаторы также могут оказывать прямое сенсибилизирующее действие на кашлевые рецепторы дыхательных путей, инициировать и усиливать кашель [7].

Брадикинин, влияющий на проницаемость сосудистой стенки и развитие болевых ощущений, играет ключевую роль в развитии кашля, в особенности при инфекционном воспалении верхних дыхательных путей. Он оказывает прямое воздействие на С-волокна через В2-рецепторы, а также усиливает выработку гистамина, простагландина Е2, тромбоксана А2 и лейкотриенов С4 и D4. Лейкотриены, в отличие от гистамина, действуют на крупные бронхи и TRP-рецепторы, обеспечивая их фосфорилирование, что способствует снижению порога чувствительности кашлевого рефлекса. Гистамин воздействует на С-волокна, но мелких бронхов, более того, он является бронхоконстриктором. Особую роль в возникновении кашля из 4 видов гистаминовых рецепторов играют Н1-рецепторы, преимущественно расположенные в эндотелии и гладких мышцах бронхов [10].

Опиаты также играют существенную роль в подавлении кашля и используются для его лечения с древнейших времен. Они действуют через 4 группы опиоидных рецепторов – мю, дельта, каппа и ноцицепторы. В кашлевом центре отмечается достаточно высокая концентрация опиатных рецепторов, и при их активации возникает кашель или болевой синдром, сопровождающий кашель. Причем модуляция данных рецепторов является физиологичной, так как в организме постоянно происходит выработка и поддержание определенного уровня опиатных пептидов и рецепторов к ним, оказывающих регулирующее влияние на болевые ощущения и ряд других процессов. К сожалению, экзогенное введение опиоидов ограничивается серьезными побочными реакциями, такими как зависимость, привыкание, угнетение дыхания и др. [35].

Lee S.P. и соавт. в своем исследовании сравнили эффективность и безопасность кодеина и леводропропизина у взрослых пациентов с хроническим кашлем. По данным шкал ВАШ, CSS (Cough Severity Score) и LCQ (Leicester Cough Questionnaire) эффект от лечения кодеином после 2-х недельного курса оказались более выраженным, чем при терапии леводропропизином. Разрешение кашлевого синдрома наступало раньше в группе, принимавшей кодеин. Средняя разница в купировании кашля между двумя группами лечения составила 4 дня. У пациентов с синдромом кашля верхних

дыхательных путей кодеин значительно уменьшал тяжесть кашля и улучшал качество жизни. У пациентов с бронхиальной астмой статистически значимого улучшения качества жизни не наблюдалось. Кроме того, кодеин значительно улучшал общие показатели LCQ и физической области LCQ у пациентов с идиопатическим кашлем. Однако побочные эффекты при терапии кодеином встречались гораздо чаще (44,4%), чем при лечении леводропропизином (14,0%). Из 20 пациентов с побочными эффектами, связанными с кодеином, 4 прекратили лечение. Наиболее частыми нежелательными реакциями были сонливость (15,6%), головная боль (11,1%), желудочно-кишечные нарушения, в частности, запор (11,1%) и диспепсия (11,1%) [32].

Гиперчувствительность кашлевого рефлекса

Повышение чувствительности кашлевых рецепторов в периферических афферентах при воспалительных процессах и/или изменение в центральной нервной системе может привести к гиперчувствительности кашлевого рефлекса. При центральной гиперчувствительности основную роль играют нейронные изменения, так называемая пластичность кашлевого рефлекса, о точных механизмах молекулярной патофизиологии которой известно мало. В возникновении гиперчувствительности кашлевого рефлекса предполагается участие нейронных TRP-каналов (TRPV1 и TRPA1) и АТФ-триггерных P2-пуриновых рецепторов P2X3 (P2x-purine receptors). Было продемонстрировано увеличение экспрессии TRPV1 в нервных волокнах у пациентов с хроническим кашлем, TRPV1 и TRPA1 в нейронах после вирусной инфекции, а также противокашлевое действие антагонистов рецепторов P2X3 (например, MK 7264. Gefapixant). Нейрональные изменения могут происходить на разных уровнях дуги кашлевого рефлекса: периферические афференты (TRPV1, TRPV4, TRPA1 и P2X3), ганглии, подкорковые и/или корковые структуры (опиоидные рецепторы, гистаминовые рецепторы 1, ГАМК или NMDA рецепторы). Однако новые фармакологические вещества, блокирующие TRPV1 и TRPA1, кроме P2X3, не оказывают клинически значимого противокашлевого действия [12, 13]. Результаты клинических исследований подтверждают предположение о гиперчувствительности нейронов кашлевого рефлекса, поскольку все эффективные противокашлевые препараты, такие как опиоиды, габапентин, прегабалин и антагонисты рецепторов P2X3, обладают нейромодулирующими свойствами [6, 20, 40]. Сегодня гиперчувствительность кашлевого рефлекса клинически рассматривается как причина хронического идиопатического или рефрактерного кашля при таких заболеваниях, как бронхоэктазы, ГЭРБ, риносинусит, ХОБЛ, бронхиальная астма, эозинофильный бронхит и легочный фиброз [1, 23].

В клинических исследованиях, проведенных у пациентов с хроническим кашлем, причина кашля оставалась неясной до 46% случаев, несмотря на выполнение всех диагностических мероприятий [24].

Пациенты с высокой чувствительностью кашлевого рефлекса часто предъявляют жалобы на кашель при вдыхании дыма, холодного и/или сухого воздуха, запаха духов или при телефонном разговоре и длительной речи (например, у учителей). Чувствительность кашлевого рефлекса повышается при большинстве респираторных и некоторых не респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем. Она может снизиться самопроизвольно через 14 дней в случае ОРВИ, после прекращения приема ингибиторов АПФ или при достижении контроля над бронхиальной астмой, уменьшении воспаления верхних дыхательных путей или лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Кашель с постоянно повышенной чувствительностью кашлевого рефлекса называется хроническим рефрактерным или хроническим идиопатическим кашлем (ХРК, ХИК) [26].

До конца неизвестно, почему лишь небольшая часть пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом, бронхиальной астмой, синуситом страдает хроническим кашлем. Возможной гипотезой для объяснения является то, что у этих больных изначально повышена периферическая и/или центральная чувствительность кашлевого рефлекса. В дальнейшем кашель уже вызывается низкопороговыми термическими, химическими или механическими раздражителями. Например, данные пациенты кашляют из-за физиологических эпизодов рефлюкса или незначительного загрязнения воздуха. В провокационном тесте с капсаицином кашель вызывался при вдыхании концентрации 1-10 мкмоль/мл препарата, в то время как здоровые лица переносят концентрацию до 500 мкмоль/мл [28].

Если терапия основного заболевания устраняет другие симптомы заболеваний верхних дыхательных путей, бронхиальной астмы, ГЭРБ, но кашель сохраняется, данное явление называется хроническим рефрактерным кашлем (ХРК). Хронический рефрактерный кашель, вызванный двумя или более заболеваниями (например, хроническим синуситом и ГЭРБ), может длительно сохраняться несмотря на то, что данные заболевания были своевременно диагностированы и лечились соответствующим образом. Если причина хронического кашля не была выявлена, несмотря на выполнение алгоритма диагностики, то речь идет о хроническом идиопатическом кашле (ХИК) вследствие повышения чувствительности кашлевого рефлекса.

Большинство пациентов с ХРК и ХИК – женщины (чаще после менопаузы), соотношение женщин и мужчин 2:1. Пациенты с ХИК имеют большую медианную продолжительность кашля (72 месяца против 24 месяцев), чаще сообщают об инфекции верхних дыхательных путей в качестве первоначального триггера кашля (48% против 24%) и имеют значительно более низкий кашлевой порог в ответ

на капсаицин (логарифм концентрации капсаицина, необходимой для того, чтобы вызвать пять или более приступов кашля – 0,009 против 0,592) [25]. Macedo P. и соавт. в своем исследовании сравнивали продолжительность кашля, уровень FeNO (фракция оксида азота) в выдыхаемом воздухе, чувствительность к капсаицину, а также биопсийные материалы бронхов у 2-х групп пациентов: с хроническим объяснимым и хроническим идиопатическим кашлем. Они выявили, что пациенты с ХИК имели большую продолжительность кашля, более низкий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и более высокую чувствительность к капсаицину. При гистологическом исследовании биопсийного материала было выявлено, что у пациентов с ХИК базальная мембрана была утолщена в большей степени, чем у пациентов с объяснимым кашлем. Однако в обеих группах во всех 100 исследованных биоптатах отмечалось увеличение толщины базальной мембраны, гиперплазия бокаловидных клеток, гипертрофия подслизистых желез с разной степенью нейтрофильной, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Авторы предположили, что данный феномен происходит в результате травмирования слизистой оболочки дыхательных путей вследствие хронического кашля, вызывая фиброз их стенок, острое или хроническое воспаление. Также имелась обратная зависимость между степенью нейтрофильного воспаления в биоптате и продолжительностью кашля [33].

ХИК и ХРК, вызванные афферентной гиперчувствительностью кашлевого рефлекса, можно рассматривать как нейропатию кашлевого рефлекса, сравнимую с нейропатией болевого рефлекса [15]. Нейропатия может быть вызвана воспалением, инфекцией или аллергией, чаще верхних дыхательных путей, особенно гортани [42].

Ryan N.M. и соавт. описали 2 клинических случая, в которых хронический идиопатический кашель был связан с нейропатией нерва Арнольда (ушная ветвь блуждающего нерва). В обоих случаях кашель был вызван механической стимуляцией наружного слухового прохода и сопровождался другими нейропатическими проявлениями, такими как першение в горле (парестезия гортани) и кашель, вызванный воздействием некашлевых триггеров, таких как холодный воздух и прием пищи (так называемая аллотуссия). Эти признаки указывают на нейропатическое происхождение кашля. Причем лечение габапентином значительно уменьшало выраженность кашлевого синдрома. Описанные наблюдения подтвердили появившуюся концепцию о том, что сенсорная нейропатия блуждающего нерва может лежать в основе многих случаев ХРК или ХИК [37].

Заключение

Основной функцией кашля является удаление инородных частиц и слизи из дыхательных путей. Если кашель в полной мере выполняет данную функцию, он называется физиологическим. Обычно он самостоятельно проходит при излечении основного заболевания. В некоторых случаях кашель перестает выполнять защитную функцию, изнуряет пациента, значительно снижая качество жизни. Такой кашель называется патологическим. Часто он обусловлен повышением чувствительности кашлевых рецепторов [5].

Хронический кашель представляет для отдельного пациента проблему, связанную с возникновением социальной изоляции, так как окружающие часто воспринимают кашляющего человека как распространителя инфекции. Более того, хронический кашель может осложняться недержанием мочи (у женщин), конъюнктивальными экхимозами, эпистаксисом, гастроэзофагеальным рефлюксом, переломами ребер, эмфиземой средостения, кашлевым обмороком, эпиприпадками, разрывами мышц брюшного пресса и т.д. [27].

Для системы здравоохранения кашель представляет огромную социально-экономическую проблему, связанную с высокими прямыми и косвенными затратами.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Чопоров О.Н., Максимов А.В., Перцев А.В. Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19 // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 834-841. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841
2. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности Левопронта в лечении непродуктивного кашля // Практическая пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 65-74. https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693
3. Булгакова В.А., Игнатова А.С. Кашель: от понимания патофизиологии к выбору терапии // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 1, № 96. – С. 142-150.

REFERENCES

1. Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N., Choporov O.N., Maksimov A.V., Pertsev A.V. Spectral analysis of cough sounds of patients with COVID-19. *Pulmonologiya*, 2022, vol. 32, no. 6, pp. 834-841. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841
2. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N. The study of the efficacy of Levopront for the treatment of non-productive cough. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2021, no. 2, pp. 65-74. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693
3. Bulgakova V.A., Ignatova A.S. Cough: from understanding the pathophysiology to the choice of therapy. *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2017, vol. 1, no. 96, pp. 142-150. (In Russ.)

4. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Диагностика кашля: настоящее и будущее // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 56-65. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64

5. Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н., Алексеева Н.Г. К вопросу о лечении кашля у больных COVID-19 // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S4(56). – С. 99-102. https://doi.org/ 10.18565/therapy.2022.4suppl.100-103

6. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study // Lancet. – 2015. – Vol. 9974, № 385. – P. 1198-1205. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61255-1

7. Bessac B.F., Jordt S.E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control // Physiology (Bethesda). – 2008. – № 23. – P. 360-370. https://doi.org/ 10.1152/physiol.00026.2008

8. Bonvini S.J., Birrell M.A., Smith J.A., Belvisi M.G. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2015. – № 388. – P. 401-420.

9. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and neuro- physiology of cough: CHEST Guideline and EXpert Panel report // Chest. – 2014. - № 146. – P. 1633-1648. https://doi.org/10.1378/chest.14-1481

10. Canning B.J. Afferent nerves regulating the cough reflex: Mechanisms and Mediators of Cough in Disease // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 1, № 43. – P. 15-25, vii. https://doi.org/ 10.1016/j.otc.2009.11.012

11. Canning B.J. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications // Pulm Pharmacol Ther. – 2009. – № 22. – P. 75-81. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.01.003

12. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity Of The Cough Reflex In patients with chronic cough // Eur Respir J. – 1992. – № 5. – P. 296-300.

13. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough // Pulm Pharmacol Ther. – 2015. – № 35. – P. 76-80. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.009

14. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough // Lancet. – 2008. – Vol. 9621, № 371. – P. 1364-1374. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4

15. Chung K.F. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome // J Thorac Dis. – 2014. – № 6. – P. 699-707. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41

16. Chung K.F. Cough: potential pharmacological developments // EXpert Opin Investig Drugs. – 2002. – № 11. – P. 955-963 https://doi.org/10.1517/13543784.11.7.955

17. Dicpinigaitis P.V., Canning B.J., Garner R., Paterson B. Effect of memantine on cough reflex sensitivity: translational studies in guinea pigs and humans // J Pharmacol Exp Ther. – 2015. – Vol. 3, № 352. – P. 448-454. https://doi.org/10.1124/jpet.114.221218

18. Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Rauf K., Aldrich T.K. Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen // J Clin Pharmacol. – 1998. – № 38. – P. 364-367. https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04436.x

19. Dicpinigaitis P.V. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors // Ann Pharmacother. – 1996. – № 30. – P. 1242-1245. https://doi.org/ 10.1177/106002809603001106

20. Driessen A.K., McGovern A.E., Narula M., Yang S.K., Keller J.A., Farrell M.J., Mazzone S.B. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity // Pulm Pharmacol Ther. – 2017. – № 47. – P. 9-15. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.010

21. Ebihara S., Ebihara T., Kanezaki M., Gui P., Yamasaki M., Arai H., Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers // Cough. – 2011. – № 7. – P. 3. https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-3

22. Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect // Handb EXp Pharmacol. – 2009. – № 187. – P. 241-262. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79842-2_12

23. Escamilla R., Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough // European Respiratory Journal. – 2014. – № 44. – P. 1103-1106. https://doi.org/10.1183/09031936.00150614

4. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva E.S. Cough diagnosis: present and future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 56-65. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64

5. Ovsyannikov E.S., Feygelman S.N., Alekseeva N.G. On the issue of cough treatment in COVID-19 patients. *Terapiya*, 2022, vol. 8, no. S4(56), pp. 99-102. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2022.4suppl.100-103

6. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2015, vol. 9974, no. 385, pp. 1198-1205. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61255-1

7. Bessac B.F., Jordt S.E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)*, 2008, no. 23, pp. 360-370. https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2008

8. Bonvini S.J., Birrell M.A., Smith J.A., Belvisi M.G. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2015, no. 388, pp. 401-420.

9. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and neuro- physiology of cough: CHEST Guideline and EXpert Panel report. *Chest*, 2014, no. 146, pp. 1633-1648. https://doi.org/10.1378/chest.14-1481

10. Canning B.J. Afferent nerves regulating the cough reflex: Mechanisms and Mediators of Cough in Disease. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 2010, vol. 1, no. 43, pp. 15-25, vii. https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012

11. Canning B.J. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2009, no. 22, pp. 75-81. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.01.003

12. Choudry N.B., Fuller R.W. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur. Respir. J.*, 1992, no. 5, pp. 296-300.

13. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2015, no. 35, pp. 76-80. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.08.009

14. Chung K.F., Pavord I.D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*, 2008, vol. 9621, no. 371, pp. 1364-1374. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4

15. Chung K.F. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J. Thorac. Dis.*, 2014, no. 6, pp. 699-707. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.41

16. Chung K.F. Cough: potential pharmacological developments. *EXpert. Opin. Investig. Drugs*, 2002, no. 11, pp. 955-963. https://doi.org/10.1517/13543784.11.7.955

17. Dicpinigaitis P.V., Canning B.J., Garner R., Paterson B. Effect of memantine on cough reflex sensitivity: translational studies in guinea pigs and humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2015, vol. 3, no. 352, pp. 448-454. https://doi.org/10.1124/jpet.114.221218

18. Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Rauf K., Aldrich T.K. Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen. *J. Clin. Pharmacol.*, 1998, no. 38, pp. 364-367. https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04436.x

19. Dicpinigaitis P.V. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann. Pharmacother.*, 1996, no. 30, pp. 1242-1245. https://doi.org/ 10.1177/106002809603001106

20. Driessen A.K., McGovern A.E., Narula M., Yang S.K., Keller J.A., Farrell M.J., Mazzone S.B. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2017, no. 47, pp. 9-15. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.010

21. Ebihara S., Ebihara T., Kanezaki M., Gui P., Yamasaki M., Arai H., Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough*, 2011, no. 7, pp. 3. https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-3

22. Eccles R. Central mechanisms IV: conscious control of cough and the placebo effect. *Handb. EXp. Pharmacol.*, 2009, no. 187, pp. 241-262. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79842-2_12

23. Escamilla R., Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *European Respiratory Journal*, 2014, no. 44, pp. 1103-1106. https://doi.org/10.1183/09031936.00150614

24. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report // Chest. – 2016. – № 149. – P. 27-44. https://doi.org/10.1378/chest.15-1496

25. Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J. Chronic Idiopathic Cough: A Discrete Clinical Entity? // Chest. – 2005. – № 127. – P. 1710-1713. https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1710

26. Hilton E., Marsden P., Thurston A., Kennedy S., Decalmer S., Smith J.A. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough // Respiratory Medicine. – 2015. – № 109. – P. 701-707. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.011

27. Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H., Gillissen A., Klimek L., Koehler M., Sitter H., Worth H. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough // Respir Med. – 2020. – № 170. – P. 105939. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105939

28. Kardos P. [Chronic Idiopathic Cough] // Dtsch Med Wochenschr. – 2017. – № 142. – P. 197-200. https://doi.org/10.1055/s-0042-121765

29. Kauffmann F., Varraso R. The epidemiology of cough // Pulm Pharmacol Ther. – 2011. – № 24. – P. 289-294. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012

30. Lee K.K., Birring S.S. Cough and sleep // Lung. – 2010. –№ 188 (Suppl 1). – P. 91-94. https://doi.org/10.1007/s00408-009-9176-0

31. Lee K.K., Davenport P.W., Smith J.A., Irwin R.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. – 2021. – Vol. 1, № 159. – P. 282-293. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2086

32. Lee S.P., Lee S.M., Lee B.J., Kang S.Y. Effectiveness and Safety of Codeine and Levodropropizine in Patients With Chronic Cough // J Korean Med Sci. – 2022. – Vol. 36, № 37. – P. e275. https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e275

33. Macedo P., Zhang Q., Saito J., Liang Z., Ffolkes L., Nicholson A.G., Chung K.F. Analysis of bronchial biopsies in chronic cough // Respir Med. – 2017. – № 127. – P. 40-44. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.001

34. Mazzone S.B., McLennan L., McGovern A.E., Egan G.F., Farrell M.J. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 4, № 176. – P. 327-332. https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1856OC

35. Pasternak G.W., Pan Y-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept // Pharmacol. Rev. – 2013. – Vol. 4, № 65. – P. 1257-1317. https://doi.org/10.1124/pr.112.007138

36. Plevkova J., Kollarik M., Poliacek I., Brozmanova M., Surdenikova L., Tatar M., Mori N., Canning B.J. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol // J Appl Physiol. – 2013. – № 115. – P. 268-274. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01144.2012

37. Ryan N.M., Gibson P.G., Birring S.S. Arnold's nerve cough reflex: evidence for chronic cough as a sensory vagal neuropathy // J Thorac Dis. – 2014. – № 6 (Suppl 7). – P. 748-752. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.22

38. Smith J., Houghton L. The esophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes // Cough. – 2013. – № 9. – P. 12. https://doi.org/10.1186/1745-9974-9-12

39. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S., Kim J.Y., Kang M.G., Kim S., Jo E.J., Kim M.H., Plevkova J., Park H.W., Cho S.H., Morice A.H. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis // Eur Respir J. – 2015. – № 45. – P. 1479-1481. https://doi.org/10.1183/09031936.00218714

40. Song W.J., Morice A.H. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward // Allergy Asthma Immunol Res. – 2017. – № 9. – P. 394 - 402. https://doi.org/10.4168/aair.2017.9.5.394

41. Undem B.J., Carr M.J. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy // Chest. – 2010. – № 137. – P. 177-184. https://doi.org/10.1378/chest.09-1960

42. Vertigan A.E., Bone S.L., Gibson P.G. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome // Respirology. – 2013. – № 18. – P. 948-956. https://doi.org/10.1111/resp.12103

43. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs) // Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. – 2003. – № 270. – P. 2-10. https://doi.org/ 10.1002/ar.a.10003

24. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest*, 2016, no. 149, pp. 27-44. https://doi.org/10.1378/chest.15-1496

25. Haque R.A., Usmani O.S., Barnes P.J. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest*, 2005, no. 127, pp. 1710-1713. https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1710

26. Hilton E., Marsden P., Thurston A., Kennedy S., Decalmer S., Smith J.A. Clinical features of the urge-to-cough in patients with chronic cough. *Respiratory Medicine*, 2015, no. 109, pp. 701-707. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.011

27. Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H., Gillissen A., Klimek L., Koehler M., Sitter H., Worth H. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir. Med.*, 2020, no. 170, pp. 105939. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105939

28. Kardos P. Chronic idiopathic cough. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2017, no. 142, pp. 197-200. https://doi. org/10.1055/s-0042-121765

29. Kauffmann F., Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2011, no. 24, pp. 289-294. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012

30. Lee K.K., Birring S.S. Cough and sleep. *Lung*, 2010, no. 188, suppl. 1, pp. 91-94. https://doi.org/10.1007/s00408-009-9176-0

31. Lee K.K., Davenport P.W., Smith J.A., Irwin R.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Birring S.S., CHEST Expert Cough Panel. Global Physiology and Pathophysiology of Cough. Part 1. Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2021, vol. 1, no. 159, pp. 282-293. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2086

32. Lee S.P., Lee S.M., Lee B.J., Kang S.Y. Effectiveness and safety of codeine and levodropropizine in patients with chronic cough. *J. Korean Med. Sci.*, 2022, vol. 36, no. 37, pp. e275. https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e275

33. Macedo P., Zhang Q., Saito J., Liang Z., Ffolkes L., Nicholson A.G., Chung K.F. Analysis of bronchial biopsies in chronic cough. *Respir. Med.*, 2017, no. 127, pp. 40-44. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.001

34. Mazzone S.B., McLennan L., McGovern A.E., Egan G.F., Farrell M.J. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 4, no. 176, pp. 327-332. https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1856OC

35. Pasternak G.W., Pan Y-X. Mu Opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol. Rev.*, 2013, vol. 4, no. 65, pp. 1257-1317. https://doi.org/10.1124/pr.112.007138

36. Plevkova J., Kollarik M., Poliacek I., Brozmanova M., Surdenikova L., Tatar M., Mori N., Canning B.J. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J. Appl. Physiol.*, 2013, no. 115, pp. 268-274. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01144.2012

37. Ryan N.M., Gibson P.G., Birring S.S. Arnold's nerve cough reflex: evidence for chronic cough as a sensory vagal neuropathy. *J. Thorac. Dis.*, 2014, no. 6, suppl. 7, pp. 748-752. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.22

38. Smith J., Houghton L. The esophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough*, 2013, no. 9, pp. 12. https://doi.org/10.1186/1745-9974-9-12

39. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S., Kim J.Y., Kang M.G., Kim S., Jo E.J., Kim M.H., Plevkova J., Park H.W., Cho S.H., Morice A.H. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45, pp. 1479-1481. https://doi.org/10.1183/09031936.00218714

40. Song W.J., Morice A.H. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2017, no. 9, pp. 394-402. https://doi.org/10.4168/aair.2017.9.5.394

41. Undem B.J., Carr M.J. Targeting primary afferent nerves for novel antitussive therapy. *Chest*, 2010, no. 137, pp. 177-184. https://doi.org/10.1378/chest.09-1960

42. Vertigan A.E., Bone S.L., Gibson P.G. Laryngeal sensory dysfunction in laryngeal hypersensitivity syndrome. *Respirology*, 2013, no. 18, pp. 948-956. https://doi.org/10.1111/resp.12103

43. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, 2003, no. 270, pp. 2-10. https://doi.org/10.1002/ar.a.10003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел.: + 7 (473) 263-81-30

Будневский Андрей Валериевич
Д. м. н., профессор, заслуженный изобретатель РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии
E-mail: budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич
Д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии
E-mail: ovses@yandex.ru

Фейгельман Софья Николаевна
Ассистент кафедры факультетской терапии
E-mail: s.feygelman@gmail.com

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: + 7 (495) 708-35-76

Авдеев Сергей Николаевич
Д. м. н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
E-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 27.11.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Voronezh State Medical Academy Named after N.N. Burdenko, Russian Ministry of Health
10 Studencheskaya St., Voronezh 394036
Phone: + 7 (473) 263-81-30

Andrey V. Budnevskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Innovator of Russia, Head of Faculty Therapy Department
Email: budnev@list.ru

Evgeny S. Ovsyannikov
Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Therapy Department
Email: ovses@yandex.ru

Sophya N. Feygelman
Assistant of Faculty Therapy Department
Email: s.feygelman@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health
8 Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991
Phone: + 7 (495) 708-35-76

Sergey N. Avdeev
Doctor of Medical Sciences, Academician of RAS, Professor, Head of Pulmonology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky
Email: serg_avdeev@list.ru

Submitted as of 27.11.2023

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

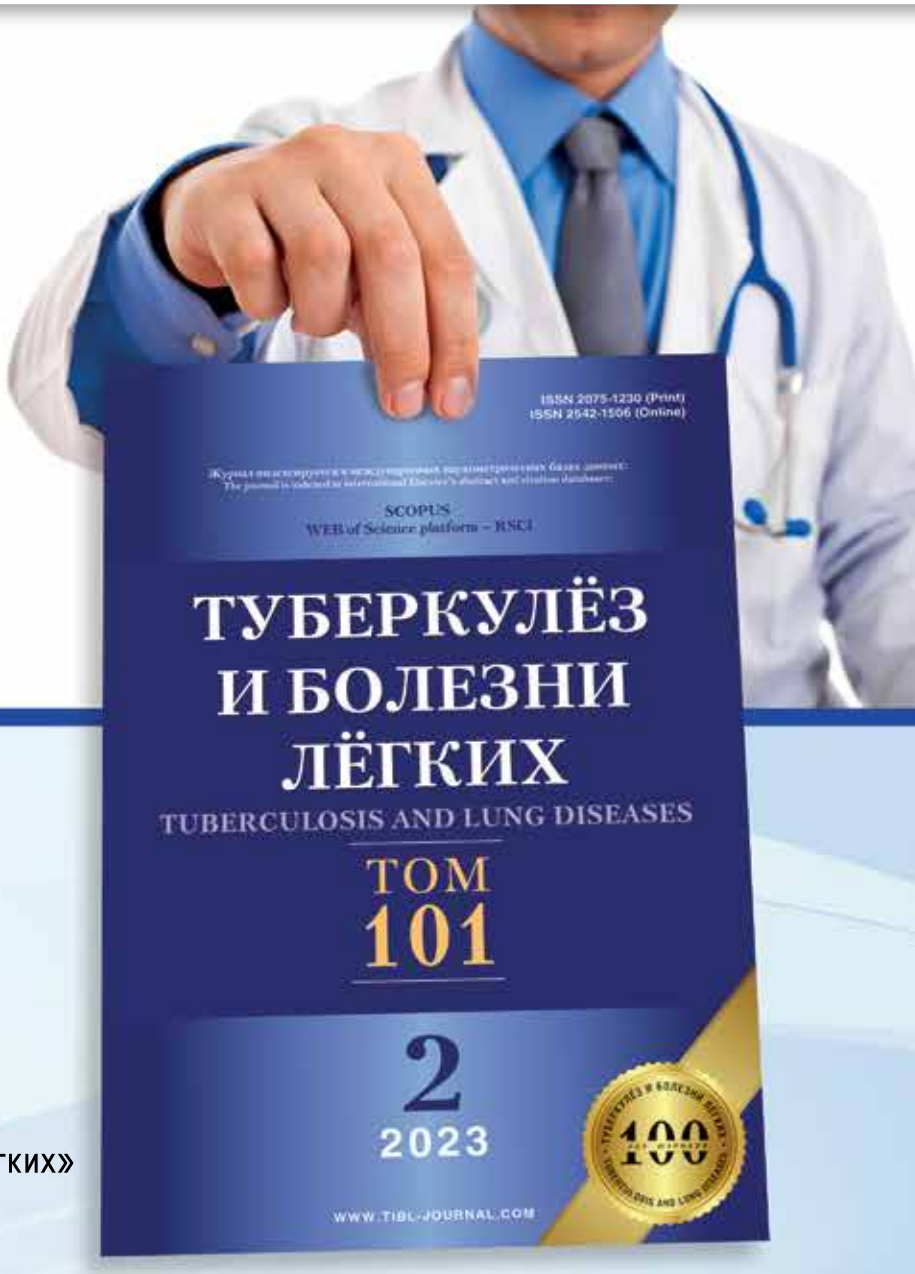
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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 616.379-008.64:616-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2024-102-6-128-134

Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы у больных туберкулезом: обзор эпидемиологических исследований

Н.В. ТУРСУНОВА [1], Н.В. СТАВИЦКАЯ [1], С.В. СМЕРДИН [2,3], М.А. ПЛЕХАНОВА [2,3], М.В. ВЕРШИНИНА [2,3], А.А. ГОРДЕЕВ [2]

[1] ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

[2] ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

[3] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 56 публикаций, в которых рассмотрена проблема сочетанной патологии сахарного диабета, тиреоидной дисфункции и туберкулеза. Приведены данные по заболеваемости и распространенности этих нозологий и их сочетаний.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболеваемость, эндокринные нарушения.

Для цитирования: Турсунова Н.В., Ставицкая Н.В., Смердин С.В., Плеханова М.А., Вершинина М.В., Гордеев А.А. Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы у больных туберкулезом: обзор эпидемиологических исследований // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 128–134. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-128-134

Diabetes Mellitus and Thyroid Dysfunction in Tuberculosis Patients: Review of Epidemiological Studies

N.V. TURSUNOVA[1], N.V. STAVITSKAYA[1], S.V. SMERDIN[2,3], M.A. PLEKHANOVA[2,3], M.V. VERSHININA[2,3], A.A. GORDEEV[2]

[1] Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

[2] Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

[3] M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review analyzes of 56 publications that address the problem of comorbid diabetes mellitus, thyroid dysfunction and tuberculosis. It presents data on the incidence and prevalence of these nosologies and their combinations.

Key words: tuberculosis, diabetes mellitus, thyroid diseases, morbidity, endocrine disorders.

For citation: Tursunova N.V., Stavitskaya N.V., Smerdin S.V., Plekhanova M.A., Vershinina M.V., Gordeev A.A. Diabetes mellitus and thyroid dysfunction in tuberculosis patients: review of epidemiological studies. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2024, vol. 102, no. 6, pp. 128–134. (In Russ.) http:// doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-128-134

Для корреспонденции:
Турсунова Наталья Владимировна
E-mail: info@nsk-niit.ru

Correspondence:
Natalia V. Tursunova
Email: info@nsk-niit.ru

Введение

Сахарный диабет (СД) и заболевания щитовидной железы (ЗЩЖ), в том числе аутоиммунного генеза, являются наиболее распространенными сочетанными взаимовлияющими эндокринными нарушениями, встречающимися в клинической практике [32, 48]. Сочетание этих патологий рассматривается как неблагоприятный клинический признак. Нарушение в гомеостазе глюкозы при сахарном диабете воздействует на структурно-функциональное состояние щитовидной железы, вызывает в ней развитие дистрофических, склеротических и атрофических процессов. В то же время при нарушении функции ЩЖ гиперпродукция тиреоидных гормонов способствует развитию гипергликемии, а гипотиреоз сопровождается сниженным уровнем продукции глюкозы печенью. Одновременное заболевание сахарным диабетом и туберкулезом создает предрасположенность к развитию нарушений функции щитовидной железы [9, 13]. При одновременном течении СД 2 типа и гипотиреоза в три раза увеличивается риск тяжелой нефропатии и ретинопатии. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при СД 2 типа провоцируют усиление клеточной пролиферации в ЩЖ, что в дальнейшем может привести к появлению узловых образований и рака ЩЖ, особенно у пожилых пациентов [19, 24, 35].

Исследований у пациентов с тройной патологией «СД + ЗЩЖ + туберкулез» мало [8, 9, 12, 37]. Описываются единичные клинические случаи [41], эпидемиологические исследования отсутствуют. Проблема чаще рассматривается в аспекте нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты, способные вызвать гипотиреоз (этионамид, протионамид, ПАСК, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлозон)), либо препараты, снижающих (рифампицин) или усиливающих (этионамид, протионамид) гипогликемический эффект антидиабетических средств, либо препаратов, увеличивающих риск развития НР у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести заболевания и степени гликемии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) [1, 16, 20, 23, 29, 38, 51]. При этом высокая частота встречаемости комплексной патологии объясняется общими механизмами возникновения и развития иммунометаболических и эндокринных нарушений. В настоящем исследовании объединены имеющиеся эпидемиологические данные в отношении как сочетанной патологии «СД + заболевания ЩЖ», так и «СД + заболевания ЩЖ + туберкулез».

Сочетание сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы

Согласно данным Международной диабетической федерации, численность больных с СД в мире в 2021 г. составила 529 млн., и к 2050 г. она возрастет до 1,3 миллиарда человек [40]. В России, по данным Федерального регистра СД, на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состояло 4962762 человека (3,42% населения). Реальная численность пациентов с СД в РФ по расчетам составляет не менее 11-12 млн. человек (около 7% населения), из них число больных с СД 2 типа в 16,5 раз превышает число больных с СД 1 типа [2]. Только за период с 2021 по 2022 гг. прирост пациентов с СД составил 15% [4]. Тиреоидная патология занимает второе место по распространенности среди эндокринопатий после СД. По данным мировой статистики, в йодонасыщенных регионах гипертиреоз наблюдается в 0,2-1,3% случаев, а гипотиреоз составляет 1-2%, повышаясь до 7% у лиц в возрасте от 85 до 89 лет [48]. В Российской Федерации распространенность гипотиреоза (в том числе и с йодной недостаточностью) в 2018 составила 446, тиреоидита – 428, тиреотоксикоза – 132 на 100 тыс. населения [14].

Патология щитовидной железы диагностируется у 11-30% больных СД 1-го или 2-го типа [30, 32]. Среди больных СД 1 клинически выраженные и субклинические формы гипотиреоза и гипертиреоза наблюдаются в 30-36% [7, 21, 42], аутоиммунные заболевания щитовидной железы – в 10-30% общей популяции [13, 31]. Распространенность ЗЩЖ у больных СД 2 типа варьируется в разных исследованиях от 5,5% до 75%, чаще 10-24% [22, 30, 42]. Отмечается, что СД является одним из факторов риска развития дисфункции ЩЖ. Пациенты с тиреоидной дисфункцией также имеют повышенный риск развития диабета как 1, так и 2 типов [26]. Тиреоидная дисфункция может предшествовать СД, развиваться с ним одновременно или появиться на фоне уже существующего СД.

Субклинический гипотиреоидизм является наиболее распространенным типом диабетического расстройства ЩЖ [47, 50], примерно у 15% больных СД наблюдается манифестная форма, у 10% – субклиническая форма гипотиреоза [27].

Таким образом, при сахарном диабете повышается встречаемость тиреоидной дисфункции, и наоборот. Эпидемиологическая статистика достаточно высокая, однако приходится учитывать тот факт, что число зарегистрированных случаев не отражает всех масштабов проблемы.

Сочетание сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и туберкулеза

В литературе достаточно подробно рассматриваются вопросы, связанные с распространенностью сочетанной патологии «туберкулез + СД» или «туберкулез + ЗЩЖ».

По данным Всемирной организации здравоохранения, число больных туберкулезом с СД в 2021 г. составило 0,4 млн. [54] и продолжает увеличиваться. У этой категории больных констатируются более длительное и менее эффективное лечение туберкулеза и более высокий риск летальности. Уровень смертности, по данным разных авторов, у больных с сочетанием СД и туберкулеза увеличивается в 1,6-3,8 раза по сравнению с больными туберкулезом [28, 52]. У таких коморбидных больных частота распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя может значительно (до 97%) превышать аналогичный показатель пациентов с туберкулезом [49]. Среди этой когорты различаются пациенты, заболевшие туберкулезом на фоне СД (1), и пациенты, заболевшие СД на фоне туберкулеза (2). Численность первой группы значительно превышает вторую [56].

СД считается одним из основных факторов риска повышенной восприимчивости к инфекции и реактивации туберкулеза [17, 18, 34, 39, 46]. Заболеваемость туберкулезом больных СД, по данным литературы, в 2-5 раза выше, чем заболеваемость туберкулезом лиц без СД, риск развития туберкулеза на фоне СД повышается в 1,5-7,8 раз [6, 15, 53]. Одновременное выявление СД и туберкулеза чаще всего предполагает, что под влиянием туберкулеза обострился скрыто протекавший СД или туберкулезный процесс способствовал развитию СД на фоне предшествующей гипергликемии [36, 55].

Показано, что распространенность туберкулеза как вторичного заболевания среди пациентов с СД колеблется от 0,38 до 14%, а общая медианная гло-

бальная распространенность составляет 4,1% [44, 53, 55]. Распространенность туберкулеза органов дыхания среди больных СД 1 типа в 10 раз превышает распространенность туберкулеза органов дыхания среди больных с СД 2 типа в соответствующих контингентах. Распространенность сахарного диабета 1 типа среди больных туберкулезом органов дыхания и лиц, излеченных от него, в 6,8 раза выше, чем среди населения. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных туберкулезом органов дыхания и лиц, излеченных от него, существенно не отличается от населения в целом, но поскольку сахарный диабет 2 типа составляет более 90% всех случаев сахарного диабета, в группе пациентов с сочетанной патологией преобладает число больных туберкулезом и СД 2 [5].

Распространенность СД как вторичного заболевания среди больных туберкулезом колеблется от 1,9 до 45%, общая медианная глобальная распространенность составляет 16% (в различных исследованиях толерантность к глюкозе обнаружена у 10,4% и диабет у 8,6-30% больных туберкулезом). Риск развития СД на фоне активного туберкулезного процесса повышается в 2-4 раза [33, 44, 53, 55].

Распространенность структурно-функциональных изменений щитовидной железы у больных туберкулезом легких (в том числе на фоне лечения потенциально тиреотоксичными противотуберкулезными препаратами) может составлять, по данным литературы, от 2 до 84,4% [1, 3, 11, 43, 51]. Эта статистика ассоциирована в основном с развитием вторичной тиреоидной дисфункции на фоне туберкулеза, а также туберкулеза как вторичного заболевания, развившегося на фоне тиреоидной дисфункции. Локальное туберкулезное поражения щитовидной железы встречается всего лишь в 0,1-1,1% случаев среди всех видов тиреоидной патологии [9].

У больных туберкулезом легких поражение щитовидной железы наиболее часто встречается в форме эутиреоидного синдрома [45] или гипотиреоза [25]. В ретроспективном когортном исследовании с участием более 39 000 больных туберкулезом и гипотиреозом за период 2000-2017 гг. показано, что риск развития туберкулеза у больных гипотиреозом был в 2,91 раза выше, чем у лиц без гипотиреоза, а риск развития гипотиреоза у лиц с туберкулезом был в 2,1 раз выше, чем у лиц без туберкулеза. При этом частота развития туберкулеза на фоне гипотиреоза достигала 5,9%, тогда как частота развития гипотиреоза у лиц с туберкулезом, даже на фоне 4-недельного лечения противотуберкулезными препаратами, составила всего 1,1% [25]. На фоне противотуберкулезного лечения частота выявления гипотиреоза может увеличиваться в 6 раз [45]. В этом же исследовании продемонстрировано, что у больных гипотиреозом одним из наиболее частых факторов риска развития туберкулеза был сопутствующий СД (вероятность увеличивалась в 3,46 раз) [25]. По некоторым данным, частота встречаемости СД в группе больных туберкулезом, сочетанным с ЗЩЖ, составляла 50% [45]. Показано, что среди пациентов с сочетанной патологией туберкулеза и сахарного диабета тиреоидная дисфункция выявлялась в 50% случаев [37].

Таким образом, проблема сложной коморбидности «туберкулез + СД + ЗЩЖ» нуждается в более тщательном научно-клиническом анализе, учитывая сложные механизмы нарушений, отягощающих взаимное течение этих трех нозологий и влияющих на особенности клиники, эффективность лечения и исход туберкулезного процесса.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р., Комиссарова О., Чумакова Е.С. Функция щитовидной железы у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Врач. – 2017. – № 8. – С. 67-70.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Раб. группа: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. (11-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2S. – P. 1-157. https://doi.org/10.14341/DM13042
3. Бакутина Ю.Ю. Влияние щитовидной железы на течение туберкулеза. Материалы XVII Международной Бурденковской научной конференции 22-24 апреля 2021 года. URL: https://www.new.vestnik-surgery.com/index.php/2415-7805/article/view/6444 [Дата обращения: 20.09.2024]
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104-123. https://doi.org/10.14341/DM13035

REFERENCES

1. Abdullaev R., Komissarova O., Chumakova E.S. Thyroid function in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2017, no. 8, pp. 67-70. (In Russ.)
2. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*, 2023, vol. 26, no. 2S, pp. 1-157. https://doi.org/10.14341/DM13042
3. Bakutina Yu.Yu. Influence of the thyroid gland on tuberculosis course. *Materialy XVII Mezhdunarodnoy Burdenkovskoy nauchnoy konferentsii 22-24 aprelya 2021 goda.* [Abst. Book of the XVIIth International Burdenko Scientific Conference on April 22-24, 2021]. Available: https://www.new.vestnik-surgery.com/index.php/2415-7805/article/view/6444 Accessed September 20, 2024.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes Mellitus*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 104-123. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM13035

5. Елагина В.Ю. Клинические параллели развития туберкулеза легких и сахарного диабета // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2 – С. 416.

6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 10-14. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14

7. Магомедова И.М. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и заболеваний щитовидной железы // Znanstvena misel journal. – 2020. – № 48. – С. 19-22.

8. Матвеева С.Л. Результаты комплексного исследования функции щитовидной железы у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – Т. 20, № 2. – С. 35-37.

9. Матвеева С.Л., Пашков Ю.Н. Тиреоидная функция у больных туберкулезом и сахарным диабетом // Медицина сегодня и завтра. – 1996. – № 1 – С. 112-113.

10. Матвеева С.Л., Шевченко О.С., Смирнов С.А., Якименко Л.Н. Туберкулез щитовидной железы (аналитический обзор литературы и собственных клинических наблюдений) // Международный эндокринологический журнал. –2012. – Т. 45, № 5. – С. 64-69.

11. Полякова А.С., Багдасарян Т.Р., Романов В.В., Эргешов А.Э. Лечение больного туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и диффузным токсическим зобом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – №1. – С. 61-66.

12. Смурова Т.Ф., Егорова И.Л. Эндокринные расстройства и принципы их коррекции у больных легочным туберкулезом и сопутствующим сахарным диабетом // Клин. медицина. — 1993. – № 71. – С. 58-62.

13. Ткачук А.В., Михина М.С., Ибрагимова Л.И., Никонова Т.В., Трошина Е.А. Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза. взаимное влияние патологий // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 647-652.

14. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Динамика эпидемиологических показателей тиреоидной патологии у населения Российской Федерации: аналитический отчет за период 2009-2018 гг. // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 10-19. https://doi.org/10.14341/probl12433

15. Туберкулез и сопутствующие заболевания. Информационное письмо для врачей. Уфа: МЗ Республики Башкортостан, 2017 г. – 20 с.

16. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3?ysclid=m3qw4np4hb999307218 [Дата обращения: 03.10.2024]

17. Alim M.A., Kupz A., Sikder S., Rush C., Govan B., Ketheesan N. Increased susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection in a diet-induced murine model of type 2 diabetes // Microbes Infect. – 2020. – № 22. – С. 303–311. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.004

18. Ayelign B., Negash M., Genetu M., Wondmagegn T., Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis // J. Immunol. Res. – 2019. – P. 6196532. https://doi.org/10.1155/2019/6196532

19. Aschebrook Kilfoy B., Sabra M.M., Brenner A., et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health AARP Diet and Health Study // Thyroid. – 2011. – Vol. 21, № 9. – P. 957 -963. https//doi.org/10.1089/thy.2010.0396

20. Bares R., Khalid N.H.M., Daniel H., et al. Hypothyroidism during second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective study // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – № 20. – P.876–881.

21. Benvenga S., Pintaudi B., Vita R., Di Vieste G., Di Benedetto A. Serum thyroid hormone autoantibodies in type 1 diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – № 100. – P. 1870-1878.

22. Bibhu Prasad Behera, Ranjan Kumar Sen. A study on the prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in a tertiary centre in a tribal population of eastern India // Int J Pharm Pharm Sci. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 29-34. https://doi.org/10.22159/ijpps.2023v15i6.48019

5. Elagina V.Yu. Clinical parallels in the development of pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Bulleten Meditsinskikh Internet Konferentsiy*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 416. (In Russ.)

6. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2020, vol. 98, no. 2, pp. 10-14. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14

7. Magomedova I.M. The relationship between carbohydrate metabolism disorders and thyroid diseases. *Znanstvena Misel Journal*, 2020, no. 48, pp. 19-22. (In Russ.)

8. Matveeva S.L. Results of a comprehensive study of thyroid function in patients with chronic destructive pulmonary tuberculosis. *Mezhdunarodny Endokrinologicheskiy Journal*, 2009, vol. 20, no. 2, pp. 35-37. (In Russ.)

9. Matveeva S.L., Pashkov Yu.N. Thyroid function in patients with tuberculosis and diabetes mellitus. *Meditsina Segodnya I Zavtra*, 1996, no. 1, pp. 112-113. (In Russ.)

10. Matveeva S.L., Shevchenko O.S., Smirnov S.A., Yakimenko L.N. Tuberculosis of the thyroid gland (analytical review of the literature and our own clinical observations). *Mezhdunarodny Endokrinologicheskiy Journal*, 2012, vol. 45, no. 5, pp. 64-69. (In Russ.)

11. Polyakova A.S., Bagdasaryan T.R., Romanov V.V., Ergeshov A.E. Treatment of a patient with respiratory tuberculosis with multiple drug resistance and diffuse toxic goiter. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 1, pp. 61-66. (In Russ.)

12. Smurova T.F., Egorova I.L. Endocrine disorders and principles of their management in patients with pulmonary tuberculosis and concomitant diabetes mellitus. *Klin. Meditsina*, 1993, no. 71, pp. 58-62. (In Russ.)

13. Tkachuk A.V., Mikhina M.S., Ibragimova L.I., Nikonova T.V., Troshina E.A. Diabetes mellitus and thyroid dysfunction, including autoimmune origin. mutual influence of pathologies. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk,* 2020, vol. 75, no. 6, pp. 647-652. (In Russ.)

14. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009-2018. *Problems of Endocrinology*, 2021, vol. 67, no. 2, pp. 10-19. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl12433

15. *Tuberkulez i soputstvuyushchiye zabolevaniya/Informatsionnoye pismo dlya vrachey.* [Tuberculosis and concurrent conditions/Information letter for physicians]. Ufa, MZ Respubliki Bashkortostan Publ., 2017, 20 p.

16. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in adults. Guidelines]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists. National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists. 2024. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3?ysclid=m3qw4np4hb999307218 Accessed October 3, 2024

17. Alim M.A., Kupz A., Sikder S., Rush C., Govan B., Ketheesan N. Increased susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection in a diet-induced murine model of type 2 diabetes. *Microbes Infect.*, 2020, no. 22, pp. 303-311. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.004

18. Ayelign B., Negash M., Genetu M., Wondmagegn T., Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *J. Immunol. Res.*, 2019, pp. 6196532. https://doi.org/10.1155/2019/6196532

19. Aschebrook Kilfoy B., Sabra M.M., Brenner A. et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health AARP Diet and Health Study. *Thyroid*, 2011, vol. 21, no. 9, pp. 957-963. https//doi.org/10.1089/thy.2010.0396

20. Bares R., Khalid N.H.M., Daniel H. et al. Hypothyroidism during second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective study. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 20, pp. 876-881.

21. Benvenga S., Pintaudi B., Vita R., Di Vieste G., Di Benedetto A. Serum thyroid hormone autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, no. 100, pp. 1870-1878.

22. Bibhu Prasad Behera, Ranjan Kumar Sen. A study on the prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in a tertiary centre in a tribal population of eastern India. *Int. J. Pharm. Sci.,* 2023, vol. 15, no. 6, pp. 29-34. https://doi.org/10.22159/ijpps.2023v15i6.48019

23. Biranu E., Wolde M., Negesso A.E., Tola H.H., Sisay M.M. Thyroid Profile and Factors Associated with Hypothyroidism Among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Attending Saint Peter's Specialized Hospital Addis Ababa, Ethiopia // Infect Drug Resist. – 2021. – Vol. 12, № 14. – P. 2675-2684. https://doi.org/10.2147/IDR.S310404

24. Blanc E., Ponce C., Brodschi D., et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome // Metab Syndr Relat Disord. – 2015. – Vol. 13, № 5. – P. 221–226. https//doi.org/10.1089/met.2014.0158

25. Cheng L-T, Chung C-H, Peng C-K, Shu C-C, Wu S-Y, Wang S-H, Wu G-J, Tsao C-H, Sun C-A, Chien W-C and Tang S-E. Bidirectional Relationship Between Tuberculosis and Hypothyroidism: An 18-Year Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study // Front. Med. – 2022. – № 9. – P. 900858. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.900858

26. Díez J.J., Iglesias P. Prevalence of diabetes in people with thyroid dysfunction // Medicina Clínica (English Edition). – 2023. – Vol. 160, № 8. – P. 333-340. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.09.023

27. Diez J.J., Sanchez P., Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2011. – № 119. – P. 201-207.

28. Evangelista M.S.N., Maia R., Toledo J.P., Abreu G.R., Barreira, D. Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospectivecohort study 2007-2014 // Braz. J. Infect. Dis. – 2020. – № 24. – P. 130–136. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.03.005

29. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic // South African Family Practice. – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 531-539.

30. Hadgu R., Worede A., Ambachew S. Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, 2000-2022: a systematic review and meta-analysis // BMC. – 2024. – № 13. – P. 119. https://doi.org/10.1186/s13643-024-02527-y

31. Huber A., Menconi F., Corathers S., et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms // Endocrine Reviews. – 2008. – № 29. – P. 697-725.

32. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // International Journal of Clinical Practice. –2010. – № 64. – P. 1130-1139.

33. Krishna S., Jacob J.J. Diabetes Mellitus and Tuberculosis. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al. Endotext [Internet]. 2021. South Dartmouth (MA): MDText.com, Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570126/ [Accessed Sep 10, 2024].

34. Kumar N.P., Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis// Immunology. –2017. – № 152. – P. 13-24. https://doi.org/10.1111/imm.12762

35. Li H., Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 47. – P. e8230. https//doi.org/10.1097/MD.0000000000008230

36. Magee M.J., Salindri A.D., Kyaw N.T.T., Auld S.C., Haw J.S., Umpierrez G.E. Stress hyperglycemia in patients with tuberculosis disease: epidemiology and clinical implications // Curr. Diab. Rep. –2018. – № 18. – P. 71. https://doi.org/10.1007/s11892-018-1036-y

37. Matvyeyeva S.L., Shevchenko O.S. Immunity indicators in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis // Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection. – 2021. – № 2. – P. 26-30. https://doi.org/10.30978/TB2021-2-26

38. Munivenkatappa S., Anil S., Naik B., Volkmann T., Sagili K., Akshatha J., Buggi S., Sharada M., Kulkarni S., Chadha V., Moonan P. Drug-Induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Notes from the Field // Journal of Tuberculosis Research. – 2016. – № 4. – P. 105-110. https://doi.org/10.4236/jtr.2016.43013

39. Navid S., Sadegh-Ehdaei B., Shabani M., Hasani M., Mirzaei A., Ghazvini K., et al. The case report of Mycobacterium arupense wound infection in diabetes mellitus patients; the first report and literature review // Access Microbiol. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. acmi000106. https://doi.org/10.1099/acmi.0.000106

40. Ong K.L. et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // The Lancet. – 2023. –Vol. 402, № 10397. – P. 203-234.

41. Oueslati I., Sakka I., Ismail O., Akrout I., Marghli A., Chihaoui M. Tuberculosis of the Thyroid Gland Presented as a RapidEnlargement of a Preexisting Goiter. Hindawi // Case Reports in Endocrinology. – 2018. – № 2018. – P. 4. https://doi.org/10.1155/2018/4369531

23. Biranu E., Wolde M., Negesso A.E., Tola H.H., Sisay M.M. Thyroid profile and factors associated with hypothyroidism among multidrug-resistant tuberculosis patients attending Saint Peter's Specialized Hospital Addis Ababa, Ethiopia. *Infect. Drug Resist.*, 2021, vol. 12, no. 14, pp. 2675-2684. https://doi.org/10.2147/IDR.S310404

24. Blanc E., Ponce C., Brodschi D. et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2015, vol. 13, no. 5, pp. 221-226. https//doi.org/10.1089/met.2014.0158

25. Cheng L-T, Chung C-H, Peng C-K, Shu C-C, Wu S-Y, Wang S-H, Wu G-J, Tsao C-H, Sun C-A, Chien W-C and Tang S-E. Bidirectional relationship between tuberculosis and hypothyroidism: an 18-year nationwide population-based longitudinal cohort study. *Front. Med.,* 2022, no. 9, pp. 900858. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.900858

26. Díez J.J., Iglesias P. Prevalence of diabetes in people with thyroid dysfunction. *Medicina Clínica (English Edition),* 2023, vol. 160, no. 8, pp. 333-340. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.09.023

27. Diez J.J., Sanchez P., Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2011, no. 119, pp. 201-207.

28. Evangelista M.S.N., Maia R., Toledo J.P., Abreu G.R., Barreira D. Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospectivecohort study 2007-2014. *Braz. J. Infect. Dis.,* 2020, no. 24, pp. 130-136. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.03.005

29. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic. *South African Family Practice,* 2012, vol. 54, no. 6, pp. 531-539.

30. Hadgu R., Worede A., Ambachew S. Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, 2000-2022: a systematic review and meta-analysis. *BMC*, 2024, no. 13, pp. 119. https://doi.org/10.1186/s13643-024-02527-y

31. Huber A., Menconi F., Corathers S. et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocrine Reviews*, 2008, no. 29, pp. 697-725.

32. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *International Journal of Clinical Practice*, 2010, no. 64, pp. 1130-1139.

33. Krishna S., Jacob J.J. Diabetes Mellitus and Tuberculosis. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al. Endotext [Internet]. 2021. South Dartmouth (MA): MDText.com, Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570126/ Accessed September 10, 2024

34. Kumar N. P., Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*, 2017, no. 152, pp. 13-24. https://doi.org/10.1111/imm.12762

35. Li H., Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 47, pp. e8230. https//doi.org/10.1097/MD.0000000000008230

36. Magee M.J., Salindri A.D., Kyaw N.T.T., Auld S.C., Haw J.S., Umpierrez G.E. Stress hyperglycemia in patients with tuberculosis disease: epidemiology and clinical implications. *Curr. Diab. Rep.*, 2018, no. 18, pp. 71. https://doi.org/10.1007/s11892-018-1036-y

37. Matvyeyeva S.L., Shevchenko O.S. Immunity indicators in tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection*, 2021, no. 2, pp. 26-30. https://doi.org/10.30978/TB2021-2-26

38. Munivenkatappa S., Anil S., Naik B., Volkmann T., Sagili K., Akshatha J., Buggi S., Sharada M., Kulkarni S., Chadha V., Moonan P. Drug-induced hypothyroidism during anti-tuberculosis treatment of multidrug-resistant tuberculosis: notes from the field. *Journal of Tuberculosis Research*, 2016, no. 4, pp. 105-110. https://doi.org/10.4236/jtr.2016.43013

39. Navid S., Sadegh-Ehdaei B., Shabani M., Hasani M., Mirzaei A., Ghazvini K. et al. The case report of Mycobacterium arupense wound infection in diabetes mellitus patients; the first report and literature review. *Access Microbiol.*, 2020, vol. 2, no. 4, pp. acmi000106. https://doi.org/10.1099/acmi.0.000106

40. Ong K.L. et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 2023, vol.402, no. 10397, pp. 203-234.

41. Oueslati I., Sakka I., Ismail O., Akrout I., Marghli A., Chihaoui M. Tuberculosis of the thyroid gland presented as a rapid enlargement of a preexisting goiter. Hindawi. *Case Reports in Endocrinology,* 2018, no. 2018, pp. 4. https://doi.org/10.1155/2018/4369531

42. Palma C.C., Pavesi M., Nogueira V.G., Clemente E.L., Vasconcellos Mde F., Pereira L.C. Junior, Pacheco F.F., Braga T.G., Bello Lde F., Soares J.O., Dos Santos S.C., Campos V.P., Gomes M.V. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus // Diabetol. Metab. Syndr. –2013. – № 5. – P. 58.

43. Polyakova A.S., Bagdasaryan T.R., Burakova M.V., Tihonov A.M., Ergeshov A.E., Romanov V.V. Function of the thyroid gland in patients with tuberculosis. ERS International Congress. 2018. France // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. – Suppl. 62. – P. 2698.

44. Sane Schepisi M., Navarra A., Altet Gomez M.N., et al. Burden and characteristics of the comorbidity tuberculosis—diabetes in Europe: TBnet prevalence survey and case-control study // Open Forum Infect Dis. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 2079-2093. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ofid/ofy337

45. Sharma S.K., Mohan A. (eds). Tuberculosis. 2.ed., repr. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2011.

46. Solá E., Rivera C., Mangual M., Martinez J., Rivera K., Fernandez R. Diabetes mellitus: an important risk factor for reactivation of tuberculosis. Endocrinol Diabetes Metab // Case Rep. – 2016. –№ 16 – P. 35.

47. Subekti I., Pramono L.A., Dewiasty E., Harbuwono D.S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients // Acta Med Indones. – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 314-323.

48. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 301-316.

49. Tegegne B.S., Mengesha M.M., Teferra A.A., Awoke M.A., Habtewold T.D. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis // Systematic Reviews. – 2018. – № 7. – P. 161 https://doi.org/10.1186/s13643-018-0828-0

50. Tudor R.M., Garrahy A., Woods C.P., Crowley R.K., Tormey W.T., Smith D., et al. The prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes – a longitudinal follow-up study // Ir J Med Sci. – 2020. – Vol. 189, № 1. – P. 171-175.

51. Varghese V., Menon K.S., Green S.R. Effect of anti-tuberculosis treatment on thyroid profile in newly detected smear positive pulmonary tuberculosis cases // Int J Adv Med. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 688-693.

52. Workneh M.H., Bjune G.A., Yimer S.A. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in south-Eastern amahra region, Ethiopia // Infect. Dis. – 2016. – № 5. – P. 22. https://doi.org/10.1186/s40249-016-0115-z

53. Workneh M.H., Bjune G.A., Yimer S.A. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 4. –P. e0175925. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925

54. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva. 2022. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752[Accessed Sep 10, 2024].

55. Yorke E., Atiase Y., Akpalu J., Sarfo-Kantanka O., Boima V., Dey I.D. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes // Tuberc Res Treat. – 2017. – № 2017. – P. 1702578. https://doi.org/10.1155/2017/1702578

56. Zheng C., Hu M., Gao F. (2017) Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden // Global Health Action. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 1-11. https://doi.org/10.1080/16549716.2016.1264702

42. Palma C.C., Pavesi M., Nogueira V.G., Clemente E.L., Vasconcellos Mde F., Pereira L.C. Junior, Pacheco F.F., Braga T.G., Bello Lde F., Soares J.O., Dos Santos S.C., Campos V.P., Gomes M.V. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2013, no. 5, pp. 58.

43. Polyakova A.S., Bagdasaryan T.R., Burakova M.V., Tihonov A.M., Ergeshov A.E., Romanov V.V. Function of the thyroid gland in patients with tuberculosis. ERS International Congress. 2018. France. *European Respiratory Journal,* 2018, vol. 52, suppl. 62, pp. 2698.

44. Sane Schepisi M., Navarra A., Altet Gomez M.N. et al. Burden and characteristics of the comorbidity tuberculosis - diabetes in Europe: TBnet prevalence survey and case-control study. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, no. 1, pp. 2079-2093. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ofid/ofy337

45. Sharma S.K., Mohan A. (eds). Tuberculosis. 2 ed., repr. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publ., 2011.

46. Solá E., Rivera C., Mangual M., Martinez J., Rivera K., Fernandez R. Diabetes mellitus: an important risk factor for reactivation of tuberculosis. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.,* 2016, no. 16, pp. 35.

47. Subekti I., Pramono L.A., Dewiasty E., Harbuwono D.S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med. Indones.*, 2017, vol. 49, no. 4, pp. 314-323.

48. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 301-316.

49. Tegegne B.S., Mengesha M.M., Teferra A.A., Awoke M.A., Habtewold T.D. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 2018, no. 7, pp. 161 https://doi.org/10.1186/s13643-018-0828-0

50. Tudor R.M., Garrahy A., Woods C.P., Crowley R.K., Tormey W.T., Smith D. et al. The prevalence and incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes – a longitudinal follow-up study. *Ir. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 189, no. 1, pp. 171-175.

51. Varghese V., Menon K.S., Green S.R. Effect of anti-tuberculosis treatment on thyroid profile in newly detected smear positive pulmonary tuberculosis cases. *Int. J. Adv. Med.*, 2018, vol. 5, no. 3, pp. 688-693.

52. Workneh M.H., Bjune G.A., Yimer S.A. Diabetes mellitus is associated with increased mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients in south-Eastern amahra region, Ethiopia. *Infect. Dis.*, 2016, no. 5, pp. 22. https://doi.org/10.1186/s40249-016-0115-z

53. Workneh M.H., Bjune G.A., Yimer S.A. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. e0175925. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925

54. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva. 2022. Available: https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752 Accessed September 10, 2024

55. Yorke E., Atiase Y., Akpalu J., Sarfo-Kantanka O., Boima V., Dey I.D. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberc. Res. Treat.*, 2017, no. 2017, pp. 1702578. https://doi.org/10.1155/2017/1702578

56. Zheng C., Hu M., Gao F. (2017) Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. *Global Health Action,* 2017, vol. 10, no. 1, pp. 1-11. https://doi.org/10.1080/16549716.2016.1264702

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»
630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А
Тел. + 7 (383) 203-78-25

Турсунова Наталья Владимировна
Ведущий научный сотрудник, ученый секретарь
E-mail: info@nsk-niit.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: + 7 (383) 203-78-25

Natalia V. Tursunova
Leading Researcher,
Academic Secretary
Email: info@nsk-niit.ru

Ставицкая Наталия Васильевна
Д. м. н., профессор, директор
E-mail: director@nsk-niit.ru

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7 (496) 588-41-29

Смердин Сергей Викторович
Д. м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Вершинина Мария Вячеславовна
Д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Гордеев Алексей Алексеевич
Врач-фтизиатр, заведующий Орехово-Зуевским филиалом ГБУЗ МО «МОКПТД»
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Natalia V. Stavitskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director
Email: director@nsk-niit.ru

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7 (496) 588-41-29

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Maria V. Vershinina
Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist, Pulmonologist, Professor of Phthisiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mver@yandex.ru

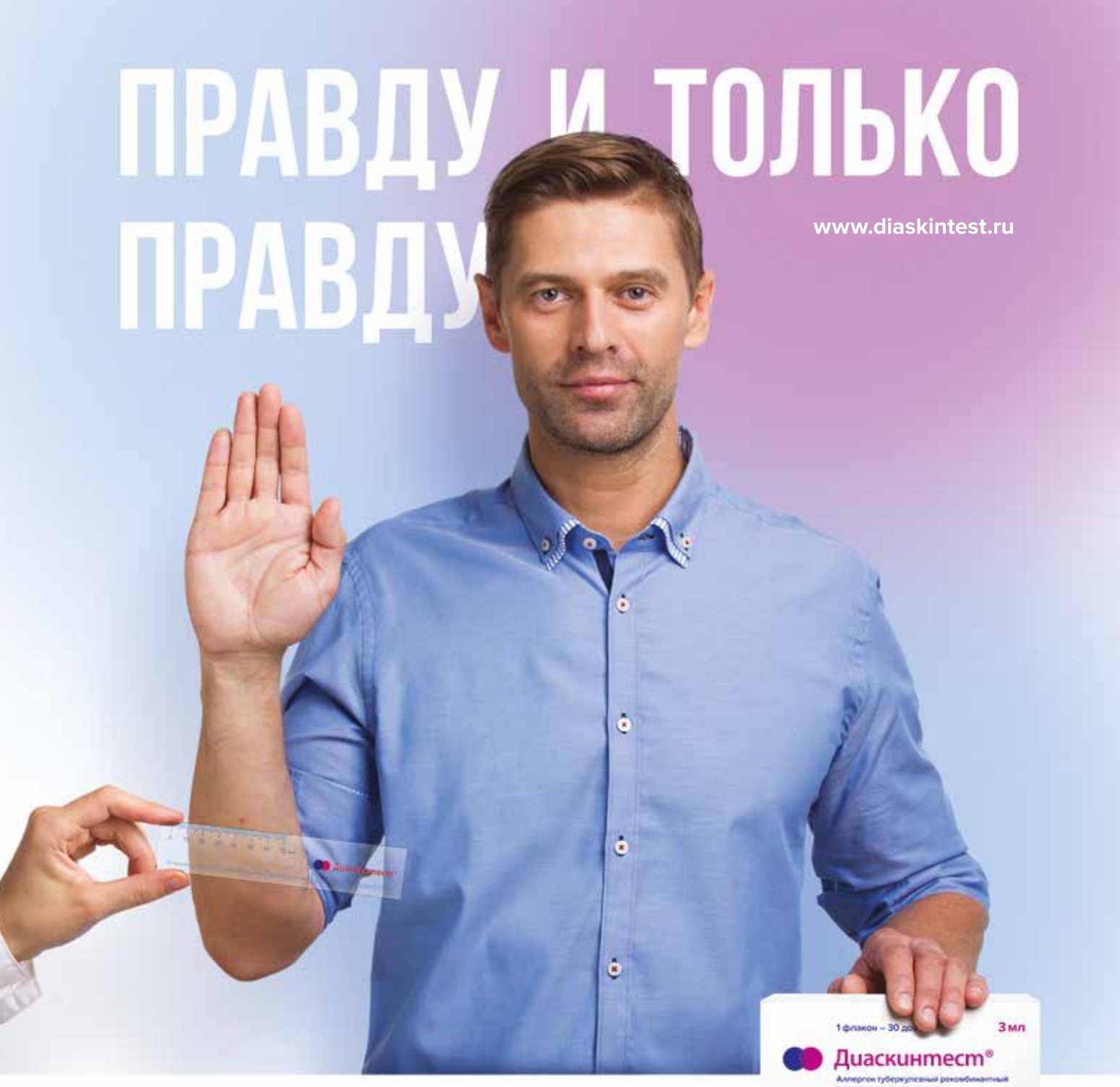
Aleksey A. Gordeev
Phthisiologist, Head of Orekhovo-Zuevo Branch of Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Поступила 25.10.2024

Submitted as of 25.10.2024

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