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 103

1

2025

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 103

1

2025

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

ЛЕЩЕНКО Игорь Викторович
д. м. н., профессор, кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

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

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

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

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

РАВИЛЬОНЕ Марио
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. 103

1

2025

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

Igor V. LESCHENKO
Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious Diseases,
Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher
in Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, 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 103, № 1, 2025

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. Л.Н. Буйнова,
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: 26 февраля 2025 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 103, no. 1, 2025

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
L.N. Buinova, Candidate of Medical Science
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: February 26, 2025

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких
В.А. Аксенова, С.Л. Наконечная, Ю.Л. Мизерницкий, Н.И. Клевно, А.В. Казаков, Д.А. Кудлай 8

Признаки электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных туберкулезом органов дыхания по данным суточного мониторирования ЭКГ
А.И. Нагаев, Е.А. Шергина, Н.Л. Карпина 14

Влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию у детей в Смоленской области
Е.А. Лобанова, А.А. Борисевич, Т.В. Мякишева 23

Диагностика и хирургическое лечение легочных секвестров
Д.М. Кутузова, А.С. Бикбаев, И.В. Голубенков, М.В. Синицын, Е.Г. Соколович 30

Факторы риска незавершения каскадного принципа оказания медицинской помощи бездомным людям с туберкулезной инфекцией
А.В. Соловьева, Н.В. Кутенева, Т.А. Кузнецова, Е.В. Белова, Е.С. Дюжик, Г.В. Волченков 36

Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам
П.И. Елисеев, В.В. Зорина, Т.А. Ганджалян, А.Л. Байракова, Г.А. Баланцев, А.О. Марьяндышев 45

Оценка диагностической информативности биомаркеров в плевральной жидкости при плевритах различной этиологии
М.Е. Дьякова, О.Л. Рубцова, Д.С. Эсмедляева, П.К. Яблонский 54

Факторы, снижающие диагностическую эффективность экспресс-теста на туберкулез, основанного на иммунохроматографическом анализе
И.М. Охас, Э.А. Шуралев, Г.Г. Казарян, А.Р. Валеева, Н.Р. Валиев, А.А. Абильбаева, А.С. Тарабаева 60

Эффективность профилактического противотуберкулезного лечения детей в специализированном санатории и амбулаторно. Опыт Иркутской области
Е.Ю. Зоркальцева, С.В. Пугачева 68

Анализ случаев туберкулеза с различным спектром мутаций в генах возбудителя, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину
Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова 74

Место хирургических операций в диагностике туберкулеза мочеполовой системы
М.П. Корчагин, М.А. Прокопович 79

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Diagnosis of Tuberculosis in Children with Chronic Non-Specific Lung Diseases
V.A. Aksenova, S.L. Nakonechnaya, Yu.L. Mizernitskiy, N.I. Klevno, A.V. Kazakov, D.A. Kudlay 8

Signs of Electrophysiological Myocardial Remodeling in Respiratory Tuberculosis Patients according to Daily ECG Monitoring Data
A.I. Nagaev, E.A. Shergina, N.L. Karpina 14

The Impact of the COVID-19 Pandemic on Epidemiological Situation in Children in Smolensk Oblast
E.A. Lobanova, A.A. Borisevich, T.V. Myakisheva 23

Diagnosis and Surgical Treatment of Pulmonary Sequestration
D.M. Kutuzova, A.S. Bikbaev, I.V. Golubenkov, M.V. Sinitsyn, E.G. Sokolovich 30

Risk Factors for Non-completion of the Cascade Medical Care for Homeless People Infected with Tuberculosis
A.V. Solovyova, N.V. Kuteneva, T.A. Kuznetsova, E.V. Belova, E.S. Dyuzhik, G.V. Volchenkov 36

Monitoring of Mutations Associated with Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*
P.I. Eliseev, V.V. Zorina, T.A. Gandzhalyan, A.L. Bayrakova, G.A. Balantsev, A.O. Maryandyshev 45

Evaluation of Diagnostic Efficacy of Pleural Fluid Biomarkers in Pleurisy of Various Etiologies
M.E. Dyakova, O.L. Rubtsova, D.S. Esmedlyaeva, P.K. Yablonskiy 54

Factors Reducing the Diagnostic Efficiency of Rapid Tuberculosis Tests Based on Immunochromatographic Assay
I.M. Okhas, E.A. Shuralev, G.G. Kazarian, A.R. Valeeva, N.R. Valiev, A.A. Abilbayeva, A.S. Tarabayeva 60

Effectiveness of Preventive Anti-tuberculosis Treatment of Children in a Specialized Sanatorium and Outpatient Settings. Experience from Irkutsk Oblast
E.Yu. Zorkaltseva, S.V. Pugacheva 68

Analysis of Tuberculosis Cases with a Different Range of Mutations in Pathogen Genes Associated with Resistance to Isoniazid and Rifampicin
T.Yu. Salina, T.I. Morozova 74

The Place of Surgery in the Diagnosis of Genitourinary Tuberculosis
M.P. Korchagin, M.A. Prokopovich 79

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Рецидив туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого возраста. Трудности диагностики
Н.Г. Ершова, Т.А. Наумова, Г.М. Куклина, О.В. Ловачева ***84***

Случай генерализованного туберкулеза с поражением легких и кожи
Л.Т. Николаян, Н.А. Аветисян, Л.М. Егиазарян ***90***

ОБЗОР

Иммунологические и генетические особенности человеческого организма, связанные с микобактериозом органов дыхания (обзор литературы)
А.Д. Егорова, Н.Л. Карпина, В.В. Еремеев ***94***

TABLE OF CONTENTS

CLINICAL OBSERVATIONS

Recurrent Tuberculosis of Intrathoracic Lymph Nodes in the Elderly. Difficulties of Diagnosis
N.G. Ershova, T.A. Naumova, G.M. Kuklina, O.V. Lovacheva ***84***

A Clinical Case of Generalized Tuberculosis with Lung and Skin Lesions
L.T. Nikolayan, N.A. Avetisyan, L.M. Egiazaryan ***90***

REVIEW

Immunological and Genetic Features of the Human Body Associated with Respiratory Mycobacteriosis (Literature Review)
A.D. Egorova, N.L. Karpina, V.V. Yeremeev ***94***

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 103, № 1, 2025

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002.5:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-8-13

Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких

В.А. АКСЕНОВА[1,3], С.Л. НАКОНЕЧНАЯ[1], Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ[2], Н.И. КЛЕВНО[1,3], А.В. КАЗАКОВ[1,2,3], Д.А. КУДЛАЙ[3,4]

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить наиболее значимые параметры в диагностике туберкулеза у детей с ХНЗЛ для формирования групп высокого риска по заболеванию туберкулезом.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 236 детей, которые были разделены на три группы: группа ТБ+ХНЗЛ – 65 детей с первичным туберкулезом и сопутствующим хроническим неспецифическим заболеванием органов дыхания, группы ТБ – 93 ребенка с туберкулезом органов дыхания в активной фазе и группа 78 детей и подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания без туберкулеза, но инфицированных МБТ.

Результаты. ХНЗЛ увеличивают риск более раннего развития туберкулеза у детей. Впервые доказана эффективность IGRA тестов и пробы с АТР для выявления туберкулеза у детей, инфицированных МБТ как с ХНЗЛ аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза.

Ключевые слова: дети, туберкулез, хронические неспецифические заболевания легких, аллерген туберкулезный рекомбинантный, Манту, Диаскинтест, IGRA-тесты.

Для цитирования: Аксенова В.А., Наконечная С.Л., Мизерницкий Ю.Л., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А. Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 8–13. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-8-13

Diagnosis of Tuberculosis in Children with Chronic Non-Specific Lung Diseases

V.A. AKSENOVA[1,3], S.L. NAKONECHNAYA[1], YU.L. MIZERNITSKIY[2], N.I. KLEVNO[1,3], A.V. KAZAKOV[1,2,3], D.A. KUDLAY[3,4]

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

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

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

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

ABSTRACT

The objective: to determine the most significant parameters in the diagnosis of tuberculosis in children with chronic non-specific lung diseases in order to form groups facing a high risk of developing tuberculosis.

Subject and Methods: 236 children were enrolled in the study, who were divided into three groups: TB+CNSLD group – 65 children with primary tuberculosis and concomitant chronic non-specific respiratory disease, TB group - 93 children with active respiratory tuberculosis and a group of 78 children and adolescents with chronic non-specific respiratory diseases without tuberculosis but infected with MTB.

Results. Chronic non-specific lung diseases increase the risk of earlier development of tuberculosis in children. For the first time, effectiveness of IGRA tests and TRA tests for detecting tuberculosis in children infected with tuberculous mycobacteria with both allergic and infectious-inflammatory non-specific lung diseases has been proven.

Key words: children, tuberculosis, chronic nonspecific lung diseases, recombinant tuberculosis allergen, Mantoux, Diaskintest, IGRA tests.

For citation: Aksenova V.A., Nakonechnaya S.L., Mizernitskiy Yu.L., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A. Diagnosis of tuberculosis in children with chronic non-specific lung diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 8–13. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-8-13

Для корреспонденции:
Клевно Надежда Ивановна
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

Correspondence:
Nadezhda I. Klevno
Email: n.i.klevno@mail.ru

Введение

Одной из наиболее сложных и актуальных проблем детской пульмонологии является группа хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ). Болезни органов дыхания стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Известно, что дети с неспецифическими заболеваниями легких заболевают туберкулезом в 6,5 раз чаще, чем в популяции, и у них в 2 раза чаще развиваются осложнения [1, 5, 7]. Туберкулезный процесс в измененных участках легкого отличается распространенностью и склонностью к распаду [6]. Поэтому актуален вопрос о выделении группы высокого риска развития туберкулеза среди детей с хронической неспецифической патологией, требующей своего алгоритма наблюдения.

В настоящее время для выявления латентной туберкулезной инфекции у детей используются два вида иммунодиагностических тестов: *in vivo* и *in vitro* [2, 3, 4]. К *in vivo* тестам относятся кожные пробы – проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина (ППД-Л) и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Последние 20 лет во многих странах для иммунологической диагностики туберкулезной инфекции широко используются лабораторные (*in vitro*) тесты высвобождения интерферона гамма (Interferon Gamma Release Assay, IGRA), основанные на измерении продукции интерферона-γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 [9, 11]. В Российской Федерации и в мире проведены сравнительные исследования *in vivo* и *in vitro* тестов в отношении их чувствительности и специфичности [8, 10]. При этом недостаточно информации о диагностической ценности иммунологических тестов у детей с ХНЗЛ.

Разноречивость суждений в отношении эффективности иммунодиагностических методов у детей с ХНЗЛ аллергического и инфекционно-воспалительного характера также не позволяет сделать однозначных выводов в отношении оптимального подбора или сочетания *in vivo* и *in vitro* тестов.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности научного исследования, направленного на определение факторов риска возникновения локальных форм туберкулеза у детей с ХНЗЛ и формированию группы наиболее высокого риска по заболеванию туберкулезом среди них.

Цель исследования

Определить наиболее значимые параметры в диагностике туберкулеза у детей с ХНЗЛ для формирования групп высокого риска по заболеванию туберкулезом.

Материалы и методы

В исследование были включены дети и подростки в возрасте от 1 года до 17 лет включительно с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Всего в исследование включены 236 детей, которые были разделены на три группы: группа ТБ+ХНЗЛ – 65 детей с первичным туберкулезом и сопутствующим хроническим неспецифическим заболеванием органов дыхания, группа ТБ – 93 ребенка с туберкулезом органов дыхания и группа ХНЗЛ – 78 детей и подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания без туберкулеза, но инфицированных МБТ (по данным пробы Манту). Дополнительно в группе ХНЗЛ были выделены две подгруппы: ХНЗЛ-1 (n=36) – дети с аллергической патологией органов дыхания и ХНЗЛ-2 (n=42) – дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного генеза.

Детям в группах ТБ+ХНЗЛ и ТБ (n=158) проводили анализ анамнестических данных. Оценивали жалобы, данные осмотра, клинические симптомы. Осуществлялись клинико-рентгенологическое и лабораторное обследования для изучения особенностей течения туберкулеза и хронической неспецифической патологии. Общесоматический анамнез включал бытовой и акушерский. Особое внимание уделялось аллергологическому анамнезу, оценивались: рецидивирующие кожные проявления (дерматит); поллиноз; сезонный аллергический ринит; пищевая аллергия; аллергические реакции на лекарственные средства; отек Квинке в анамнезе; аллергическая реакция на применение туберкулина ранее. У всех пациентов выясняли характер течения ранее перенесенных заболеваний органов дыхания до манифестации туберкулезной инфекции.

При поступлении всем пациентам групп ТБ+ХНЗЛ и ТБ проводилась КТ органов грудной клетки (ОГК). Фтизиатрический анамнез включал

сведения о наличии или отсутствии специфических и неспецифических факторов риска заболевания туберкулезом: вакцинация против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М); данные о диспансерном наблюдении детей у фтизиатра; контакт с больными туберкулезом; выясняли наличие/отсутствие жалоб и их характер. Регистрировали общие жалобы (повышение температуры тела, плохой аппетит, повышенная утомляемость, потливость, снижение массы тела) и жалобы вследствие синдрома локального поражения органов и систем (кашель – как сухой, так и влажный, одышка, затруднение дыхания). С целью изучения особенностей клинических проявлений туберкулеза, сочетанного с ХНЗЛ, оценивали бронхолегочный синдром по аускультативным и перкуторным изменениям в легких на момент поступления.

В группах ТБ+ХНЗЛ и группах ТБ и ХНЗЛ (n=236) детям сначала проводился *in vitro* IGRA-тест с использованием QuantiFERON-TB Gold, основанный на твердофазном иммуносорбентном анализе измерения антиген-специфичной продукции ИФН-γ циркулирующими Т-клетками цельной крови. Далее осуществлялась *in vivo* туберкулинодиагностика – проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с АТР в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг).

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) и среднего (стандартное отклонение). Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона (в случае минимального ожидаемого числа наблюдения > 5) и точный тест Фишера (в случае минимального ожидаемого числа наблюдения ⩽ 5). Для оценки силы связи между бинарными показателями использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при p<0,05. Для оценки диагностических характеристик иммунологических проб использовались чувствительность и специфичность.

Результаты исследования

При изучении возрастного состава исследуемых групп выявлено, что в группе ТБ+ХНЗЛ дети в возрасте от 3 до 6 лет встречались чаще, чем в группе ТБ – 24 (36,9%) против 10 (10,7%), p <0,001, что позволяет считать, что дети с ХНЗЛ заболевают туберкулезом в более раннем возрасте, пик заболевания у них приходится на возраст 3-6 лет. Пик заболеваемости туберкулезом у детей группы ТБ приходился на возраст 7-14 лет 44 (46,9%) (рис. 1).

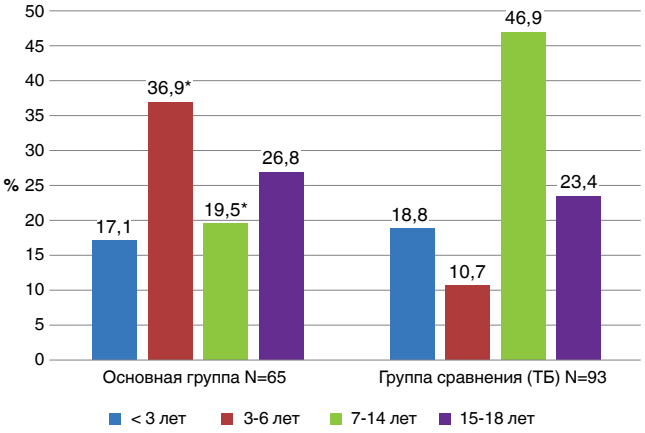


Рис. 1. *Возрастные показатели у детей из групп ТБ+ХНЗЛ и ТБ.*
**значимость различий (p<0,05) при сравнении между группами по критерию χ^2 Пирсона*
Fig. 1. *Age parameters in children from TB+CNSLD and TB groups.*
**significant differences (p<0.05) when comparing groups using Pearson's χ^2 test*

Анамнестические данные пациентов групп ТБ+ХНЗЛ и ТБ представлены в табл. 1. Отмечена тенденция к более высокой частоте аллергических проявлений в анамнезе (p=0,073) и меньшей частоте наблюдения у фтизиатра (p=0,073) среди пациентов группы ТБ+ХНЗЛ. Контакт с больным туберкулезом отмечался одинаково часто (54,8% и 53,8% соответственно) в обеих группах. Таким образом, контакт с больным туберкулезом одинаково опасен для всех, вне зависимости от наличия сопутствующей

Таблица 1. **Данные анамнеза пациентов в группах (ТБ+ХНЗЛ) и (ТБ)**
Table 1. **Case history of the patients TB+CNSLD and TB groups**

Данные анамнеза	Группы		p
	ТБ+ХНЗЛ n=65	(ТБ) n=93	
	абс. (%)	абс. (%)	
Неудовлетворительные бытовые условия	2 (3,1%)	0	0,168
Аллергические проявления	31 (47,7%)	30 (32,2%)	0,073
Отягощенность акушерского анамнеза	2 (3,1%)	0	0,168
Не вакцинированы БСЖ	7 (10,8%)	10 (10,8%)	>0,999
Наблюдение ранее у фтизиатра	13 (20%)	32 (34,4%)	0,073
Контакт с больным туберкулезом установлен при выявлении	35 (53,8%)	51 (54,8%)	>0,999

патологии. Установлено, что даже у детей, состоявших ранее на учете у фтизиатра, позже развивался туберкулезный процесс. Отсюда следует, что дети, имеющие бронхолегочную патологию, подлежат тщательному мониторингу на туберкулез.

При сравнении жалоб установлено, что у пациентов группы ТБ+ХНЗЛ клиническая симптоматика со стороны органов дыхания встречается в 8 раз чаще, а жалобы общего характера – в 2,5 раза чаще, чем в группе ТБ (p<0,001) (рис. 2). Мы предположили, что симптомы общей интоксикации маскируют проявления туберкулезного процесса, которые у детей минимальны.

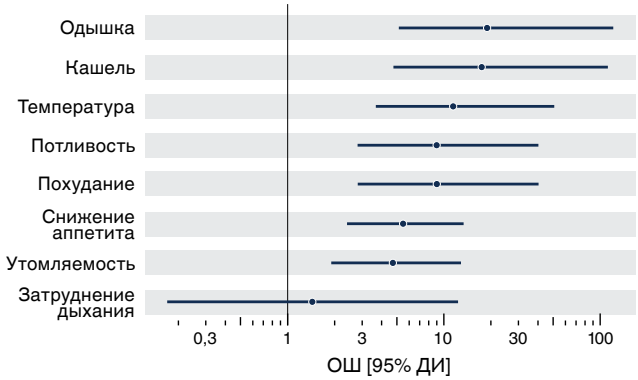


Рис. 2. *Результаты анализа ассоциации жалоб у пациентов группы ТБ+ХНЗЛ и ТБ*

Fig. 2. *Results of the analysis of association of complaints in patients from TB+CNSLD and TB groups*

Важным является факт, что в группе ТБ+ХНЗЛ большинство детей (52 (81,5%)) страдали рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей еще до заболевания туберкулезом. Мы предположили, что рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей – это значимый фактор риска развития туберкулеза у детей с ХНЗЛ, что и было установлено согласно следующим данным: статистически значимое различие (p<0,001) более высокой частоты рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей в группе ТБ+ХНЗЛ по сравнению с группой ТБ (52 (81,5%) против 26 (28%), ОШ = 11,4 (95% ДИ: 5,4-25,6).

В группе ТБ+ХНЗЛ дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей и неустановленной ХНЗЛ до заболевания туберкулезом составляли 43% (28 человек). Это можно объяснить тем, что при туберкулезе формирующийся хронический неспецифический процесс проявился в полной мере, но не был выявлен педиатром. Из этих детей 21/28 (75%) – дети раннего возраста. Таким образом, дети раннего возраста с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей (без ХНЗЛ) являются группой высокого риска по развитию туберкулеза. Пневмония была диагностирована в группе ТБ+ХНЗЛ у 24/65 (36,9%), а в группе ТБ – у 6/93 (6,5%), ОШ = 11,7 [95% ДИ: 4,7; 33], p<0,001, это указывает на то, что ранее перенесенные пневмонии также являются факторами риска развития туберкулеза.

В результате проведенного исследования установлено, что дети 3-6 и 15-17 лет, инфицированные МБТ, с установленным диагнозом ХНЗЛ имеют высокий риск развития туберкулеза при наличии следующих предрасполагающих факторов: пороки развития легких (ОШ=4,02, [95% ДИ: 1,14-18,7], p=0,038), перенесенная ранее пневмония (ОШ=11,7 [95% ДИ: 4,7-33], p<0,001), рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (ОШ=11,4, [95% ДИ: 5,4-25,6], p<0,001).

Клинико-рентгенологическая картина при туберкулезе в сочетании с хроническим заболеванием легких у детей характеризуется полиморфизмом синдромов, что может затруднять диагностику туберкулеза на фоне обострения хронического неспецифического процесса.

Оценка иммунологических тестов в исследуемых группах. Для иммунологического обследования детей и подростков на туберкулез применялись проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с АТР, IGRA-тест (QuantiFERON-TB Gold). Указанные диагностические тесты обладали высокой чувствительностью как у детей в группе ТБ (95,6%, 94,3%, 90,5% соответственно), так и у детей в группе ТБ+ХНЗЛ (92,3%, 90,8%, 86,2% соответственно).

При сравнении пробы с АТР и IGRA-теста у детей группы ХНЗЛ была показана их высокая специфичность (97,4% отрицательных результатов), генез (воспалительный или аллергический) ХНЗЛ не влиял на результат.

Заключение

В результате проведенного исследования определены наиболее значимые параметры для формирования групп высокого риска по заболеванию туберкулезом у детей с ХНЗЛ. Выяснено, что дети 3-6 и 15-17 лет, инфицированные МБТ, с установленным диагнозом ХНЗЛ, при наличии предрасполагающих факторов в виде пороков развития легких, перенесенной ранее пневмонии или наличии рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей, имеют наиболее высокий риск по заболеванию туберкулезом.

Установлена высокая чувствительность и специфичность пробы с АТР и IGRA-тестов у детей, больных туберкулезом и инфицированных МБТ в сочетании с ХНЗЛ как аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза, что позволяет их рекомендовать в качестве скрининговых.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Туберкулез органов дыхания и хронические неспецифические заболевания легких. В кн.: Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.) Хронические заболевания легких у детей. – М: «Практика»; 2011. с. 189-194.
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор. Ру. – 2012. – Т.76, № 8. – С. 27-29.
3. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
4. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®. Методические рекомендации. Москва, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2011.
5. Богорад А.Е., Аксенова В.А., Мизерницкий Ю.Л., Розинова Н.Н., Костюченко М.В. Трудности диагностики туберкулеза у ребенка с хроническим неспецифическим заболеванием легких // Земский врач. – 2011. – Т. 4, № 8. – С. 36-38.
6. Мохначевская А.И., Аксенова В.А. Структура сочетания хронический неспецифических заболеваний легких и туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 78, № 2. – С. 71-74.
7. Розинова Н.Н. Возрастная эволюция хронических заболеваний легких: дети, подростки, взрослые. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 3. Москва; 2003.
8. Слогодская Л.В., Литвинов В., Овсянкина Е. Результаты внутрипробирочного и кожного тестирования QuantiFERON-TB Gold с рекомбинантными белками CFP-10-ESAT-6 у детей и подростков с ТБ или латентной ТБ инфекцией // Педиатрические респираторные обзоры. – 2013. – Т.14, № 2. – С. 565.
9. Maraisa B., Verkuijlb S., Casenghic M., Triasihd R., Paediatric tuberculosis – new advances to close persistent gaps // International Journal of Infectious Diseases. – Vol.113, Suppl. 1. – P. S63-S67. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.003
10. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 40, № S56. – P. 416.
11. World Health Organization. Global TB Report. 2020 Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240016095-eng.pdf [Accessed Jul 01, 2024]

REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberkulez organov dykhaniya i khronicheskiye nespetsificheskiye zabolevaniya legkikh. V kn.: Khronicheskiye zabolevaniya legkikh u detey.* [Respiratory tuberculosis and chronic non-specific lung diseases. In: Chronic lung diseases in children]. Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L., eds. Moscow, Praktika Publ., 2011, pp. 189-194.
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Doktor.ru*, 2012, vol. 76, no. 8, pp. 27-29. (In Russ.)
3. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
4. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. *Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena – Diaskintest®. Metodicheskie rekomendatsii.* [Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen - Diaskintest®. Guidelines]. Moscow, Pervy MGMU Imeni Sechenova Publ., 2011.
5. Bogorad A.E., Aksenova V.A., Mizernitsky Yu.L., Rozinova N.N., Kostyuchenko M.V. Difficulties in the tuberculosis diagnosis in a child with chronic non-specific lung diseases. *Zemsky Vrach*, 2011, vol. 4, no. 8, pp. 36-38. (In Russ.)
6. Mokhnachevskaya A.I., Aksenova V.A. The structure of concurrent chronic non-specific lung diseases and respiratory tuberculosis in children and adolescents. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2011, vol. 78, no. 2, pp. 71-74. (In Russ.)
7. Rozinova N.N. *Vozrastnaya evolyutsiya khronicheskikh zabolevaniy legkikh: deti, podrostki, vzroslyye. Pulmonologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya.* [Age evolution of chronic lung diseases: children, adolescents, adults. Pediatric pulmonology: problems and solutions]. Yu.L. Mizernitsky, A.D. Tsaregorodtsev, eds., issue 3, Moscow, 2003.
8. Slogodskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E. Results of *in vitro* and skin testing of QuantiFERON-TB Gold with recombinant CFP-10-ESAT-6 proteins in children and adolescents with tuberculosis or latent tuberculosis infection. *Pediatricheskiye Respiratornyye Obzory*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 565. (In Russ.)
9. Maraisa B., Verkuijlb S., Casenghic M., Triasihd R., Paediatric tuberculosis – new advances to close persistent gaps. *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 113, suppl. 1, pp. S63-S67. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.003
10. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal*, 2012, vol. 40, no. S56, pp. 416.
11. World Health Organization. Global TB Report. 2020. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240016095-eng.pdf Accessed July 01, 2024

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

Аксенова Валентина Александровна
Д. м. н., профессор
https://orcid.org/0000-0001-8555-6291

Наконечная Софья Левановна
Аспирант
E-mail: prostosonya@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0003-2288-9501

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Valentina A. Aksenova
Doctor of Medical Sciences, Professor
https://orcid.org/0000-0001-8555-6291

Sofya L. Nakonechnaya
Post-Graduate Student
Email: prostosonya@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0003-2288-9501

Клевно Надежда Ивановна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник научного детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-0973-3289

Казаков Алексей Владимирович
Д. м. н., старший научный сотрудник научного детско-подросткового отдела, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), профессор кафедры фтизиатрии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: alexeykazakovl982@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-0973-3289

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-05-43

Мизерницкий Юрий Леонидович
Д. м. н, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
E-mail: yulmiz@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-0740-1718 18

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
15522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Кудлай Дмитрий Анатольевич
Член-корр. РАН, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
E-mail: D624254@gmail.com
Scopus AuthorID: 5717034.
https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Children and Adolescents Department, Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: n.i.klevno@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-0973-3289

Aleksey V. Kazakov
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of Research Children and Adolescents Department, Associate Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: alexeykazakovl982@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-0973-3289

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997
Phone: +7 (495) 434-05-43

Yury L. Mizernitskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of the Russian Healthcare System, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery
Email: yulmiz@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-0740-1718 18

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency,
24 Kashirskoye Highway, Moscow, 15522

Dmitry A. Kudlay
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71, Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: D624254@gmail.com
Scopus AuthorID: 5717034.
https://orcid.org/0000-0003-1878-4467

Поступила 29.06.2023

Submitted as of 29.06.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.24-002.5:616.12
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-14-22

Признаки электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных туберкулезом органов дыхания по данным суточного мониторирования ЭКГ

А.И. НАГАЕВ, Е.А. ШЕРГИНА, Н.Л. КАРПИНА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизация диагностики сердечно-сосудистых нарушений у больных туберкулезом органов дыхания (ТБ ОД) в период проведения противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы. Обследованы 93 больных туберкулезом легких без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проведено суточное мониторирование электрокардиограммы продолжительностью не менее 24 часов с использованием 3 отведений. Анализировались показатели процесса реполяризации миокарда. Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows и STATISTICA 10, использовались непараметрические методы.

Результаты. Выявлялись различные признаки электрофизиологического ремоделирования (ЭР), комбинирующиеся между собой. Наиболее часто эти изменения выражались в гиперадаптации QT к ЧСС, уменьшении значений dQT и Tp-e. Увеличение QTcFmin, dQT, Tp-e встречались редко. Повышенные значения показателя iCEB чаще выявлялись у больных с увеличением продолжительности среднесуточного QT. Между группами больных с ограниченным и распространенным ТБ ОД не получено статистически значимых различий в показателях ЭР. Больным туберкулезом органов дыхания следует проводить анализ QT-динамики и выявлять признаки ЭР, не ограничиваясь исследованием только интервала QT. Изменение QT-динамики не зависит от распространенности туберкулезного поражения легких.

Ключевые слова: электрофизиологическое ремоделирование, интервал QT, туберкулез легких.

Для цитирования: Нагаев А.И., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Признаки электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных туберкулезом органов дыхания по данным суточного мониторирования ЭКГ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 14–22. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-14-22

Signs of Electrophysiological Myocardial Remodeling in Respiratory Tuberculosis Patients according to Daily ECG Monitoring Data

A.I. NAGAEV, E.A. SHERGINA, N.L. KARPINA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to optimize diagnostics of cardiovascular disorders in respiratory tuberculosis patients during anti-tuberculosis therapy.

Subjects and Methods. A total of 93 patients with pulmonary tuberculosis without concomitant cardiovascular diseases (CVD) were examined. Daily electrocardiogram monitoring was performed for at least 24 hours using 3 leads. The parameters of the myocardial repolarization were analyzed. The results of the study were processed using MS EXCEL 2016 for Windows and STATISTICA 10 by nonparametric methods.

Results. Various signs of electrophysiological remodeling (ER) combining with each other were identified. Most often, these changes were expressed in hyperadaptation of QT to heart rate and decrease in dQT and Tp-e values. Increased QTcFmin, dQT, Tp-e were rare. Elevated values of the iCEB index were more often detected in patients with a higher average daily QT duration. No statistically significant differences in ER indices were found between the groups of patients with limited and widespread tuberculosis. Patients with respiratory tuberculosis should have their QT dynamics analyzed and signs of ER should not be limited to QT interval testing alone. QT changes do not depend on the degree of pulmonary tuberculosis dissemination.

Key words: electrophysiological remodeling, QT interval, pulmonary tuberculosis.

For citation: Nagaev A.I., Shergina E.A., Karpina N.L. Signs of electrophysiological myocardial remodeling in respiratory tuberculosis patients according to daily ECG monitoring data. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 14–22. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-14-22

Для корреспонденции:
Нагаев Андрей Игоревич
E-mail: fdcniit@yandex.ru

Correspondence:
Andrey I. Nagaev
Email: fdcniit@yandex.ru

Введение

При туберкулезе легких уже на ранних стадиях развития отмечаются изменения сердечно-сосудистой системы. Давно установлена повышенная чувствительность сосудистой системы к туберкулезной интоксикации. Кроме того, сердечная мышца может быть подвержена влиянию химиотерапии, гипоксии, легочной гипертензии. Изменения миокарда, первоначально возникающие на клеточном уровне, могут быть зафиксированы на электрокардиограмме в виде нарушения процессов деполяризации/реполяризации. Существует гипотеза, что нарушение обменных процессов в миокарде приводит к изменению времени потенциала действия в клетках миокарда, что, в свою очередь, вызывает удлинение времени реполяризации и приводит к формированию электрической нестабильности [3]. В электрофизиологическом смысле это означает, что отдельные участки миокарда оказываются в разных фазах, как деполяризации, так и реполяризации, что и создает условия для появления дополнительных очагов возбуждения и является необходимым условием для развития аритмий.

Понятие «ремоделирование сердца» давно применяется в кардиологии. Сначала данный термин использовался для отражения структурных и анатомических изменений в миокарде, что приводило к нарушению систолической функции сердца, а электрофизиологически выражалось различными аритмиями. В настоящее время это понятие используется шире и применяется к электрофизиологическим процессам, происходящим в миокарде. По мнению ряда авторов, электрофизиологическое ремоделирование сердца (ЭР) – это комплекс метаболических, структурных и молекулярных изменений в миокарде, ассоциированный со структурным ремоделированием сердца, приводящий к нарушению электрофизиологических свойств последнего и проявляющийся патологическими электрофизиологическими и электрокардиографическими феноменами [4]. Вероятно, что данные патологические процессы протекают параллельно, однако в ряде случаев электрокардиографические проявления опережают структурные [13]. Среди неинвазивных методик, которые сегодня используются для анализа признаков ЭР, можно использовать анализ интервала Q-T и его производных, а также оценку пространственной и трансмуральной дисперсий реполяризации. В своем исследовании Castro Hevia J., et al. сообщил, что существует тесная связь между угрожающей жизни желудочковой аритмией и увеличением этих параметров. Среди альтернативных маркеров, появившихся в последнее время, следует выделить анализ адаптации интервала QT к частоте сердечного ритма (QT-динамика) и оценку индекса электрофизиологического баланса.

Разнообразие используемых методов исследования и показателей электрофизиологического ремоделирования, большая вариабельность получаемых результатов значительно усложняет как анализ проведенных ранее работ, так и достижение некоего консенсуса в определении набора необходимых параметров исследования. Из большого числа параметров, характеризующих электрическую нестабильность миокарда, в настоящей работе проанализированы наиболее часто используемые из них.

Проведение анализа показателей электрокардиограммы позволяет спрогнозировать риск развития нарушений ритма, своевременно предпринять возможности профилактических мероприятий и повысить надежность клинического прогноза. Это является особенно актуальным в связи с тем, что сердечно-сосудистая патология является одной из ведущих проблем практической и научной медицины.

В последние годы во всем мире возрастает актуальность проблемы внезапной сердечной смерти (ВСС), причем нередко умирают люди, не имеющие признаков ишемической болезни сердца. Причиной ВСС в таких случаях, как правило, является жизнеугрожаемая аритмия, большой вклад в возникновение которой вносит дисфункция симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы – ВНС.

Все больше появляется публикаций, в которых рассматриваются клинические и патофизиологические аспекты в основном отдельных разделов кардиологии и смежных дисциплин. В частности, изучаются механизмы аритмогенеза при ишемической болезни сердца (ИБС) и наследственных каналопатиях; ремоделирование сердца при хронических заболеваниях легких (ХЗЛ) и др. Однако все еще ограничено число работ, дающих представление о современном уровне знаний на стыке фтизиатрии и кардиологии.

Цель исследования

Оптимизация диагностики сердечно-сосудистых нарушений у больных туберкулезом органов дыхания (ТБ ОД) в период проведения противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы

Проспективное открытое исследование выполнено на базе отделения функциональной диагностики

Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Критерии включения: больные в возрасте 18 лет и старше, подтвержденный диагноз туберкулеза органов дыхания по общепринятым критериям, длительность противотуберкулезной терапии – не более 30 дней.

Критерии невключения: сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия с количеством эктопических комплексов 10% и более от суточного количества комплексов QRS, искусственный водитель ритма, постинфарктный кардиосклероз, клинически выраженная ИБС, прием антиаритмических препаратов.

При выявлении у пациентов на ЭКГ перманентной формы фибрилляции или трепетания предсердий, блокады ножек пучка Гиса они также не включались в исследование в связи с невозможностью достоверной оценки изучаемых параметров электрокардиограммы (ЭКГ).

В исследование включены 93 пациента, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Таблица 1. **Характеристики пациентов**

Table 1. **Description of the patients**

Показатели	Значение
Число пациентов, абс.	93
Мужчины/женщины, абс. (%)	47/46 (50,5/49)
Средний возраст (M±SD), лет	44 ± 15,08
Клинические формы туберкулеза органов дыхания:	
туберкулема, абс. (%)	21 (22,6)
очаговая, абс. (%)	10 (10,75)
инфильтративная, абс. (%)	22 (23,65)
диссеминированная, абс. (%)	8 (8,6)
фиброзно-кавернозная, абс. (%)	24 (25,8)
цирротическая, абс. (%)	8 (8,6)

Суточную регистрацию ЭКГ сигнала проводили в первый месяц госпитализации в течение не менее 24 ч с расположением электродов на грудной клетке для получения модифицированных отведений aVF, V_2, V_5. Для регистрации использовали аппаратно-программный комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Холтеровский анализ – АСТРОКАРД» (АО «Медитек», Россия).

Оценка состояния процессов реполяризации миокарда проводилась по следующим показателям: значение интервала QT на минимальной ЧСС (QTmin, мс); корригированный интервал QT на минимальной ЧСС (QTcFmin, мс); среднесуточная продолжительность интервала QT (QTend, мс); корригированный среднесуточный интервал QT (сутQTcF, мс); временная (пространственная) дисперсия интервала QT (разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT, измеренными в разных отведениях ЭКГ одного и того же цикла, dQT, мс); трансмуральная дисперсия реполяризации, ТДР, (интервал между верхушкой и окончанием Т-зубца, оцениваемый, как правило, в прекардиальных отведениях ЭКГ, Тр-е, мс). Также дополнительно анализировались среднесуточный коэффициент линейной регрессии QT-динамики («slope» QT/RR), значение коэффициента сдвига QT-динамики («intercept» QT/RR); среднесуточная продолжительность желудочкового комплекса (QRS, мс); среднесуточная ЧСС (уд/мин); индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (iCEB), определяемый как отношение продолжительности интервала QT к продолжительности комплекса QRS.

Измерение длительности интервала QT на минимальной ЧСС проводилось мануально. За начальную точку QRS принималось место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ(R) в зубец Q(R), а конечной точкой – максимально поздняя точка зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию T-P. Для точного определения окончания зубца T при мануальном измерении длительности интервала QT использовали метод Е.В. Лепешкина и Б.К. Суравица (метод наклона) – проведение касательной линии вдоль максимального изгиба нисходящей части зубца T до пересечения с изолинией. Интервал RR определяли перед комплексом QRS, где измеряли QT (рис. 1). Измерение продолжительности интервала QT на минимальной ЧСС проводили по отведению V_5.

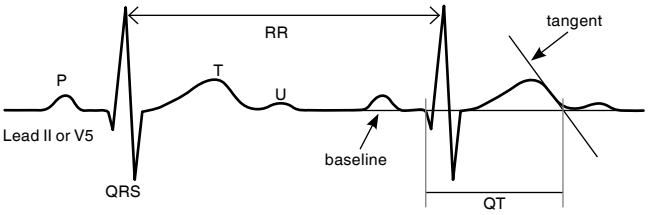


Рис. 1. *Метод Е.В. Лепешкина и Б.К. Суравица для измерения интервала QT*

Fig. 1. *The method of QT interval assessment developed by E.V. Lepeshkin and B.K. Suravitsa*

Необходимо отметить, что различия между результатами измерений интервала QT, полученные разными специалистами, достигают 20-28 мс. В большинстве случаев ошибки измерений обусловлены субъективными факторами, особенно если измерения производятся мануальным способом [19, 20]. В нашем исследовании измерения проводились автоматически программой анализа мониторограмм большинства показателей за исключением QT на минимальной ЧСС. Проверку «достоверности» мануального измерения длительности интервала QT проводили с использованием Bland–Altman plot (рис. 2).

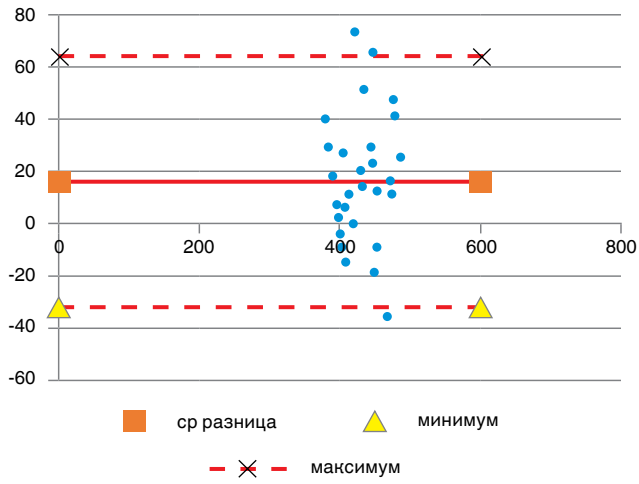


Рис. 2. *График разницы измерений интервала QT*

Fig. 2. *The curve reflecting the difference in QT interval measurement*

По методике, описанной выше, независимо 3 специалистами по функциональной диагностике было проведено измерение длительности фактического интервала QT и его корригированного значения у 30 больных. Сравнительный анализ показал, что средняя величина разницы (ошибки) в измерении длительности интервала QT составила только 18,2 ±22 мс (p=0,07). Это позволило нам отказаться от расчета средних значений длительности интервала QT по 3 соседним кардиоциклам. Во-первых, средняя разность между измерениями равна всего лишь 18,2 мс, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей составило ± 22 мс, что невелико по сравнению с самими значениями.

Коррекцию интервала QT проводили по формуле Fridericia, $QTcF = QT/(RR)^{0,33}$.

Методом регрессионного линейного анализа изучалась зависимость абсолютного значения интервала QT от интервала RR. Также определялось должное предиктивное значение QT (QTpred) по формуле, предложенной P. Rautaharju [20].

Анализ dQT проводился по трем мониторным отведениям. Величина дисперсии интервала QT зависит от количества включенных в оценку отведений ЭКГ [15], исключение же из анализа нескольких отведений (артефакты, плохая дифференциация зубца T) потенциально может повлиять на результат анализа в сторону уменьшения. Для устранения этого фактора был использован такой показатель, как нормализованная дисперсия интервала QT (ΔQTc), который рассчитывают по формуле (H. Huikuri, et al.):

$$\Delta QTc = dQTc\sqrt{\text{число использованных отведений}}.$$

Границы нормальных значений изучаемых параметров: QTmin < 530 мс, QTcFmin < 441/451 мс (мужчины/женщины соответственно), QTend 327-401 мс, slope QT/RR 0,13-0,24, intercept QT/RR 189-284, сутQTcF 382-421 мс, dQT 45-70 мс, Tp-e 69-92 мс, iCEB 3,14-5,35 (Lu H.R., et al., 2013), средняя ЧСС 60-90 уд/мин [11]. Укороченным значением QT считалось значение QT при ЧСС ⩽ 88% QTpred, или QT ⩽ 300-340 мс, QTc <320 мс [14].

При проведении суточного мониторирования ЭКГ тщательно соблюдались национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [16].

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows и STATISTICA 10. Исследуемые данные представлены в виде медианы и 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Me (Q_1- Q_3)), 95% ДИ. Проводилось округление цифровых величин до значимых значений. Характер распределения данных оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп по количественным признакам использовали критерии Манна-Уитни-Уилкоксона. Значимой считалась разница при уровне p<0,05. Наличие и силу корреляционной связи проверяли с использованием коэффициента Кендалла.

Результаты исследования

Результаты проведенного анализа показателей электрофизиологического ремоделирования (ЭР) у больных туберкулезом легких представлены в табл. 2.

Таблица 2. **Показатели электрофизиологического ремоделирования у больных**

Table 2. **Electrophysiological remodeling indices in patients**

Показатель, единицы измерения	Значения показателей Me [Q1-Q3], 95% ДИ	Пределы референсных значений
QTmin, мс	420 [398-453], ДИ 95% [409-431] мс	<530
QTcFmin, мс	401 [384-417], ДИ 95% [393-406] мс	<451
QTend, мс	366 [345-387], ДИ 95% [358-375] мс	327-401
slope QT/RR	0,23 [0,19-0,27], ДИ 95% [0,23-0,26]	0,13-0,24
intercept QT/RR	179,98 [151,01-207,79], ДИ 95% [166,9-189,36]	189-284
сутQTcF, мс	397 [381-417], ДИ 95% [389-402] мс	382-421
dQT, мс	6,0 [3,0-14,0], ДИ 95% [4,0-8,0] мс	45-70
ΔQTc, мс	10,39 [5,20-24,25], ДИ 95% [6,93-13,86] мс	нет*
Tp-e, мс	68,0 [71,0-88,0], ДИ 95% [65,0-69,0] мс	69-92
iCEB	4,5 [4,1-5,0], ДИ 95% [4,4-4,7]	3,14-5,35

* *зависит от полученного значения dQT и системы наложения электродов*

* *depends on the obtained dQT value and electrode placement system*

Как следует из табл. 2, величины медиан в большинстве показателей находились в пределах границ нормальных значений. Патологическое снижение медианы выявлено только в трех показателях: коэффициент сдвига уравнения линейной регрессии QT-динамики (intercept QT/RR) (179,98 при норме 189-284), трансмуральная дисперсия реполяризации (Тр-е, мс) (68 при норме 69-92), наиболее выраженное снижение, медиана временной (пространственной) дисперсии dQT (6 при норме 45-70), что также подтверждено расчетом нормализованного значения ΔQTc (10,39).

Анализ частоты выявления изменений показателей, характеризующих электрофизиологическое ремоделирование, представлен на диаграмме 1.

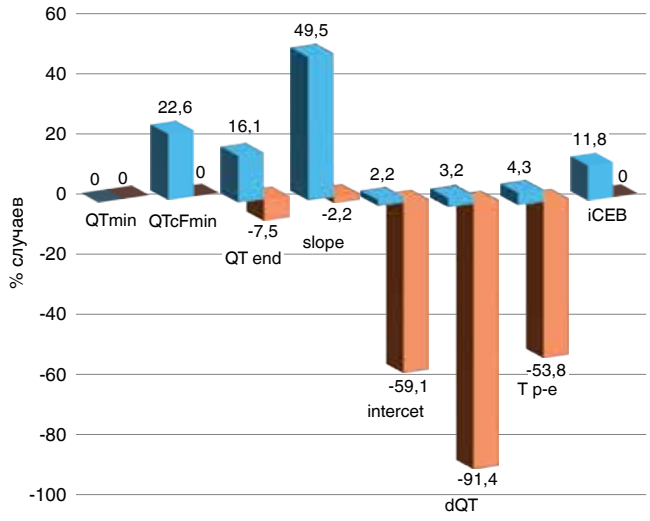


Диаграмма 1. *Частота выявления изменений показателей ЭР*

Chart 1. Frequency of detection of changes in ER parameters

Так, при анализе значений продолжительности электрической систолы желудочков на минимальной ЧСС (величина интервала QTmin) не обнаружено увеличение ее у всех обследованных, в то время как ее корригированные значения были увеличенными у 5/93 (5,4%) больных (от 451 до 498 мс). Среднесуточная продолжительность электрической систолы желудочков увеличена (403-531 мс) у 15/93 (17,3%) больных и уменьшена у 7/93 (7,5%). Анализ QT -динамики у больных, включенных в исследование, представлен на рис. 3. В 49,5% случаев (46/93) был выявлен крутой тип наклона прямой QT-динамики «Step Slope» (увеличение значения показателя «slope») (рис. 3 B). Тип «Flat Slope» (уплощенный тип наклона прямой QT-динамики, уменьшение значения показателя «slope» (рис. 3 C)) был выявлен только у 2/93 (2,2%) больных. Увеличение значения коэффициента сдвига (intercept) определялось у 2/93 (2,2%), уменьшение – у 55/93 (59,1%) больных. Остальные обследованные имели нормальный тип наклона

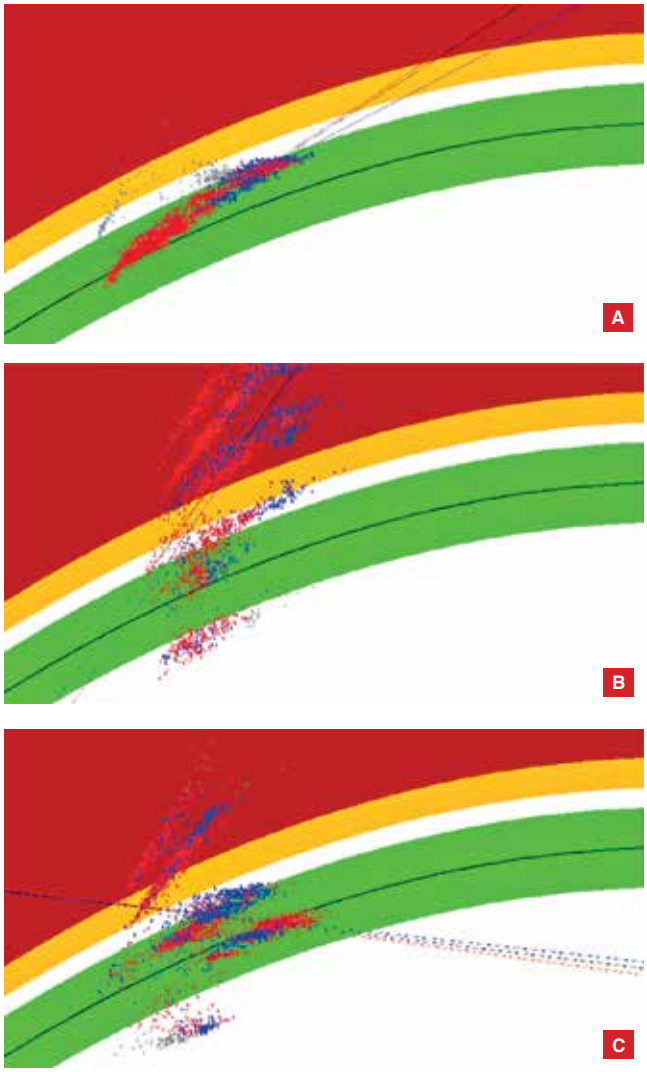


Рис. 3. *Графики уравнений линейной регрессии, показывающие зависимость между интервалами RR и абсолютным значением интервала QT (A – C)*.*
**A – «нормальный тип» динамики; B – тип «Step slope»; C – тип «Flat Slope»; по вертикали отложено значение QT, по горизонтали величина RR; зеленая зона – диапазон референсных значений; оранжевая зона – диапазон значений, выходящий за предел референсных; точки красного и синего цвета – значение QT/RR*

Fig. 3. *Linear regression equation graphs showing the relationship between RR intervals and the absolute value of the QT interval (A–C)*.*
**A – "normal type" of changes; B – "Step slope" type; C – "Flat slope" type; QT value is plotted vertically, RR value is plotted horizontally; green zone – reference value range; orange zone – range of values beyond reference; red and blue dots – QT/RR value*

прямой уравнения линейной регрессии QT/RR (рис. 3 A).

Наибольшее количество случаев изменений было выявлено по показателю временной пространственной дисперсии QT. Увеличенное значение отмечалось у 3/93 (3,2%) больных, а его уменьшенное значение – у 85/93 (91,4%). Показатель трансму-

ральной дисперсии реполяризации был увеличен у 4/93 (4,3%) больных, уменьшен – у 50/93 (53,8%).

Изменения также определяются и при анализе значений индекса кардиоэлектрофизиологического баланса, он был увеличен у 11/93 (11,8%) больных.

Интересна характеристика 5 больных, имеющих повышение QTcFmin. Ретроспективно установлено, что у них на ЭКГ покоя интервал QT был нормальным по продолжительности. Однако при выполнении ХМ-ЭКГ отмечалось не только увеличение QTcF при нормальном значении QTmin, но и увеличение среднесуточного значения QT, увеличение slope QT/RR, уменьшение intercept QT/RR, увеличение сутQTcF, iCEB; уменьшение пространственной дисперсии QT и нормальные значения ТДР. Случаев, характеризующихся укорочением значений абсолютного и корригированного интервалов QT, не обнаружено.

Также проводился сравнительный анализ показателей реполяризации в зависимости от клинических форм туберкулеза органов дыхания. Учитывая небольшое число наблюдений по каждой клинической форме туберкулеза, были сформированы группы больных по распространенности процесса. В группу «ограниченные процессы» вошли больные с туберкулемой, очаговой и инфильтративной формами. В группу «распространенные процессы» вошли пациенты с диссеминированной, фиброзно-кавернозной, цирротической формами (табл. 3).

При попарном сравнении данных между I и II группами выявлены статистически значимые различия медиан интервала QT на минимальной ЧСС (QTmin), корригированного интервала QTcFmin и среднесуточного корригированного интервала сутQTcF, $p<0,05$. Значения медиан указанных показателей были выше в группе 2 «распространенные процессы», но их величины не выходили за пределы референсных значений. В группе 2 также отмечено повышение медианы коэффициента линейной регресии QT-динамики (0,26), но различия были незначимы ($p>0,05$). Значимое снижение медианы трансмуральной дисперсии реполяризации (66 мс, $p<0,$) было между группами 1 и 2.

Учитывая, что в ряде случаев у одного больного имелись разнонаправленные изменения показателей QT-динамики, нами проведен анализ коэффициента корреляции Кендалла между показателями «slope» и «intercept». Обратная сильная корреляционная связь наблюдается между показателями slope и intercept QT-динамики (R = -0,89, $p <,05$).

Ограничения проведенного исследования. В данном исследовании была изучена относительно небольшая группа больных, в связи с чем полученные результаты могут несколько отличаться в популяции.

Обсуждение. Особым проявлением нарушения процесса реполяризации и главным проаритмогенным фактором, угрожающим жизни желудочковой аритмией, является удлинение или укорочение интервала Q-T на ЭКГ и изменение его производных. Именно эти показатели включены в клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022 г. и являются обязательными для контроля за нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы при лечении больных ТБ ОД.

Результаты нашего исследования показали отсутствие укорочения абсолютного и корригированного интервалов QT и увеличения абсолютного интервала QTmin. Увеличение корригированного интервала QT были выявлены всего у 5 (5,4%) больных со значениями менее 500 мс. Это свидетельствует об отсутствии значительного замедления ПД М-клеток [17]. Возникает необходимость применения современного метода исследования сердца ХМ-ЭКГ с анализом других, наиболее часто применяемых показателей в кардиологии, для раннего выявления электрической нестабильности миокарда.

По данным C. Antzelevitch и соавт., (2008), электрофизиологическую гетерогенность миокарда (асинхронность реполяризации желудочков) бо-

Таблица 3. **Показатели электрофизиологического ремоделирования у больных 1 и 2 групп**
Table 3. **Electrophysiological remodeling parameters in patients from Groups 1 and 2**

Показатель, ед. измерения	Пределы референсных значений	I группа (ограниченный процесс), *n* = 53	II группа (распространенный процесс), *n* = 40	U-тест Манна-Уитни-Уилкоксона
	Me (ДИ 95%)			
QTmin, мс	<530 мс	409 [404-429]	434 [415-435,5]	U = 792,5; Z = -2,07; p 0,03
QTcFmin, мс	<441/451 мс	392 [387-402]	406 [401-417]	U = 710; Z = -2,71; p 0,006
QTend, мс	327-401 мс	359 [355-371]	377 [358-386]	U = 828,5; Z = -1,79; p 0,07
slope QT/RR	0,13-0,24	0,22 [0,21-0,26]	0,26 [0,22-0,27]	U = 910; Z = -1,16; p 0,24
intercept QT/RR	189-284	181,48[165,878-198,39]	179,77 [161,3-199,01]	U = 1038; Z = 0,17; p 0,87
сутQTcF, мс	382-421 мс	389 [382-397]	406 [397-416]	U = 655; Z = -3,13; p 0,001
dQT, мс	45-70 мс	5 [3,0-7,0]	6,5 [4,0-12,0]	U = 842,5; Z = -1,68; p 0,9
Tp-e, мс	69-92 мс	66 [65-69]	70,5 [66,5-77,5]	U = 786; Z = -2,12; p 0,03
iCEB	3,14-5, 35	4,46 [4,2-4,7]	4,59 [4,5-4,95]	U = 857,5; Z = -1,57; p 0,12

лее информативно характеризует именно значение пространственной дисперсии реполяризации (dQT) в сравнении с интервалами QT, QTc [6, 11]. При отсутствии изменений продолжительности желудочкового комплекса QRS (блокада ножек пучка Гиса, очаговые нарушения внутрижелудочковой проводимости и др.) дисперсия интервала QT отражает региональную неоднородность реполяризации (восстановления) желудочков. Анализ этого показателя у больных ТБ ОД выявил, что увеличение значения dQT выявляется крайне редко – 3 больных (3,2%), а у большинства больных (91,4%) определяется его существенное снижение. Такие изменения доказывают, что у большинства больных ТБ ОД отсутствуют признаки региональнй неоднородности реполяризации желудочков или же наблюдаются крайне редко.

Изменение трансмуральной дисперсия реполяризации T p-e (ТДР) как показателя количественной неоднородности миокарда диагностировано у более половины больных ТБ ОД (58,3%). Причем его увеличение определялось редко – у 4 больных (4,3%), а у большинства больных – 50/93 (53,8%) он был сниженным, что свидетельствует об отсутствии количественной неоднородности реполяризации, и, по мнению специалистов, связан с влиянием тонуса ВНС на ТДР [16]. Учитывая электрофизиологический смысл этого показателя, становится понятным, что уменьшение значений ТДР свидетельствует об изменении потенциала действия (ПД) М-клеток сердечной мышцы больных ТБ ОД, который укорачивается в большей степени, чем ПД эпи- и эндокардиальных клеток.

Учитывая, что в исследование не входили больные с наличием блокад в системе Гиса, можно сказать, что замедление процессов реполяризации не является характерным признаком ЭР для больных ТБ ОД.

Значительное уменьшение значения dQT и снижение T p-e (ТДР) требует дополнительного изучения. Исходя из физиологического смысла, очевидно, что процессы реполяризации миокарда больных ТБ ОД протекают более гомогенно [11], а интервал QT отличается большей стабильностью значений. Следовательно, для больных ТБ ОД не является характерным возникновение тахиаритмии типа «пируэт», так как не возникает патологической триггерной активности, вызванной преждевременными постдеполяризационными потенциалами, но для реализации других пароксизмальных нарушений ритма имеются и другие механизмы.

Анализ изменения показателей QT-динамики показал, что у больных ТБ ОД более чем в половине случаев (61,3%) встречаются нарушения адаптации величины интервала QT к частоте сердечного ритма (QT-динамика) в виде гиперадаптации QT к ЧСС (59,1% случаев). Об этом свидетельствует увеличение показателя «slope» QT/RR (49,5%) и снижение показателя «intercept» QT/RR (59,1%). При гиперадаптации Q-T к ЧСС интервал QT быстрее укорачивается во время тахикардии и также быстро удлиняется во время брадикардии. Такие изменения показателей, по данным работ А.В. Ардашева и Л.М. Макарова [1, 9], обусловлены увеличением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системой (ВНС). Преобладание симпатической регуляции (СР) у больных ТБ неоднократно было подтверждено в различных работах [8, 10]. Наблюдаемое у больных ТБ ОД изменение QT-динамики в виде гиперадаптации QT к ЧСС является следствием симпатикотонии, в результате которой может быть реализован такой механизм аритмогенеза, как патологическая триггерная активность за счет поздней постдеполяризации [2, 7]. Изменение показателей QT-динамики обратной направленности: уменьшение значения показателя «slope» QT/RR и увеличение значения «intercept» QT/RR определялись в единичных случаях у 2 больных (2,2%). Однако не следует забывать, что в целом снижение или повышение значений slope QT/RR обычно является неблагоприятным прогностическим фактором. В небольшом количестве случаев (11,8%) у больных ТБ ОД определялось нарушение динамического равновесия между процессами де-/и реполяризации (iCEB).

Таким образом, складывается впечатление не об увеличении продолжительности реполяризации миокарда у больных ТБ ОД, а о нарушении процесса адаптации к изменяющимся гемодинамическим условиям. Наиболее характерными механизмами аритмий для больных ТБ ОД может являться триггерная активность за счет поздней постдеполяризации. Также возможным способом реализации аритмогенного субстрата могут являться и другие механизмы, которые не обсуждались авторами в настоящей статье.

По результатам проведенного исследования больные ТБ ОД имеют, как правило, сочетание признаков электрофизиологического ремоделирования миокарда. Анализ показателей электрофизиологического ремоделирования у больных с ограниченными и распространенными формами ТБ ОД не выявил клинически значимых различий. Достоверные различия показателей QTmin и ее производных у больных распространенными формами туберкулеза не выходили за пределы референсных значений. Остальные показатели отличались от данных больных с ограниченными формами туберкулеза, но были статистически недостоверны.

Анализ собственного материала позволяет с уверенностью утверждать, что суточное мониторирование ЭКГ с анализом параметров процесса реполяризации миокарда позволяет выявлять группы больных, имеющих признаки электрофизиологического ремоделирования. Больные ТБ ОД с электрической нестабильностью миокарда по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ должны быть взяты под особое

наблюдение для контроля состояния сердца врачами-фтизиатрами и кардиологами в связи с риском развития пароксизмальных нарушений ритма в процессе лечения.

Заключение

В целях ранней диагностики сердечно-сосудистых нарушений и контроля за состоянием сердца в процессе лечения рекомендуется использовать комплекс инструментальных методов исследований, включающих электрокардиографию и холтеровское мониторирование ЭКГ, особенно в случаях клинических проявлений сочетанного заболевания сердца и жалобами на наличие нарушений ритма. Больным туберкулезом органов дыхания следует проводить анализ QT-динамики и выявлять признаки ЭР, не ограничиваясь исследованием только интервала QT. Изменение QT-динамики не зависит от клинической формы туберкулеза легких.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы). Статья подготовлена в ходе выполнения темы НИР 122041200022-2.

The funding: The study had no sponsorship support (the authors used own resources). The article was prepared during the implementation of Research no. 122041200022-2.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests, obvious or potential, related to this publication.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., Озерофф О., Сансалоне Р., Желяков Е.Г., Каппато Р., Снежицкий В.А. и др. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 1-9.
2. Беляева Л.Б. Патофизиология аритмий: учебное пособие / Витебск, ВГМУ; 2010.
3. Горовенко И.И., Болтач А.В., Гайдук Е.И., Новицкая Л.Г., Силиванович М.В., Горовенко Н.И. Основные механизмы метаболизма в миокарде и возможные пути лекарственного воздействия // Лечебное дело. – 2018. – Т. 61, № 3. – С. 34-39.
4. Иванов Г.Г., Сула А.С. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. – Москва: Техносфера; 2009.
5. Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А., Зорин Д.А., Нечепуренко А.А. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 46-61. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661
6. Искендеров Б.Г. Электрическая нестабильность сердца при артериальной гипертензии: монография. – Пенза; 2009.
7. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): руководство для врачей. – 4-е изд., испр. и доп. – СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2020.
8. Лысов А.В., Иванова О.Г., Мордык А.В. Вариабельность сердечного ритма и общая реактивность организма в процессе основного курса химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких // Казанский мед. журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 201-203.
9. Макаров Л.М. Физиологическое значение и нормативные параметры частотной адаптации интервала QT при холтеровском мониторировании у здоровых лиц молодого возраста // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 54-58.
10. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – №1. – С. 16-21.
11. Рыбак О.К., Довгалевский П.Я., Фурман Н.В., Шамьюнов М.Р., Аверьянова А.П., Морозов И.А. Длительность и дисперсия интервала QT у больных стенокардией и инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 5-9.

REFERENCES

1. Ardashev A.V., Oseroff O., Sansalone R., Zhelyakov E.G., Cappato R., Snezhitskiy V.A. et al. Recommendations for the management of COVID 19 patients regarding proarrhythmic effects of some current treatments, specifically if these patients suffer from arrhythmias, and for those receiving antiarrhythmic therapy. Eurasian Arrhythmology Association (EURA), Argentinean Society of Arrhythmias (SADEC), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). *Kardiologiia,* 2020, vol. 60, no. 10, pp. 1-9. (In Russ.)
2. Belyaeva L.B. *Patofiziologiya aritmiy: uchebnoye posobiye.* [Pathophysiology of arrhythmias: a handbook]. Vitebsk, VGMU Publ., 2010.
3. Gorovenko I.I., Boltach A.V., Gayduk E.I., Novitskaya L.G., Silivanovich M.V., Gorovenko N.I. Basic mechanisms of metabolism in the myocardium and possible pathways of drug action. *Lechebnoye Delo*, 2018, vol. 61, no. 3, pp. 34-39. (In Russ.)
4. Ivanov G.G., Sula A.S. *Dispersionnoye EKG-kartirovaniye: teoreticheskiye osnovy i klinicheskaya praktika.* [Dispersion ECG mapping: theoretical foundations and clinical practice]. Moscow, Techosfera Publ., 2009.
5. Ilov N.N., Surikova O.N., Boytsov S.A., Zorin D.A., Nechepurenko A.A. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Rossiysky Kardiologicheskiy Journal*, 2021, vol. 26, no. 12, pp. 46-61. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661
6. Iskenderov B.G. *Elektricheskaya nestabilnost serdtsa pri arterialnoy gipertenzii: monografiya.* [Electrical instability of the heart in arterial hypertension: monograph]. Penza, 2009.
7. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. *Aritmii serdtsa (Rasstroystva serdechnogo ritma narusheniya provodimosti. Prichiny, mekhanizmy, elektrokardiograficheskaya i elektrofiziologicheskaya diagnostika, klinika, lecheniye): rukovodstvo dlya vrachey.* [Cardiac arrhythmias (Heart rhythm disorders, conduction disturbances. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinical signs and treatment): the guide for doctors]. 4th ed., suppl. and amend., St. Peterburg, OOO Izdatelstvo Foliant Publ., 2020.
8. Lysov A.V., Ivanova O.G., Mordyk A.V. Heart rate variability and general reactivity of the body during the main course of chemotherapy in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Kazanskiy Med. Journal*, 2007, vol. 88, no. 5, pp. 201-203. (In Russ.)
9. Makarov L.M. Physiological significance and normative parameters of frequency adaptation of the QT interval during Holter monitoring in healthy young individuals. *Kardiologiia*, 2008, no. 4, pp. 54-58. (In Russ.)
10. Mordyk A.V. Frequency and pathogenesis of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny,* 2010, no. 1, pp. 16-21. (In Russ.)
11. Rybak O.K., Dovgalevsky P.Ya., Furman N.V., Shamyunov M.R., Averyanova A.P., Morozov I.A. Duration and dispersion of the QT interval in patients with angina pectoris and myocardial infarction. *Rossiysky Kardiologicheskiy Journal,* 2001, no. 2, pp. 5-9. (In Russ.)

12. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы // В кн. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Берестень Н.Ф, Сандрикова В.А., Федоровой С.И. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. – с. 99-117.
13. Batdorf N.J. Month-to-Month and Year-to-Year Reproducibility of High Frequencies QRS ECG Signals // II Journal of Electrocardiology. – 2004. – Vol. 37, № 4. – P. 289-296.
14. Gussak I., Brugada P., Brugada J., et al. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals // Card. Electrophysiol. Rev. – 2002. – № 6. – P. 49-53.
15. Haapalahti P., Makijarvi M., Montonen J., et al. Effects of cardiovascular autonomic function tests on Q-T dispersion in the12-lead electrocardiogram of healthy patients // J. Electrocardiology. – 2000. – № 33. – P. 321-327.
16. Hennein R., Hwang S.J., Au R., et al. Barriers to Medication Adherence and Links to Cardiovascular Disease Risk Factor Control: The Framingham Heart Study // Intern Med J. – 2018. – Vol. 48, № 4. – P. 414-421.
17. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia caused by drug-induced long QT syndrome // Journal of Arrhythmology. – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 30-40. https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03.
18. Liu Y., Fu X., Gao H., Ren Y., Li H., He Y., Wang G. Effects of different concentrations of desflurane on index of cardiac electrophysiological balance in gynecologic surgery patients // Can J Physiol Pharmacol. – 2020. – Vol. 98, № 5. – P. 332-335. https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0290
19. Murray A., McLaughlin N.B., Burke J.P., et al. Errors in manual measurement of Q-T intervals // Brit. Heart J. – 1994. – № 71. – P. 386-390.
20. Rautaharju P.M., Zhang Z.M. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: Eight decades of incorrect application of power functions // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – № 13. – P. 1211–1218.
21. Tran H., White C.M., Chow M.S. An evaluation of the impact of gender and age on Q-T dispersion in healthy subjects // Ann. Noninvasive Electrocardiology. – 2001. – № 6. – P. 129-133.

12. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. *Kholterovskoye monitorirovaniye elektrokardiogrammy. V kn. Funktsionalnaya diagnostika: natsionalnoye rukovodstvo.* [Holter monitoring of the electrocardiogram. In: Functional diagnostics: national guidelines]. Beresten N.F., Sandrikov V.A., Fedorova C.I., eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, pp. 99-117.
13. Batdorf N.J. Month-to-month and year-to-year reproducibility of high frequencies QRS ECG signals. *Journal of Electrocardiology,* 2004, vol. 37, no. 4, pp. 289-296.
14. Gussak I., Brugada P., Brugada J. et al. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals. *Card. Electrophysiol. Rev.,* 2002, no. 6, pp. 49-53.
15. Haapalahti P., Makijarvi M., Montonen J. et al. Effects of cardiovascular autonomic function tests on Q-T dispersion in the12-lead electrocardiogram of healthy patients. *J. Electrocardiology,* 2000, no. 33, pp. 321-327.
16. Hennein R., Hwang S.J., Au R. et al. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: The Framingham Heart Study. *Intern. Med. J.,* 2018, vol. 48, no. 4, pp. 414-421.
17. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. Traditional and new electrocardiographic predictors of non-sustained polymorphic ventricular tachycardia caused by drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology,* 2022, vol. 29, no. 2, pp. 30-40. https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-03.
18. Liu Y., Fu X., Gao H., Ren Y., Li H., He Y., Wang G. Effects of different concentrations of desflurane on index of cardiac electrophysiological balance in gynecologic surgery patients. *Can. J. Physiol. Pharmacol.,* 2020, vol. 98, no. 5, pp. 332-335. https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0290
19. Murray A., McLaughlin N.B., Burke J.P. et al. Errors in manual measurement of QT intervals. *Brit. Heart J.,* 1994, no. 71, pp. 386-390.
20. Rautaharju P.M., Zhang Z.M. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.,* 2003, no. 13, pp. 1211-1218.
21. Tran H., White C.M., Chow M.S. An evaluation of the impact of gender and age on QT dispersion in healthy subjects. *Ann. Noninvasive Electrocardiology,* 2001, no. 6, pp. 129-133.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-05

Нагаев Андрей Игоревич
Врач-кардиолог Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
http://orcid.org/0000-0002-2498-4329

Шергина Елена Александровна
К. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
https://orcid.org/0000-0002-1433-5720

Карпина Наталья Леонидовна
Д. м. н., заместитель директора по научной работе
https://orcid.org/0000-0001-9337-3903

Поступила 29.04.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-05

Andrey I. Nagaev
Cardiologist of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation
http://orcid.org/0000-0002-2498-4329

Elena A. Shergina
Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostic Department of Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases
https://orcid.org/0000-0002-1433-5720

Nataliya L. Karpina
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research
https://orcid.org/0000-0001-9337-3903

Submitted as of 29.04.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.5:578.834.1:616-053.2 HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-23-29

Влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию у детей в Смоленской области

Е.А. ЛОБАНОВА, А.А. БОРИСЕВИЧ, Т.В. МЯКИШЕВА

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию, регулярность профилактических обследований и структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза у детей в Смоленской области в период 2015-2019 гг. и в период пандемии 2020-2022 гг.

Материалы и методы. Изучены заболеваемость, охват профилактическими осмотрами, наличие контакта с источником туберкулезной инфекции, возрастная и клиническая структура туберкулеза (ТБ), наличие распада легочной ткани, бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя (ЛУ) за два периода 2015-2019 гг. и 2020-2022 гг. у детей и подростков в Смоленской области.

Результаты. В период пандемии показатель заболеваемости детей и подростков имел тенденцию к увеличению и превысил среднероссийский, а охваты профилактическими осмотрами снизились. Установлено увеличение числа заболевших туберкулезом детей и подростков из очагов с двойным и более контактом, из очагов с летальным исходом и ЛУ возбудителя у источника туберкулеза. В структуре клинических форм преобладали локальные формы ТБ органов дыхания, однако в период пандемии COVID-19 резко возросла доля процессов с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением как среди детей, так и среди подростков, что свидетельствует об их позднем выявлении.

Заключение. При возникновении любой пандемии необходимо максимально сохранять объем профилактических осмотров на туберкулез и предусмотреть меры для изоляции больных бактериовыделителей из очагов туберкулеза с детьми.

Ключевые слова: туберкулез у детей, эпидемическая ситуация, COVID-19.

Для цитирования: Лобанова Е.А., Борисевич А.А., Мякишева Т.В. Влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию у детей в Смоленской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 23–29. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-23-29

The Impact of the COVID-19 Pandemic on Epidemiological Situation in Children in Smolensk Oblast

E.A. LOBANOVA, A.A. BORISEVICH, T.V. MYAKISHEVA

Smolensk State Medical University, Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia

ABSTRACT

The objective: to assess the impact of the COVID-19 pandemic on epidemiological situation, regularity of preventive screening, and structure of clinical forms of new pediatric tuberculosis cases in Smolensk Oblast in 2015-2019 and during the pandemic in 2020-2022.

Subjects and Methods. We studied the incidence, coverage with preventive screening, exposure to tuberculosis infection, age and clinical structure of tuberculosis (TB), presence of lung tissue decay, positive results of sputum tests, and drug resistance covering two periods of 2015-2019 and 2020-2022 in children and adolescents in Smolensk Oblast.

Results. During the pandemic, tuberculosis incidence in children and adolescents tended to increase and exceeded the Russian average rate, while the coverage with preventive screening decreased. A higher number of children and adolescents infected with tuberculosis after exposure to two and more TB cases and exposure to fatal and drug resistant cases was established. Local forms of respiratory tuberculosis predominated the in structure of clinical forms; however, during the COVID-19 pandemic, the proportion of the disease with pulmonary tissue destruction and positive results of sputum tests increased sharply among both children and adolescents indicating the late detection.

Conclusion. In the event of any pandemic, preventive screening for tuberculosis should be maintained as much as possible and measures should be in place to avoid exposure of children to infectious tuberculosis cases.

Key words: tuberculosis in children, epidemic situation, COVID-19.

For citation: Lobanova E.A., Borisevich A.A., Myakisheva T.V. The impact of the COVID-19 pandemic on epidemiological situation in children in Smolensk Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 23–29. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-23-29

Для корреспонденции:
Лобанова Елизавета Андреевна
E-mail: liz.lobanova08@mail.ru

Correspondence:
Elizaveta A. Lobanova
Email: liz.lobanova08@mail.ru

Введение

В литературе широко обсуждается влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Многие специалисты отмечали угрозу пандемии для системы оказания противотуберкулезной помощи детям, что связано с несвоевременным выявлением детей, больных туберкулезом [8, 9], а также снижением охвата детей мероприятиями по иммунодиагностике и флюорографии [6]. Это способствует объективной оценке эпидемической ситуации среди всего населения, поскольку туберкулез у детей чаще всего развивается в результате первичного заражения при непосредственном контакте с источником инфекции [2]. Большинство экспертов высказывали опасения, что пандемия COVID-19 может привести к ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу, в том числе за счет формирования фиброзных изменений в легких, а также нарушения иммунного ответа на инфекции [4]. С другой стороны, возникающая при новой коронавирусной инфекции активация иммунной системы, получившая название «цитокиновый шторм», способствует избыточному синтезу провоспалительных цитокинов и повреждению органов-мишеней, прежде всего – легких. Применяющиеся при этом состоянии моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 и системные глюкокортикоиды [10] приводят к снижению адаптивного иммунитета к туберкулезной инфекции и повышают риск ее развития в результате как экзогенной суперинфекции, так и эндогенной реактивации [3].

Цель исследования

Оценить влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию, регулярность профилактических обследований и структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза у детей в Смоленской области в период 2015-2019 гг. и в период пандемии 2020-2022 гг.

Материалы и методы

В основе исследования – данные годовых отчетов (форма № 081/у, форма № 003/у) ОГБУЗ «Смоленского областного противотуберкулезного клинического диспансера» за два периода (2015-2019 гг. и 2020-2022 гг.). Деление на два периода обусловлено периодом пандемии COVID-19. Проведена оценка динамики таких эпидемиологических показателей, как заболеваемость, охват профосмотрами, а также проанализирована возрастная и клиническая структуры детей с впервые выявленным туберкулезом, наличие распада легочной ткани, бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя, наличие контакта с источником туберкулезной инфекции (ИТБИ). Все дети прошли стационарное лечение и обследование, включающее общеклинические, иммунологические, рентгенологические (в том числе компьютерную томографию (КТ)), микробиологические (с определением ЛУ возбудителя) методы исследования. Для статистического анализа применяли t-критерий Стьюдента и метод доверительных интервалов, различия считались достоверными при $p < 0{,}05$.

Результаты и обсуждения

По данным статистических отчетов, показатель общей заболеваемости туберкулезом по Российской Федерации (РФ) значимо снизился во втором периоде на 46% (p=0,003; M1 = 48,98 ± 3,26; M2 = 31,6 ± 0,46; ДИ1 [39,17; 58,78]; ДИ2 [30,2; 32,9]) (рис. 1).

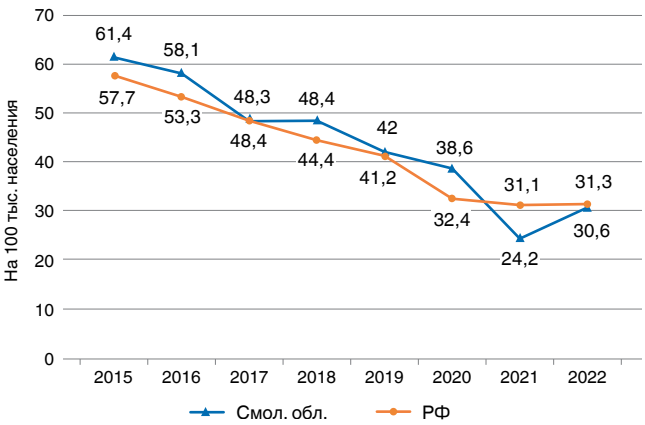


Рис. 1. *Динамика заболеваемости туберкулезом по Российской Федерации и Смоленской области за период 2015-2022 гг.*

Fig. 1. *Changes in tuberculosis incidence in the Russian Federation and Smolensk Oblast in 2015-2022*

При анализе динамики заболеваемости населения в Смоленской области с 2015 г. по 2022 г. установлено достоверное снижение с 61,4 до 30,6 на 100 тыс. населения, то есть показатель снизился на 50% во втором периоде (p=0,015; M1 = 47,55 ±4,05; M2 = 30,74 ± 2,86; ДИ1 [39,49; 63,83]; ДИ2 [25,07; 42,26]), однако в 2022 г. по сравнению с 2021 г. отмечается его рост на 21%. При сравнении общей заболеваемости в РФ и Смоленской области установлено, что показатель в регионе не превышает показатель по РФ в период пандемии (p=0,962; M1 = 31,13 ± 4,34;

М2 = 31,6 ± 0,46; ДИ1 [18,12; 44,12]; ДИ2 [30,29; 32,98]). При оценке показателя заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет в РФ отмечается ее значимое снижение во втором периоде на 46,4% (*p*=0,042; М1 = 9,34 ± 1,03; М2 = 6,53 ± 0,10; ДИ1 [6,84; 13,03]; ДИ2 [5,95; 7,11]). В Смоленской области в течение первого периода 2015-2019 гг. уровень заболеваемости детей 0-14 лет снизился в 2 раза с 10,03 до 5,7 на 100 тыс. населения, однако в период пандемии 2020-2022 гг. отмечалось повышение в 1,6 раза с 7,3 до 12,0 на 100 тыс. населения (рис. 2), хотя различия статистически не значимы (*p*=0,551; М1 = 7,34 ± 0,74; М2 = 8,66 ± 1,93; ДИ1 [5,11; 9,56]; ДИ2 [2,85; 14,47]). В то же время заболеваемость детей в регионе превышала показатель по РФ как в первом периоде (*p*=0,538; М1 = 8,66 ± 0,91; М2 = 7,83 ± 0,78; ДИ1 [5,92; 11,40]; ДИ2 [5,48; 10,19]), так и во втором периоде, но различия статистически не значимы (*p*=0,353; М1 = 8,66 ± 1,93; М2 = 6,53 ± 0,19; ДИ1 [2,85; 14,47]; ДИ2 [5,95; 7,11]).

Заболеваемость туберкулезом подростков по РФ с 2015 г. по 2022 г. достоверно снизилась с 23,9 до 13,0 на 100 тыс. населения, то есть на 46% (*p*=0,043; М1 = 19,3 ± 1,72; М2 = 13,6 ± 1,23; ДИ1 [14,11; 24,48]; ДИ2 [9,94; 17,38]). Показатель заболеваемости подростков в Смоленской области в период 2015-2022 гг. изменялся волнообразно и имел два пика – в 2016 г. до 40 на 100 тыс. населения и в 2022 г. – до 27,7 на 100 тыс. населения (рис. 2).

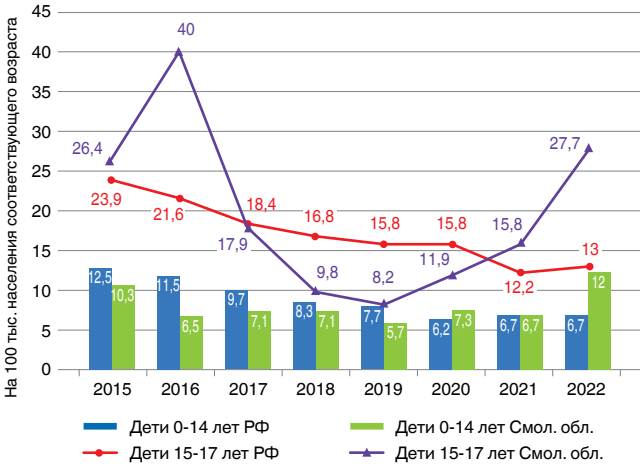


Рис. 2. *Динамика заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет и 15-17 лет по Российской Федерации и Смоленской области за 2015-2022 гг.*

Fig. 2. *Changes in tuberculosis incidence in children aged 0-14 and 15-17 years in the Russian Federation and Smolensk Oblast in 2015-2022*

При сравнении двух изучаемых периодов отмечалось увеличение среднего уровня заболеваемости за второй период на 10,8%, хотя достоверных различий не установлено (*p*=0,819; М1 = 18,46 ± 5,36; М2 = 20,46 ± 6,38; ДИ1 [2,37; 34,55]; ДИ2 [1,30; 39,61]). В целом уровень заболеваемости подростков по региону за два периода превышал среднероссийский (*p*=0,573; М1 = 19,71 ± 4,13; М2 = 17,18 ± 1,46; ДИ1 [7,29; 32,13]; ДИ2 [12,8; 21,56]), причем во втором периоде статистически значимо (*p*=0,044; М1 = 18,46 ± 5,36; М2 = 13,66 ± 1,23; ДИ1 [2,37; 34,55]; ДИ2 [9,94; 17,38]). Таким образом, заболеваемость туберкулезом в Смоленской области в период пандемии возросла как среди детей, так и среди подростков, установлено статистически значимое увеличение показателя общей заболеваемости населения в 2022 г. по сравнению с 2021 г. Диапазон профосмотров детей от 1 до 17 лет представлен на рис. 3.

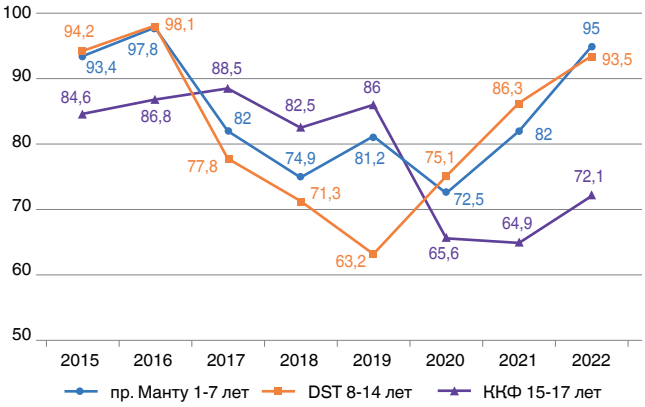


Рис. 3. *Охват профосмотрами детей 1-17 лет в Смоленской области в 2015-2022 гг.*

Fig. 3. *Coverage of children of 1-17 years old with preventive screening in Smolensk Oblast in 2015-2022*

Охват иммунодиагностикой с помощью пробы Манту в группе детей 0-7 лет во втором периоде снизился на 2% (*p*=0,733; М1 = 85,8 ± 4,8; М2 = 83,30 ± 6,7). Обследование детей иммунодиагностикой с помощью пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в группе 8-15 лет имело волнообразный характер, достигнув своего минимального значения в 2019 г. (63,2%), что говорит о недостаточно эффективной работе амбулаторного звена здравоохранения еще до пандемии. Затем, несмотря на начало пандемии COVID-19, отмечалось повышение охвата иммунодиагностикой с пробой АТР в возрастной группе от 8 до 15 лет, и в 2022 г. он уже составлял 93,5% (*p*=0,691; М1 = 80,9 ± 7,63; М2 = 84,9 ± 5,73). Что касается профилактических осмотров с помощью флюорографии в группе детей 15-17 лет, то наблюдается достоверное их снижение во втором периоде на 19% (*p*=0,001; М1 = 86,2 ± 1,24; М2 = 67,5 ± 2,65; ДИ1 [82,29; 89,74]; ДИ2 [59,57; 75,49]). Таким образом, в период пандемии COVID-19 из-за ограничительных мер по плановым обследованиям населения на туберкулез в Смоленской области сократился охват детей иммунодиагностикой и особенно значительно охват флюорографическими обследованиями подростков, что соответствует прогнозам ряда авторов [6].

Хорошо известно, что основным фактором риска заболевания детей является контакт с больным

туберкулезом [5, 7]. Высокий риск заболевания имеют дети из первой линии контакта с ИТБИ – постоянный семейный контакт [1, 7]. Сравнение двух изучаемых периодов показало, что в период пандемии COVID-19 контакт с ИТБИ выявлялся чаще: среди детей 0-14 лет на 19,3% (p=0,307; M1 = 58,40 ± 10,77; M2 = 77,3 ± 13,16), а среди подростков на 14,2% (p=0,646; M1 = 46,4 ± 17,34; M2 = 60,66 ± 22,84). Нами проведен анализ вида контактов заболевших ТБ детей и подростков с ИТБИ за два периода. Во втором периоде среди детей 0-14 лет (табл. 1) значимо чаще выявлялся контакт из «очага смерти» (p=0,017; M1 = 7,76 ± 5,83; M2 = 18,73 ± 2,47; ДИ1 [9,74; 25,26]; ДИ2 [11,29; 26,12]), а также из очагов с сочетанием ВИЧ-инфекции+ТБ (p=0,348), очагов с двойным и более контактами (p=0,229). В 2020-2022 гг. среди подростков отмечалось достоверное увеличение доли очагов инфекции с установленной ЛУ МБТ у источника (табл. 1) на 37,7% (p=0,042; M1 = 20,6 ± 10,47; M2 = 58,3 ± 24,2; ДИ1 [10,82; 52,02]; ДИ2 [14,26; 97,20]), а также увеличение доли очагов смерти (p =0,944).

Таким образом, в период пандемии COVID-19, прежде всего из-за увеличения вероятности и длительности контакта детей и подростков с больными туберкулезом в семье из-за карантинных мер в дошкольно-школьных учреждениях и в стационарах, не позволяющих изолировать источник инфекции, а также перевода на амбулаторное лечение больных туберкулезом, особенно с бактериовыделением, увеличилось число заболевших туберкулезом детей и подростков, в том числе из двойных контактов, сочетанных контактов, и статистически значимо – из очагов летального исхода источника с ЛУ туберкулезом.

В целом, за изучаемый период в Смоленской области было выявлено 88 детей от 0 до 14 лет и 38 подростков с клиническими формами туберкулеза. Изучена подробная возрастная структура. Разделение на возрастные группы было произведено следующим образом: дети 0-3 лет, 4-7 лет, 8-14 лет, 15-17 лет. Динамика показала неблагоприятное увеличение доли больных туберкулезом детей 0-3 лет на 14,1% во втором периоде (p=0,246; M1 = 11,4 ± 2,93; M2 = 25,3 ± 10,22), хотя различия статистически не значимы. Установлено статистически значимое снижение доли детей 4-7 лет на 16,8% во втором периоде (p=0,043; M1 = 26,08 ± 6,66; M2 = 10,00 ± 1,72; ДИ1 [6,80; 46,79]; ДИ2 [4,86; 15,20]). Доля детей школьного возраста от 8 до 14 лет в структуре значимо не изменилась (p=0,971; M1 = 31,30 ± 3,44; M2 = 31,66 ± 6,93), как и доля подростков 15-17 лет (p=0,753; M1 = 30,5 ± 6,36; M2 = 33,0 ± 4,06). То есть, в период пандемии COVID-19 в возрастной структуре больных ТБ сократилось число дошкольников, а увеличилась доля детей раннего возраста, у которых, как известно, имеется тенденция к прогрессированию, развитию осложнений и генерализации туберкулезного процесса, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Нами была рассмотрена структура клинических форм ТБ органов дыхания в динамике, при этом значимых изменений у детей не установлено. Во втором периоде отмечена позитивная тенденция к увеличению доли детей с ограниченным ТБ: с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) на 31% (p=0,062; M1 = 14,54 ± 6,38; M2 = 45,96 ± 12,04), с очаговым ТБ на 7% (p=0,200; M1 = 5,86 ± 4,44; M2 = 13,03 ± 2,07), установлено снижение доли больных с первичным туберкулезным комплексом (ПТК) на 41% (p=0,176; M1 = 54,02 ± 13,46; M2 = 23,73 ± 13,78) и диссеминированным ТБ легких – на 3% (p=0,240; M1 = 3,42 ± 2,57; M2 = 0 ± 0). В то же время выявлена тенденция к увеличению внелегочного ТБ, в частности ТБ почек на 3% (p=0,428; M1 = 0 ± 0; M2 = 7,27 ± 6,26), что наблюдалось, как правило, среди пациентов с изменениями в анализах мочи в раннем периоде первичного туберкулеза при отсутствии целенаправленного обследования в общей лечебной сети в связи с ограничительными

Таблица 1. **Характеристика очагов туберкулеза с детьми 0-17 лет в 2015-2022 гг.**

Table 1. **Characteristics of exposure to tuberculosis of children aged 0-17 years in 2015-2022**

Годы	Дети 0-14 лет; абс., всего очагов (%)				Дети 15-17 лет; абс., всего очагов (%)			
	В очаге 2 и более больных ТБ	«Очаг смерти»	ЛУ МБТ в очаге	ВИЧ-инфекция +ТБ в очаге	В очаге 2 и более больных ТБ	«Очаг смерти»	ЛУ МБТ в очаге	ВИЧ-инфекция +ТБ в очаге
2015	1/6 (17%)	0/6 (0%)	1/6 (17%)	0/6 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	0/5 (0%)
2016	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	1/3 (33%)	0/3 (0%)
2017	2/9 (22%)	2/9 (22%)	3/9 (33%)	0/9 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
2018	0/3 (0%)	0/3 (0%)	1/3 (33%)	0/6 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)
2019	0/6 (0%)	0/6 (0%)	1/6 (17%)	1/6 (17%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
2020	1/6 (17%)	1/6 (17%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/1 (0%)	0/1(0%)	1/1(100%)	0/1(0%)
2021	3/6 (50%)	1/6 (17%)	3/6 (50%)	0/6 (0%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	0/4 (0%)
2022	2/13 (15%)	3/13 (23%)	7/13 (54%)	0/13 (0%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	4/4 (100%)	0/4 (0%)

Примечание: ТБ – туберкулез, ЛУ МБТ – лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза

Note: TB – tuberculosis, DR MTB – drug resistant tuberculous mycobacteria

Таблица 2. **Структура клинических форм туберкулеза у детей 0-17 лет в 2015-2022 гг.**

Table 2. **Structure of clinical forms of tuberculosis in children aged 0-17 years in 2015-2022**

Годы, *n*	Дети 0-14 лет, абс. (%)						
	ТВГЛУ	ПТК	ОТ	ИТ	ТБ почек	ДТ	ТБ глаз
2015, *n*=14	8 (58%)	2 (14%)	0	2 (14%)	0	0	2 (14%)
2016, *n*=10	2 (20%)	6 (60%)	1 (10%)	1 (10%)	0	0	0
2017, *n*=12	52(42%)	5 (42%)	0	1 (8%)	0	1 (8%)	0
2018, *n*=10	1 (10%)	7 (70%)	2 (20%)	0	0	0	0
2019, *n*=8	1 (12%)	7 (88%)	0	0	0	0	0
2020, *n*=10	4 (40%)	4 (40%)	2 (20%)	0	0	0	0
2021, *n*=6	4 (67%)	0	1 (16%)	1 (16%)	0	0	0
2022, *n*=18	6 (33%)	6 (33%)	2 (12%)	1 (6%)	3 (16%)	0	0
Дети 15-17 лет							
Годы, *n*	ТВГЛУ	ПТК	ОТ	ИТ	КТ	ДТ	Плеврит
2015, *n*=8	2 (25%)	1(12,5%)	0	4 (50%)	0	1 (12,5%)	0
2016, *n*=10	0	0	2 (20%)	7 (70%)	0	1 (10%)	0
2017, *n*=5	0	0	2 (40%)	3 (60%)	0	0	0
2018, *n*=2	0	0	0	1 (50%)	0	1 (50%)	0
2019, *n*=2	0	0	1 (50%)	0	0	1 (50%)	0
2020, *n*=4	0	0	0	2 (50%)	0	1 (25%)	1 (25%)
2021, *n*=4	1 (25%)	0	1 (25%)	2 (50%)	0	0	0
2022, *n*=7	0	0	4 (58%)	1 (14%)	1 (14%)	1 (14%)	0

Примечание: n = всего выявлено детей с ТБ; ТБ – туберкулез, ОТ – очаговый туберкулеза, ИТ – инфильтративный туберкулез, ДТ – диссеминированный туберкулез

Note: n = total number of children diagnosed with TB; TB – tuberculosis, OTB – focal tuberculosis, ITB – infiltrative tuberculosis, DTB – disseminated tuberculosis

мероприятиями в период пандемии (табл. 2). Что касается структуры клинических форм в группе подростков, то здесь во втором периоде отмечалась динамика в виде уменьшения доли больных диссеминированным ТБ легких на 19,9% (p=0,208; M1 = 24,72 ± 12,67; M2 = 4,76 ± 5,53), инфильтративным ТБ на 5,84% (p=0,756; M1 = 43,94 ± 11,24; M2 = 38,1 ± 13,82) и роста доли больных очаговым ТБ легких на 9% (p=0,619; M1 = 25,86 ± 13,87; M2 = 35,7 ± 12,42) (табл. 2).

Однако, несмотря на позитивные тенденции в структуре клинических форм как у детей, так и у подростков (сокращение числа распространенных диссеминированных процессов), в период пандемии резко возросла доля процессов с деструкцией легочной ткани, что свидетельствует о позднем выявлении заболевания.

В качестве основного рентгенологического метода диагностики деструкции использовалась компьютерная томография (КТ). Преимуществом данного метода является возможность выявления минимальных изменений в легочной ткани и во внутригрудных лимфатических узлах. При КТ установлено, что во втором периоде у детей 0-14 лет увеличилась частота процессов с распадом легочной ткани на 25,2% (p=0,236; M1 = 2,32 ± 2,0; M2 = 9,7 ± 5,65) (рис. 4). В группе подростков процессы с распадом легочной ткани в 2015-2017 гг. в среднем составили 19%, а в 2018-2019 гг. не зарегистрировано ни одного такого случая, однако во втором периоде (2020-2022 гг.) отмечено увеличение на 19,8% (p=0,175; M1 = 19,46 ± 10,4; M2 = 39,3 ± 8,32) (рис. 4).

У всех детей проводилось исследование мокроты на наличие возбудителя туберкулеза бактериологическими методами: посев на плотные питательные среды (ППС) и посев на жидкие питательные среды (Bactec MGIT 960). Данные методы являются наиболее чувствительными для обнаружения возбудителя и оценки его лекарственной чувствительности. Анализ показал, что во втором периоде наличие бактериовыделителей среди детей увеличилось на 6,3% (p=0,548; M1 = 2,3 ± 2,0; M2 = 8,33 ± 9,68), что коррелирует с ростом числа больных туберкулезом с распадом легочной ткани в 2020-2022 гг. (p=0,236) (рис. 4). За первый период процессы с бактериовыделением у подростков в среднем составили 27,2%, причем в 2019 г. таких случаев не зарегистрировано. Во втором периоде наблюдалось увеличение процессов с бактериовыделением на 17% (p=0,311; M1 = 27,20 ± 10,2; M2 = 44,30 ± 11,20), что пропорционально связано с увеличением доли полостей распада (p=0,175) (рис. 4).

Для быстрого определения ЛУ микобактерий ТБ всем детям проводился молекулярно-генетический метод исследования биологического материала. ЛУ МБТ определялась к основным противотуберкулезным препаратам (рифампицин, изониазид и фторхинолоны). Установлено увеличение доли

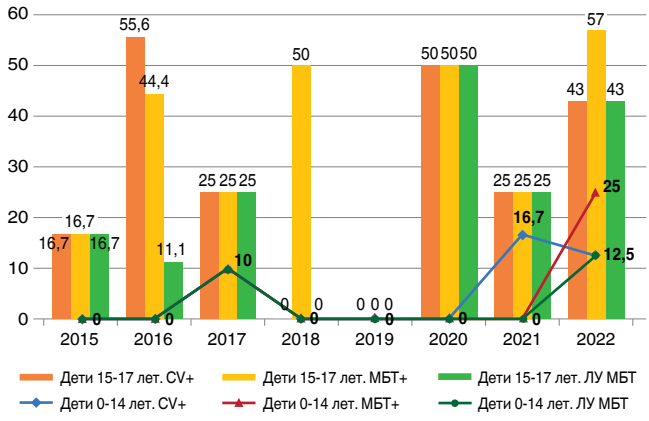


Рис. 4. *Доля (%) детей 0-17 лет с распадом легочной ткани (CV+), бактериовыделением (МБТ+) и лекарственной устойчивостью возбудителя в 2015-2022 гг.*

Fig. 4. *Proportion (%) of children aged 0-17 years with lung tissue decay (CV+), positive results of sputum tests (MTB+) and drug resistance in 2015-2022*

больных ТБ с ЛУ возбудителем во втором периоде, причем среди детей – в 2 раза (p=0,703; M1 = 2,20 ± 2; M2 = 4,1 ± 4,84), а среди подростков – в 2,8 раза (p=0,218; M1 = 10,5 ± 5,29; M2 = 29,1 ± 12,1) (рис. 4). Таким образом, увеличение частоты лекарственной устойчивости МБТ у пациентов 0-17 лет в период пандемии COVID-19 свидетельствует о росте доли очагов инфекции с ЛУ МБТ и о возникновении туберкулеза с первичной лекарственной устойчивостью при постоянном внутрисемейном контакте в период локдауна.

Заключение

В Смоленской области в период пандемии COVID-19 заболеваемость детей 0-14 лет имела тенденцию к повышению в 1,6 раза и превышала среднероссийский уровень, а заболеваемость подростков увеличилась на 10,8% и статистически значимо превышала показатель по России, что может быть обусловлено недостаточным выявлением больных туберкулезом взрослых в связи с введением ограничительных мер по проведению плановых обследований для предотвращения распространения COVID-19.

В период пандемии COVID-19 из-за введения локдаунов и перевода на амбулаторное лечение больных туберкулезом, особенно с бактериовыделением, увеличилось число заболевших туберкулезом детей и подростков из очагов с двойным и более контактами, из очагов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции, и, статистически значимо, из очагов с летальным исходом и ЛУ возбудителя. Сократился охват детей иммунодиагностикой с помощью пробы Манту на 2%, с помощью АТР на 4% и, особенно значительно, охват флюорографическими обследованиями подростков – на 19%, что связано с ограничительными мерами по плановым обследованиям населения на туберкулез.

В период пандемии, несмотря на позитивные тенденции в структуре клинических форм как у детей, так и у подростков (сокращение диссеминированных процессов), резко возросла доля деструкции легочной ткани, среди детей – на 25,2%, среди подростков – на 19,8%, а также бактериовыделения (на 6,3% и 17% соответственно), что свидетельствует о позднем выявлении заболевания.

Увеличение доли детей с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя в 2 раза, а у подростков – в 2,8 раза свидетельствует о заражении возбудителем с первичной лекарственной устойчивостью при постоянном внутрисемейном контакте в период локдаунов.

Таким образом, при возникновении любой пандемии необходимы организационные мероприятия, позволяющие сохранить плановые обследования на туберкулез и меры для изоляции больных – бактериовыделителей из очагов туберкулеза с детьми.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Пахлавонова А.Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2018. –Т. 96, № 1. – С.11-17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17
2. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Гордина А.В., Панкова Я.Ю., Васильева И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. –Т.100, № 11. – С.13-19. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19
3. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. URL: www.rheumatolog/files/natrec21/pdf [Дата обращения 01.11.2024]

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17
2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Gordina A.V., Pankova Ya.Yu., Vasilyeva I.A. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022.*Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 13-19. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19
3. Borisov S.E., Lukina G.V. *Rekomendatsii po skriningu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayuschikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty.* [Recommendations for screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents]. Available: www.rheumatolog/files/natrec21/pdf Accessed November 1, 2024

4. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. № 10. – С. 214-220. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4087

5. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 17-21. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20

6. Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Стерликов С.А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 2. – С. 553-577. https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577

7. Старшинова А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): Дис. …д-ра мед. наук: СПб; 2013.

8. Buonsenso D., Iodicec F., Bialad J. S., Golettie D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 67-69 https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.013

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

10. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // Clin. Immunology. - 2020. – № 214. – P. 108393. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393

4. Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition. *Rossiysky Kardiologicheskiy Journal*, 2020, vol. 25, no. 10, pp. 214-220. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4087

5. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.A., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Actual issues of tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 17-21. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20

6. Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the system of tuberculosis care in the Russian Federation. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki,* 2021, no. 2, pp. 553-577. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577

7. Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semeynogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika). Diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention). Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2013.

8. Buonsenso D., Iodicec F., Bialad J.S., Golettie D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone. *Pulmonology*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 67-69 https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.013

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

10. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunology,* 2020, no. 214, pp. 108393. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
214005, Россия, г. Смоленск, ул. Московское шоссе, д. 33
Тел.+7(4812) 55-02-75

Лобанова Елизавета Андреевна
Ординатор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: liz.lobanova08@mail.ru

Борисевич Ангелина Алексеевна
Ординатор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: kinzerskaya.lina@mail.ru

Мякишева Татьяна Владимировна
Д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии
E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

Поступила 18.12.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Smolensk State Medical University,
Russian Ministry of Health
33 Moskovskoye Highway, Smolensk, 214005 Russia
Phone: +7 (4812) 55-02-75

Elizaveta A. Lobanova
Resident of Phthisiopulmonology Department
Email: liz.lobanova08@mail.ru

Angelina A. Borisevich
Resident of Phthisiopulmonology Department
Email: kinzerskaya.lina@mail.ru

Tatiana V. Myakisheva
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department
Email: phtisiatr67@yandex.ru

Submitted as of 18.12.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-089:616.24-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-30-35

Диагностика и хирургическое лечение легочных секвестров

Д.М. КУТУЗОВА[1], А.С. БИКБАЕВ[1], И.В. ГОЛУБЕНКОВ[1], М.В. СИНИЦЫН[1,2], Е.Г. СОКОЛОВИЧ[1]

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: показать приемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких с пороком развития легкого (секвестрацией) у взрослых пациентов.

Материалы и методы. В период с 2021 по 2023 гг. в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ оперировано 5 пациентов с секвестрацией легкого. Все пациенты находились в поле зрения противотуберкулезной службы, и на момент операции у 3 пациентов уже проводилась противотуберкулезная терапия.

Результаты. Основным исследованием для визуализации патологического процесса и формулирования предварительного диагноза являлась компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Всем пациентам проведено хирургическое лечение в объеме нижней лобэктомии. Интралобарная секвестрация подтверждена у 3 пациентов, экстралобарная в пределах грудной клетки – у 2 пациентов. На основании исследования операционного материала диагноз туберкулеза легких снят у 4 пациентов, у 1 пациентки было выявлено сочетание секвестрации легкого и туберкулеза. В статье представлены 3 клинических наблюдения пациентов с секвестрацией легких, в том числе 1 случай при сочетании с туберкулезом.

Ключевые слова: секвестрация легкого, туберкулез, торакальная хирургия, диагностика.

Для цитирования: Кутузова Д.М., Бикбаев А.С., Голубенков И.В., Синицын М.В., Соколович Е.Г. Диагностика и хирургическое лечение легочных секвестров // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 30–35. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-30-35

Diagnosis and Surgical Treatment of Pulmonary Sequestration

D.M. KUTUZOVA[1], A.S. BIKBAEV[1], I.V. GOLUBENKOV[1], M.V. SINITSYN[1,2], E.G. SOKOLOVICH[1]

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

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

ABSTRACT

The objective: to demonstrate differential diagnosis techniques of pulmonary tuberculosis with lung malformation (sequestration) in adult patients.

Subjects and Methods. In 2021-2023, 5 patients with pulmonary sequestration underwent surgery in Surgery Department of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. All patients were followed up by TB service, and 3 patients were already receiving anti-tuberculosis therapy at the time of surgery.

Results. Chest computed tomography was the main tool to visualize lesions and establish preliminary diagnosis. All patients received lower lobectomy. Intralobar sequestration was confirmed in 3 patients, while extralobar sequestration within the chest was confirmed in 2 patients. According to results of surgical specimen tests, pulmonary tuberculosis was ruled out in 4 patients, and 1 patient was diagnosed with concurrent pulmonary sequestration and tuberculosis. This article presents 3 clinical cases of patients with pulmonary sequestration, including 1 case with co-morbid tuberculosis.

Key words: lung sequestration, tuberculosis, thoracic surgery, diagnosis.

For citation: Kutuzova D.M., Bikbaev A.S., Golubenkov I.V., Sinitsyn M.V., Sokolovich E.G. Diagnosis and surgical treatment of pulmonary sequestration. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 30–35. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-30-35

Для корреспонденции:
Бикбаев Александр Сергеевич
E-mail: sashabikbaev@gmail.com

Correspondence:
Aleksandr S. Bikbaev
Email: sashabikbaev@gmail.com

Введение

Секвестрация легкого – это врожденный, достаточно редко встречающийся порок развития, при котором аномальный фрагмент легочной ткани не имеет связи с бронхами, а его кровоснабжение осуществляется аберрантным сосудом. По данным различных авторов, среди всех аномалий развития легких частота секвестрации легких варьирует от 0,8 до 7,8%. [4, 10]. Первое описание, по мнению D.M. Pryce [10], принадлежит Huber, который в 1777 г. представил секвестр как добавочную долю легкого. В 1946 г. D.M. Pryce ввел в практику термин «секвестрация», по его мнению, в эмбриональном периоде происходит врастание в легкое добавочной артерии, которая отделяет часть легкого (секвестр) от нормально развитых участков [13]. Секвестр легочной ткани не участвует в дыхательной функции. Единая классификация легочных секвестров отсутствует. Мы на основании собственных наблюдений и анализа нескольких литературных источников сформировали классификацию секвестров по локализации и их характеристикам (рис. 1), согласно которой различают внутридолевую, внедолевую в пределах грудной полости (ГП) и внедолевую за пределами грудной полости (экстраторакальная) локализации секвестров легкого.

Согласно полученным данным [6], внедолевая секвестрация встречается реже, она сочетается с другими врожденными пороками и проявляется на первом году жизни ребенка. Внутридолевая секвестрация в большинстве случаев является изолированной аномалией, манифестирует чаще всего во взрослом возрасте в виде пневмонии в связи с инфицированием измененной ткани легкого и в последующем принимает рецидивирующий характер, для ее выявления требуются дополнительные диагностические обследования. Также данная патология может проявляться признаками сердечной недостаточности или кровохарканьем [5]. Для диагностики применяют ультразвуковое исследование с допплеровским картированием, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию с контрастированием [3, 8]. Мнения авторов по поводу применения хирургического метода лечения неоднозначны [2]. Одни специалисты предлагают выжидательную тактику при отсутствии клинических проявлений, другие рекомендуют хирургическое лечение вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов. Что касается лечения данной патологии у плода, в обзорной статье [1] авторами приводятся данные о возможностях фетальной хирургии в виде внутриутробной (под УЗИ-контролем) мини-инвазивной лазерной абляции питающей артерии, что позволяет добиться самопроизвольного рассасывания нефункционирующего участка легочной ткани, улучшить состояние плода. У детей первого года жизни применяют эндоваскулярную окклюзию питающей артерии, приводящей к инволюции секвестрации. Также в большинстве случаев используют классические торакоскопические оперативные вмешательства [7]. Имеются данные о том, что аномально развитая ткань в секвестре имеет в своей структуре клетки, способные к малигнизации при хроническом воспалении. Так, муцинпродуцирующие эпителиальные клетки считаются предшественниками опухолевых клеток бронхиолоальвеолярного рака, что важно для принятия решения о хирургическом лечении пациентов с секвестрацией легкого [9, 12].

Цель исследования

Показать приемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких с пороком развития легкого (секвестрацией) у взрослых пациентов.

Рис. 1. *Классификация легочных секвестров по локализации и их характеристики (основана на собственных данных и анализе [4, 6, 11])*

Fig. 1. *Classification of pulmonary sequestrations by site and their characteristics (based on our own data and analysis [4, 6, 11])*

Материалы и методы

В период с 2021 по 2023 гг. в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ оперировано 5 пациентов с секвестрацией легкого: 4 женщины и 1 мужчина. Следует отметить, что все пациенты находились под наблюдением противотуберкулезной службы, и на момент операции у 3 из них уже проводилась противотуберкулезная терапия. После дообследования в НМИЦ ФПИ и верификации диагноза как порок развития (секвестрация легкого) было проведено хирургическое лечение в виде нижней лобэктомии пораженного легкого. У 4 пациентов была секвестрация нижней доли левого легкого, у 1 пациента – секвестрация нижней доли правого легкого. Интралобарная секвестрация подтверждена у 3 пациентов, экстралобарная в пределах грудной клетки – у 2 пациентов. На основании исследования операционного материала диагноз туберкулез легких снят у 4 пациентов, у 1 пациентки выявлено сочетание секвестрации легкого и туберкулеза. Приводим 3 наиболее интересных клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение 1 (внедолевая секвестрация легкого + туберкулез).

Пациентка К., женщина 63 лет, работает преподавателем. При очередном профилактическом осмотре выявлены изменения в легких. Пациентка направлена к фтизиатру для проведения дообследования. Проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР; препарат Диаскинтест) отрицательная. При микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании мокроты кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и ДНК МБТ не обнаружены. Установлен диагноз инфильтративного туберкулеза левого легкого без бактериовыделения, назначено лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда. После приема 60 суточных доз проведен рентгенологический контроль, динамики не отмечено, возникли сомнения в диагнозе. Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ для проведения дополнительной диагностики. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): в нижней доле левого легкого определяется фокус с деструкцией, в С3 левого легкого – инфильтрат до 2 см и дополнительная междолевая щель (рис. 2). Принято решение о проведении КТ ОГК с контрастным усилением (рис. 3).

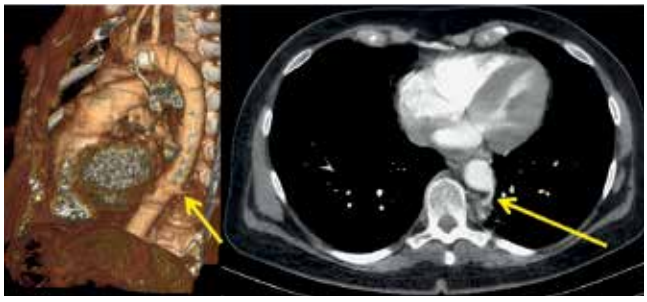


Рис. 3. *Пациентка К. 3D реконструкция КТ ОГК с аберрантным сосудом. Аксиальная проекция с визуализацией добавочного сосуда. В задненижних отделах левой плевральной полости – внедолевая секвестрация*

Fig. 3. *Patient K. 3D reconstruction of chest CT with an aberrant vessel. Axial view with visualization of the accessory vessel. Extralobar sequestration is visualized in the posteroinferior parts of the left pleural cavity*

Пациентке выполнена нижняя лобэктомия слева и частичная резекция третьего сегмента слева. При проведении микробиологического и молекулярно-генетического исследований операционного материала нижней доли КУМ и ДНК МБТ не обнаружены. При гистологическом исследовании в нижней доле – признаки секвестрации легкого с кистозным образованием, при этом в резецированной части третьего сегмента выявлены признаки туберкулезного воспаления. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана и продолжила лечение в противотуберкулезном учреждении по месту жительства.

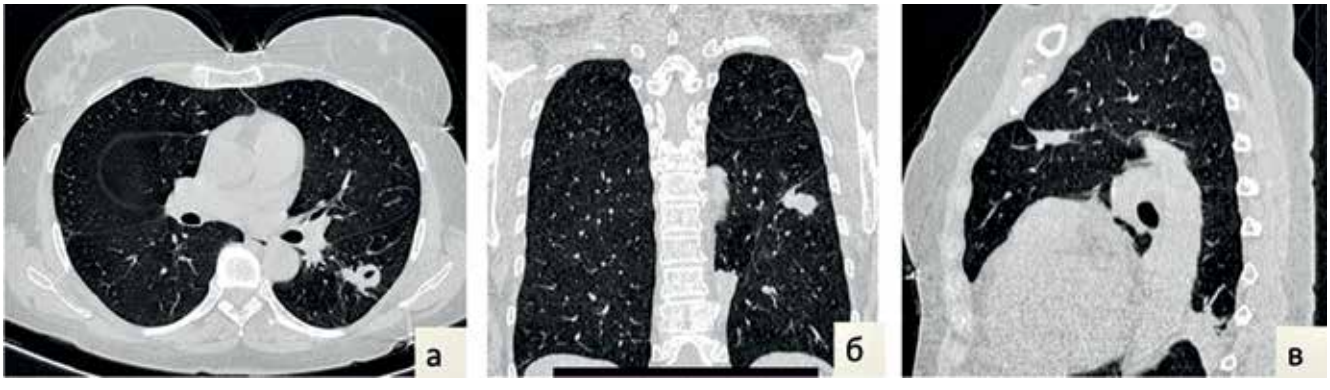


Рис. 2. *Пациентка К. КТ ОГК: аксиальный (а), корональный (б) и сагиттальный (в) срезы. В нижней доле левого легкого определяется фокус с деструкцией, в С3 левого легкого инфильтрат до 2 см и дополнительная междолевая щель*

Fig. 2. *Patient K. Chest CT: axial (a), coronal (b) and sagittal (c) sections. In the lower lobe of the left lung, a focus with destruction is visualized, in C3 of the left lung there is an infiltrate of up to 2 cm and an additional interlobar fissure*

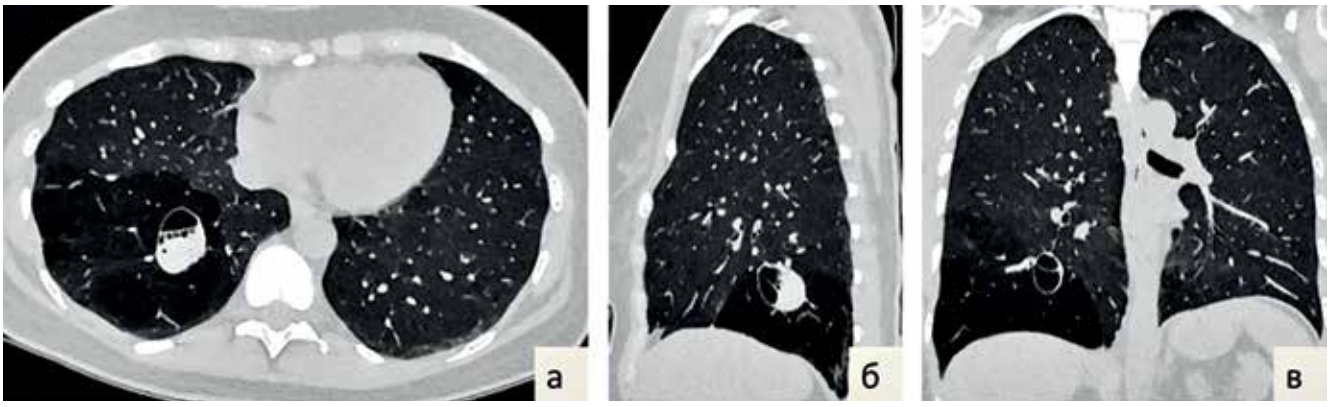


Рис. 4. *Пациентка А. КТ ОГК: аксиальный(а), сагиттальный(б) и корональный(в) срезы. КТ-картина может соответствовать осложненной внутридолевой секвестрации нижней доли правого легкого*

Fig. 4. *Patient A. Chest CT: axial (a), sagittal (b) and coronal (c) sections. The CT signs correspond to complicated intralobar sequestration of the lower lobe of the right lung*

Клиническое наблюдение 2 (внутридолевая секвестрация правого легкого).

Пациентка А, женщина 42 лет. С 2002 г. наблюдалась у пульмонолога по поводу бронхогенной кисты нижней доли правого легкого и частых пневмоний. В 2021 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, по поводу которой выполнена КТ ОГК, выявлено кистозное образование в нижней доле правого легкого на фоне эмфиземы. Пациентка была направлена в противотуберкулезное учреждение для дообследования, которое не установило наличие туберкулеза, но пациентке была предложена противотуберкулезная терапия ex juvantibus. Для проведения дополнительной диагностики пациентка самостоятельно обратилась в НМИЦ ФПИ. При изучении представленной КТ ОГК специалистами отделения лучевой диагностики изменения были расценены как внутридолевая секвестрация (рис. 4).

Учитывая частые пневмонии в анамнезе и данные КТ ОГК, с лечебно-диагностической целью была выполнена нижняя лобэктомия справа. При гистологическом исследовании: морфологическая картина соответствует внутридолевой секвестрации легкого. КУМ, ДНК МБТ и элементы специфического воспаления в операционном материале не обнаружены. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана по месту жительства под наблюдение пульмонолога.

Клиническое наблюдение 3 (внутридолевая секвестрация левого легкого).

Пациентка М, женщина 29 лет, в связи с жалобами на кашель с отхождением гнойной мокроты самостоятельно обратилась в коммерческую медицинскую организацию для проведения КТ ОГК, по результатам которой были выявлены патологические изменения. Была направлена к фтизиатру для дообследования. Кожные иммунологические пробы с АТР оказались отрицательными, в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже КУМ и ДНК МБТ не обнаружены. На основании клинической картины и рентгенологических данных по месту жительства на врачебной комиссии фтизиатрами был установлен диагноз инфильтративного туберкулеза нижней доли левого легкого в фазе распада, назначена противотуберкулезная химиотерапия препаратами первого ряда. Через 2 месяца положительной рентгенологической динамики не получено. Для закрытия полости деструкции был установлен клапанный бронхоблокатор в нижнедолевой бронх слева, химиотерапия туберкулеза продолжена, но через 2 месяца положительной динамики не зафиксировано. Появились сомнения в диагнозе, и пациентка была представлена на телемедицинскую консультацию в НМИЦ ФПИ, на которой предложили госпитализацию для дообследования. При поступлении выполнена КТ ОГК с контрастированием сосудов (рис. 5), выявлены признаки аномалии развития нижней доли левого легкого и аберрантный сосуд, отходящий слева от

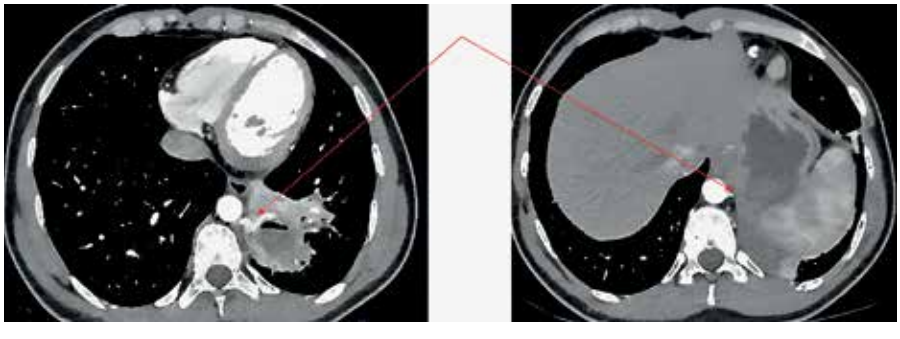


Рис. 5. *Пациентка М. Аксиальные срезы КТ ОГК с сосудистым контрастированием. Стрелками в S10 левого легкого показан секвестр и аберрантный сосуд*

Fig. 5. *Patient M. Axial sections of chest CT with vascular contrast enhancement. Arrows in S10 of the left lung indicate a sequester and an aberrant vessel.*

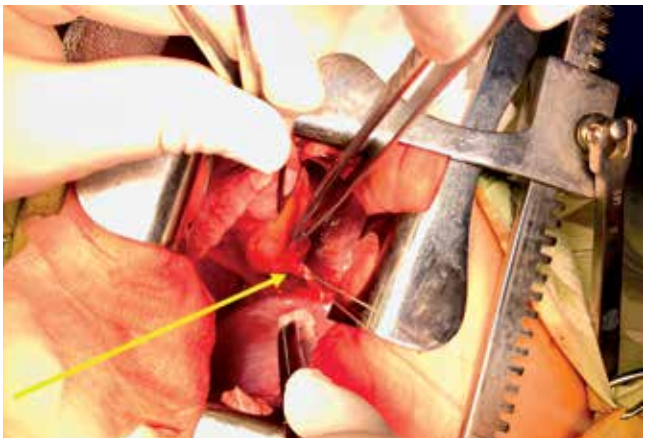


Рис. 6. *Пациентка М. Интраоперационное фото. Аберрантный сосуд, отходящий от грудного отдела аорты (указан стрелкой)*

Fig. 6. *Patient M. The intraoperative photo. Aberrant vessel arising from the thoracic aorta (indicated by an arrow)*

нисходящего грудного отдела аорты к патологическому участку нижней доли левого легкого, отсутствует сегментарный бронх B10 слева.

Пациентке был удален эндобронхиальный клапан, а затем выполнена нижняя лобэктомия слева (рис. 6).

При гистологическом исследовании операционного материала выявлена внутридолевая секвестрация, КУМ и ДНК МБТ не обнаружены. Пациентка была выписана по месту жительства, снята с наблюдения в противотуберкулезном диспансере, рекомендовано наблюдение у пульмонолога.

Комментарий

Секвестрация легкого является относительно редким врожденным пороком развития, что зачастую ведет к диагностическим и лечебно-тактическим ошибкам. Пациенты с клинической картиной в виде частых рецидивирующих пневмоний, изменений в легких без клинических проявлений должны быть обследованы на предмет исключения порока развития легкого, который может манифестировать в любом возрасте, чаще в связи с присоединением инфекционного процесса. Как следует из представленных клинических случаев, основную роль по визуализации такой патологии играет КТ ОГК, в том числе с контрастированием. Выявление аберрантного сосуда, отсутствие некоторых бронхов является прямым указанием на наличие порока развития. Учитывая измененное строение секвестрированного участка в результате длительно текущего хронического воспаления, его плохое дренирование в виду отсутствия бронхов и частой нижнедолевой локализацией, консервативное лечение может лишь на какое-то время вызвать улучшение состояния, а методом выбора является хирургическое лечение, обеспечивающее удаление очага хронической инфекции и ликвидацию повышенного риска малигнизации. В случае сомнений в диагнозе туберкулез дообследование следует проводить в противотуберкулезных учреждениях, имеющих в своем составе отделения торакальной хирургии и современные микробиологические и патоморфологические лаборатории.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бежин А.И., Литвиненко И.В., Шомротов Н.Н., Фисюк А.А. Фетальная хирургия пороков развития дыхательной системы (врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легкого и бронхолегочного секвестра, осложненных массивным плевральным выпотом): обзорная статья // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 4. – С. 64-71. https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/08
2. Дубова Е.А., Павлов К.А., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Кулабухова Е.А., Щеголев А.И. Внелегочная секвестрация легкого // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2001. – № 2. – С. 53-59.
3. Ильина Н.А., Тюрин И.Е. Компьютерная томография в диагностике пороков легких у новорожденных и детей раннего возраста // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 285-296.
4. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И. Руководство по торакальной хирургии у детей. – М.: Медицина; 1978.
5. Кальная Т.В., Самохина Н.В., Кальная Н.А. Возможности сочетанной рентгено-ультразвуковой диагностики заболеваний органов грудной клетки у детей // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. –1994. – № 2. – С. 41.
6. Кривошеенко Н.В., Грамзин А.В., Павлушин П.М., Манакова Я.Л., Шпак Л.М., Койнов Ю.Ю., Чикинев Ю.В. Поддиафрагмальная экстралобарная секвестрация легкого в комбинации с дупликационной кистой желудка у новорожденного // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 95-102.

REFERENCES

1. Bezhin A.I., Litvinenko I.V., Shomrotov N.N., Fisyuk A.A. Fetal surgery of pulmonary malformations (congenital pulmonary airway malformation and bronchopulmonary sequestration complicated by massive pleural effusion): review article. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and His Health*, 2019, no. 4, pp. 64-71. (In Russ.)https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-4/08
2. Dubova E.A., Pavlov K.A., Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Kulabukhova E.A., Schegolev A.I. Extrapulmonary lung sequestration. *Rossiyskiy. Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii I Reanimatologii*, 2001, no. 2, pp. 53-59. (In Russ.)
3. Ilyina N.A., Tyurin I.E. Computed tomography in the diagnosis of lung defects in newborns and young children. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2017, vol. 98, no. 6, pp. 285-296. (In Russ.)
4. Isakov Yu.F., Stepanov E.A., Geraskin V.I. *Rukovodstvo po torakalnoy khirurgii u detey.* [Guidelines on pediatric thoracic surgery]. Moscow, Meditsina Publ., 1978.
5. Kalnaya T.V., Samokhina N.V., Kalnaya N.A. Possibilities of combined X-ray and ultrasound diagnostics of chest diseases in children. *Ultrazvukovaya Diagnostika V Akusherstve, Ginekologii I Pediatrii*, 1994, no. 2, pp. 41. (In Russ.)
6. Krivosheenko N.V., Gramzin A.V., Pavlushin P.M., Manakova Ya.L., Shpak L.M., Koynov Yu.Yu., Chikinev Yu.V. Infradiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration associated with duplication cyst of the gaster in newborn. *Rossiyskiy. Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii I Reanimatologii*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 95-102. (In Russ.)

7. Окунев Н.А., Кемаев А.Б., Окунева А.И., Солдатов О.М., Ивянский А.В., Ледяйкина Л.В. Легочная секвестрация: случай из практики // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 164-166.
8. Патрикеева Т.В., Караваева С.А., Котин А.Н., Леваднев Ю.В., Голубева М.В., Симонова Т.В. Экстраторакальная секвестрация легкого у новорожденных: клинические наблюдения // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 387-394.
9. Туманова У.Н., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Щеголев А.И., Дегтярев Д.Н. Секвестрация легкого: классификация, диагностика, лечение // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 163-171.
10. Bush A., Hogg J., Chitty L.S. Cystic lung lesions – prenatal diagnosis and management // Prenat. Diagn. – 2008. – № 28. – P. 604-611.
11. Corbett H.J., Humphrey G.M. Pulmonary sequestration // Paediatr Respir Rev. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 59-68. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2003.09.009
12. Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy // Pediatr. Pulmonol. – 2009. – № 44. – P.14-30.
13. Pryce D.M. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of the lung: report of cases // J Pathol. – 1946. – № 58. – P. 457-467.

7. Okunev N.A., Kemaev A.B., Okuneva A.I., Soldatov O.M., Ivyanskiy A.V., Ledyaykina L.V. Pulmonary sequestration: a case report. *Detskaya Khirurgiya*, 2016, vol. 20, no. 3, pp. 164-166. (In Russ.)
8. Patrikeeva T.V., Karavaeva S.A., Kotin A.N., Levadnev Yu.V., Golubeva M.V., Simonova T.V. Extrathoracic lung sequestration in newborns: case reports. *Rossiyskiy. Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii I Reanimatologii*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 387-394. (In Russ.)
9. Tumanova U.N., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Schegolev A.I., Degtyarev D.N. Pulmonary sequestration, classification, diagnostics, and treatment. *Pediatriya, Journal im. G.N. Speranskogo*, 2018, vol. 97, no. 2, pp. 163-171. (In Russ.)
10. Bush A., Hogg J., Chitty L.S. Cystic lung lesions – prenatal diagnosis and management. *Prenat. Diagn.*, 2008, no. 28, pp. 604-611.
11. Corbett H.J., Humphrey G.M. Pulmonary sequestration. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2004, vol. 5, no. 1, pp. 59-68. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2003.09.009
12. Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr. Pulmonol.*, 2009, no. 44, pp. 14-30.
13. Pryce D.M. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of the lung: report of cases. *J. Pathol.*, 1946, no. 58, pp. 457-467.

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

Кутузова Дарья Михайловна
Младший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: daria.kutuzova.94@mail.ru
https://orcid.org/ 0000-0002-4924-9590

Бикбаев Александр Сергеевич
Врач-торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения
E-mail: sashabikbaev@gmail.com
https://orcid.org/ 0000-0001-5548-9534

Голубенков Илья Вадимович
Врач-анестезиолог, заведующий отделением ОАРИТ
E-mail: i-golubenkov2012@yandex.ru

Синицын Михаил Валерьевич
Д. м. н., заместитель главного врача по хирургии, профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова
E-mail: msinitsyn@mail.ru
https://orcid.org/ 0000-0001-8951-5219

Соколович Евгений Георгиевич
Д. м. н., профессор, руководитель отдела координации научных исследований
E-mail: sokole@mail.ru
https://orcid.org/ 0000-0003-4797-0588

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Darya M. Kutuzova
Junior Researcher of Department of Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: daria.kutuzova.94@mail.ru
https://orcid.org/ 0000-0002-4924-9590

Aleksandr S. Bikbaev
Thoracic Surgeon of Tuberculosis Surgery Unit
Email: sashabikbaev@gmail.com
https://orcid.org/ 0000-0001-5548-9534

Ilya V. Golubenkov
Anesthesiologist and Emergency Physician, Head of Emergency Care Department
Email: i-golubenkov2012@yandex.ru

Mikhail V. Sinitsyn
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Surgery, Professor of Phthisiology Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Email: msinitsyn@mail.ru
https://orcid.org/ 0000 -0001-8951-5219

Evgeniy G. Sokolovich
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research Coordination Department
Email: sokole@mail.ru
https://orcid.org/ 0000-0003-4797-0588

Поступила 14.04.2024

Submitted as of 14.04.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616.24-002.5:614.4
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-36-44

Факторы риска незавершения каскадного принципа оказания медицинской помощи бездомным людям с туберкулезной инфекцией

А.В. СОЛОВЬЕВА[1], Н.В. КУТЕНЕВА[1], Т.А. КУЗНЕЦОВА[2], Е.В. БЕЛОВА[2], Е.С. ДЮЖИК[2], Г.В. ВОЛЧЕНКОВ[2]

[1] АНО Центр содействия партнерству в сфере здравоохранения «Здоровье.ру» Москва, РФ

[2] ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» г. Владимир, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить долю лиц, потерянных для наблюдения на отдельных этапах каскадного принципа оказания медицинской помощи при туберкулезной инфекции, выявить факторы, оказывающие влияние на эти потери.

Материалы и методы. В период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2022 г. в проспективное когортное исследование было включено 810 человек без определенного места жительства. При исключении заболевания туберкулезом (ТБ) и установлении показаний к профилактическому лечению туберкулеза (ПЛТ) предлагался оптимальный для пациента режим его проведения. После окончания курса ПЛТ наблюдение пациентов продолжалось не менее 12 месяцев и завершалось контрольным рентгенологическим обследованием органов грудной клетки на появление проявлений ТБ.

Результаты. Из 810 человек, включенных в исследование, 207 (25,6%) было показано ПЛТ. Из них 77/207 (37,2%) не начали курс ПЛТ (потеря для исследования). Возраст 28-37 лет, наличие алкоголизма и положительный ВИЧ-статус ассоциировались с наибольшими «потерями» на этом этапе. Из 130 человек, приступивших к ПЛТ, 42 (32,3%) не завершили полный курс лечения. При этом шансы незавершения лечения на режимах длительностью от трех месяцев были в 5,4 (ДИ: 2,2–15,4) раза выше, чем на одномесячном режиме. Наибольшие потери – 64/88 (72,7%) случаев зафиксированы в период наблюдения (после завершения ПЛТ). Среди получивших полный курс ПЛТ случаев заболевания ТБ не выявлено. В то время как среди отказавшихся или прервавших ПЛТ было диагностировано 3 случая ТБ.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, профилактическое лечение туберкулеза, бездомные люди, лица без определенного места жительства, БОМЖ, приверженность к лечению.

Для цитирования: Соловьева А.В., Кутенева Н.В., Кузнецова Т.А., Белова Е.В., Дюжик Е.С., Волченков Г.В. Факторы риска незавершения каскадного принципа оказания медицинской помощи бездомным людям с туберкулезной инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 36–44. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-36-44

Risk Factors for Non-completion of the Cascade Medical Care for Homeless People Infected with Tuberculosis

A.V. SOLOVYOVA[1], N.V. KUTENEVA[1], T.A. KUZNETSOVA[2], E.V. BELOVA[2], E.S. DYUZHIK[2], G.V. VOLCHENKOV[2]

[1] Zdorovye.ru, Centre for Health Care Partnership Promotion, Moscow, Russia

[2] Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

ABSTRACT

The objective: to estimate the proportion of those lost to follow-up at individual stages of the cascade medical care for tuberculosis infection, to identify factors influencing these losses.

Subjects and Methods. A total of 810 homeless individuals were included in the prospective cohort study from January 1, 2019 to December 31, 2022. When active tuberculosis (TB) was ruled out and indications for preventive anti-tuberculosis therapy (PTBT) were established, the optimal regimen for the patient was suggested. After completion of preventive anti-tuberculosis therapy, follow-up of patients continued for at least 12 months. By the end of follow-up, patients underwent control chest X-ray to detect tuberculosis manifestations.

Results. Of the 810 people included in the study, 207 (25.6%) received preventive treatment of tuberculosis. Of them, 77/207 (37.2%) did not start a course of preventive treatment (loss to follow-up). The age of 28-37 years, alcohol addiction, and positive HIV status were associated with the biggest loss at this stage. Of the 130 people who started preventive treatment, 42 (32.3%) did not complete the full course of treatment. However, the chances of incomplete treatment on regimens of three months or longer were 5.4 (CI: 2.2-15.4) times higher versus a one-month regimen. The biggest loss of 64/88 (72.7%) cases was recorded during the follow-up period (after completion of preventive treatment). No tuberculosis cases were detected among those who received the full course of preventive treatment. While among those who refused or interrupted preventive therapy, 3 cases of tuberculosis were diagnosed.

Key words: tuberculosis infection, preventive treatment of tuberculosis, homeless people, persons with no permanent residence, homeless people, treatment adherence.

For citation: Solovyova A.V., Kuteneva N.V., Kuznetsova T.A., Belova E.V., Dyuzhik E.S., Volchenkov G.V. Risk factors for non-completion of the cascade medical care for homeless people infected with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 36–44. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-36-44

Для корреспонденции:
Соловьева Александра Витальевна
E-mail: alexasolovyova@gmail.com

Correspondence:
Alexandra V. Solovyova
Email: alexasolovyova@gmail.com

Введение

Туберкулез остается инфекционным заболеванием, уносящим наибольшее количество жизней людей во всем мире. Согласно оценочным данным, 25% населения земного шара инфицированы микобактерией туберкулеза (МБТ), при этом риск развития заболевания туберкулезом в течение жизни составляет 5-10% [13, 7, 10]. В регионах с благоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу среди впервые заболевших туберкулезом преобладают случаи реактивации эндогенной туберкулезной инфекции (ТБИ), то есть заражение МБТ произошло в прошлом [8, 12]. В связи с этим тестирование на ТБИ и профилактическое лечение туберкулеза (ПЛТ) среди лиц, входящих в группы высокого риска развития туберкулеза (ТБ), становятся приоритетными направлениями в борьбе с туберкулезом [9].

Для широкомасштабного внедрения ПЛТ Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендован комплексный подход – «каскадный принцип оказания медицинской помощи» (КПОМП), включающий: систематическое выявление людей, относящихся к группам высокого риска заболевания ТБ; проведение первичного скрининга на наличие ТБ и тестирование на ТБИ; предоставление всем нуждающимся доступа к ПЛТ; дальнейшее систематическое наблюдение [1]. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа 2015 г., эффективность КПОМП при ТБИ показала, что наиболее существенные потери происходят на таких этапах, как: исходное тестирование лиц, подлежащих скринингу на ТБ; прохождение медицинского обследования в случае получения положительного результата иммунологического теста; рекомендации медработника по ПЛТ; завершение ПЛТ, если оно было начато. В целом, менее 20% всех лиц, подлежащих ПЛТ, полностью проходят все этапы КПОМП [4]. По мере снижения заболеваемости туберкулез все более концентрируется в группах высокого риска, а лица, в них входящие, имеют один или несколько неблагоприятных факторов: отсутствие доходов или уровень дохода ниже прожиточного минимума; отсутствие места жительства; миграция; наличие ВИЧ-инфекции; зависимость от психоактивных веществ и алкоголя; нахождение в местах лишения свободы. Перечисленные выше группы населения имеют не только высокий риск развития ТБ, но и низкую приверженность к лечению, и, как следствие, неудовлетворительную эффективность.

По данным ряда исследований, заболеваемость ТБ среди бездомных людей в развитых странах в десятки раз выше по сравнению с населением в целом, что создает проблему для общественного здравоохранения [5, 16]. Распространенность ТБИ среди бездомных лиц также заметно выше и достигает 51%. Представители данной социально уязвимой группы имеют высокий риск ТБ не только из-за неоднократных случаев инфицирования МБТ в своей среде, но и из-за высокой частоты сопутствующих заболеваний [14]. Известно, что от 5 до 60% бездомных людей с диагностированным ТБ имеют ВИЧ-положительный статус [15, 3, 5, 18]. Учитывая эффективность ПЛТ, которая варьирует от 60% до 90% [11], ее использование, рекомендованное ВОЗ, способно значительно снизить риск заболевания ТБ и тем самым улучшить эпидемическую ситуацию. Однако проведение ПЛТ затруднено недостаточной приверженностью к лечению пациентов в группах риска и проблемами купирования нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. По данным литературы, лишь 19% бездомных людей завершают ПЛТ. Вместе с тем, использование дополнительных методов поощрения и других вспомогательных средств, а также систематические напоминания и контроль за приемом препаратов как со стороны медработников, так и близкого окружения повышают до 44% частоту завершения курса лечения [19, 20].

Цель исследования

Оценить долю лиц, потерянных для наблюдения на отдельных этапах каскадного принципа оказания медицинской помощи при туберкулезной инфекции, выявить факторы, оказывающие влияние на эти потери.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование на основе КПОМП бездомным людям с ТБИ, реализуемого в г. Владимире в рамках проекта «Город без туберкулеза: Владимир» [2]. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФБГУ «Новосибирский научно-ис-

следовательский институт туберкулеза» МЗ РФ. В период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2022 г. в исследование были включены лица, поступившие во Владимирский центр реабилитации для лиц без определенного места жительства или обратившиеся в благотворительные общественные организации г. Владимира, оказывающие помощь людям в трудной жизненной ситуации. Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; отсутствие постоянного места жительства на момент включения; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. В специально разработанную регистрационную форму заносились данные респондентов по результатам обследования и тактике их ведения, причины отказа или прерывания курса ПЛТ. Алгоритм включения респондентов в исследование представлен на рис. 1.

На первом этапе все участники исследования прошли скрининг на ТБ на базе ГБУЗ ВО «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» (ГБУЗ ВО ЦСФП). Скрининг включал клинический осмотр (скрининг 4 клинических симптомов по ВОЗ [1]) и рентгенографию органов грудной клетки (РГ ОГК). При выявлении патологических изменений проводилось дообследование для подтверждения/исключения ТБ в соответствии с актуальными в тот момент федеральными клиническими рекомендациями по туберкулезу у взрослых. По результатам этого этапа все лица, включенные в исследование, были распределены на три группы: 1 – лица, больные ТБ; 2 – лица с показаниями к ПЛТ, приступившие к лечению; 3 – все лица без ТБ и ТБИ, а также лица с показаниями к ПЛТ, но отказавшиеся от него. В соответствии с протоколом исследования (после исключения ТБ), ПЛТ подлежали лица, имевшие хотя бы один из перечисленных ниже факторов:

1) положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (АТР) (препарат Диаскинтест®);

2) положительный ВИЧ-статус, подтвержденный реакцией иммунного блоттинга;

3) бытовые и близкие социальные контакты (более 8 часов в день или более 15 часов в неделю на протяжении двух недель и более) с больным ТБ в сочетании с такими факторами риска, как перенесенный ТБ в анамнезе, сопутствующие заболевания с приемом иммуносупрессивной терапии.

Выбор режима ПЛТ для участника исследования из 2 группы осуществлялся с учетом:

1) сведений по лекарственной чувствительности возбудителя у больного туберкулезом из контакта, если таковой был установлен;

2) возможных лекарственных взаимодействий в случае лечения сопутствующих заболеваний;

3) предпочтений по продолжительности и кратности приема препаратов;

4) жизненных обстоятельств пациента.

Для ПЛТ преимущественно применялись режимы лечения, содержащие рифапентин: трехмесячный курс изониазида в сочетании с рифапентином (3HP) с еженедельным приемом препаратов (всего 12 доз/курс) и одномесячный курс изониазида с ри-

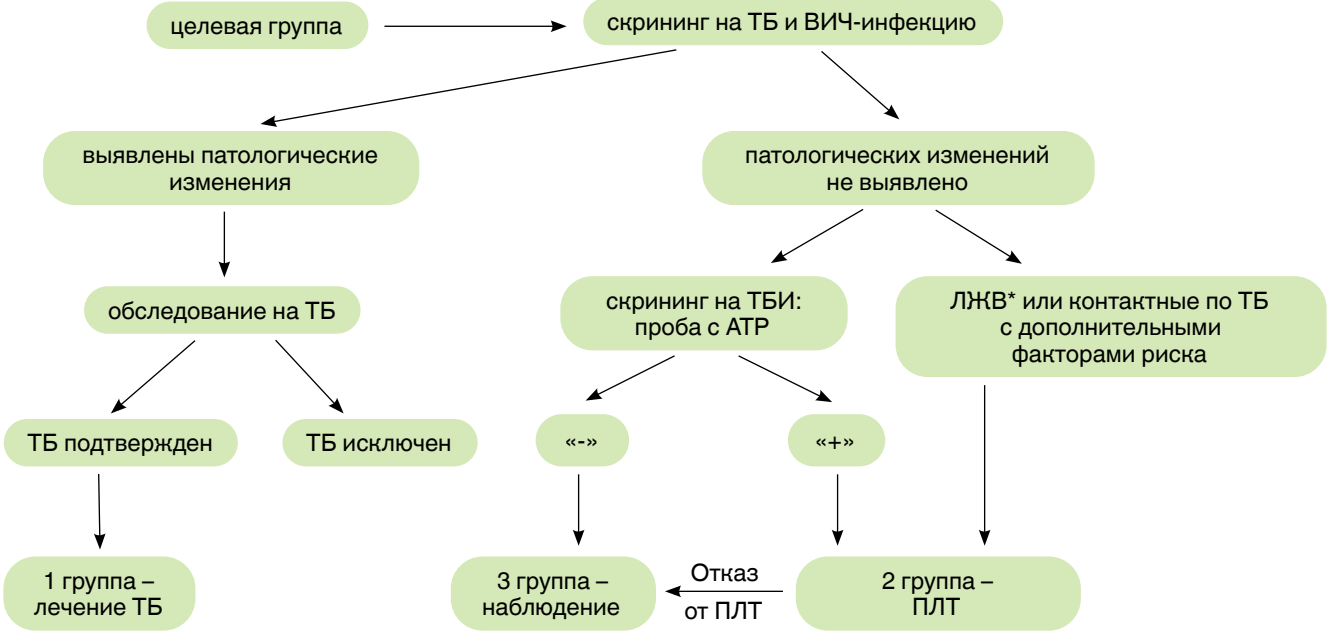


Рис. 1. *Алгоритм обследования на ТБ и ТБИ и включение пациентов в группы*
**ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ*

Fig. 1. *Procedure of screening for tuberculosis and tuberculous infection and enrollment of patients in groups*
**PLHIV – people living with HIV*

фапентином (1HP) с ежедневным приемом препаратов (всего 28 доз/курс). Участники исследования отдавали предпочтение наиболее короткому режиму лечения 1HP с ежедневным приемом препаратов. Четырехмесячный курс рифампицина (4R) применялся среди лиц из очага изониазид-устойчивого туберкулеза. Шестимесячный курс изониазида (6H) и трехмесячный курс изониазида в сочетании с рифампицином (3HR) использовались в качестве альтернативы при наличии противопоказаний к рифапентину. Схемы лечения, содержащие рифамицины, назначались с учетом известных лекарственных взаимодействий. Все противотуберкулезные препараты назначались в стандартных дозировках, рекомендованных ВОЗ [1].

Лечение ТБИ осуществлялось под контролем медицинского персонала с использованием таких форм организации лечения, как мобильная бригада, видеоконтролируемое лечение и прием препаратов в процедурном кабинете противотуберкулезного учреждения. Для клинического мониторинга участников ежемесячно проводились скрининг клинических симптомов, осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ). После окончания курса ПЛТ наблюдение продолжалось не менее 12 месяцев и завершалось контрольным обследованием с выполнением рентгенографии ОГК.

В ходе исследования оценивали долю лиц, потерянных для наблюдения на каждом этапе КПОМП, и, факторы, ассоциированные с этими потерями: количество лиц, не приступивших к ПЛТ, число прервавших ПЛТ, и процент пациентов, не прошедших контрольное обследование на ТБ через 12 месяцев наблюдения.

Статистический анализ

Источниками данных служили регистрационные формы и базы данных в формате Microsoft Access проекта «Город без туберкулеза, Владимир» [2]. Социально-демографические и клинические характеристики исследуемой группы были представлены в виде абсолютных величин и процентных соотношений в пределах исследуемых переменных, были рассчитаны среднее арифметическое, стандартное отклонение (СО) и мода. Для анализа факторов, ассоциированных с потерями на каждом этапе, применялась кросстабуляция потерь по перечню исследуемых переменных.

Статистическая обработка осуществлялась с применением пакетов OpenEpi (Version 3), STATA, Microsoft Excel. Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использован точный критерий Фишера (ТКФ). Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Для выявления взаимосвязи между факторами риска и потерями на каждом уровне КПОМП при ТБИ для всех показателей со статистически значимой разницей было рассчитано отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования

В период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2022 г. 810 клиентов центра реабилитации для лиц без определенного места жительства (лиц БОМЖ) и благотворительных общественных организаций, расположенных на территории города Владимира, прошли скрининг на туберкулез на базе ГБУЗ ВО ЦСФП. Данные на лиц, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

На рис. 2 показан КПОМП среди лиц, включенных в исследование, с расчетом потерь на каждом уровне. Не приступило к лечению 77/207 (37,2%) пациентов с показаниями к ПЛТ. Среди них 56/77 (27%) выбыли в другой регион или их местонахождение было неизвестно, 6/77 (2,9%) не приступили к лечению без объяснения причины, еще 6/77

Таблица 1. **Характеристика лиц, включенных в исследование**

Table 1. **Characteristics of those enrolled in the study**

Показатель		Всего, *n*=810	
		абс.	%
Пол	мужской	724	89,4
	женский	86	10,6
Возраст, лет	18-27	35	4,3
	28-37	166	20,5
	38-47	255	31,5
	48-57	221	27,3
	58-67	116	14,3
	68 и старше	17	2,1
Контакт с больным ТБ	да	81	10,0
	нет	729	90,0
ТБ в анамнезе	да	8	1,0
	нет	802	99,0
Результат АТР	положительный	156	19,3
	отрицательный	629	77,7
	не проводился	25	3,1
ВИЧ-инфекция	да	63	7,8
	нет	737	91,0
	неизвестно	10	1,2
Употребление наркотиков	да	45	5,6
	нет	765	94,4
Синдром алкогольной зависимости	да	557	68,8
	нет	253	31,2
Скрининг на ТБ	положительный	162	20,0
	отрицательный	648	80,0
ТБ подтвержден	да	29	3,6
	нет	781	96,4
Показано ПЛТ	да	207	25,6
	нет	603	74,4

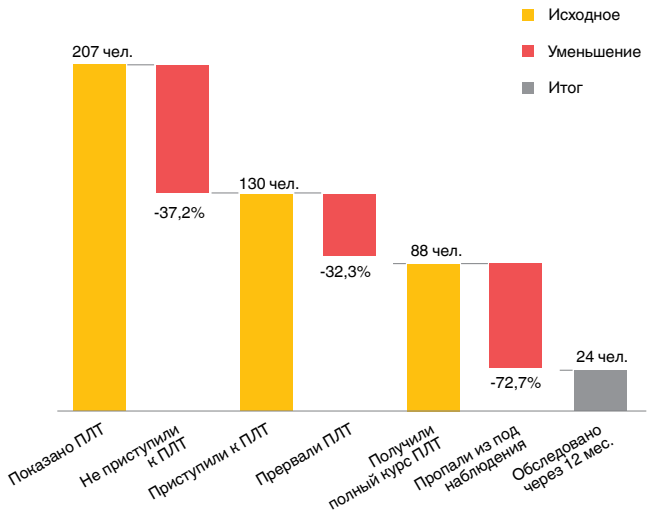


Рис. 2. *КПОМП на этапе ПЛТ с определением «потерь» участников*

Fig. 2. *Cascade medical care at the stage of preventive anti-tuberculosis treatment with estimation of those lost for follow-up*

(2,9%) отказались от лечения, и 2/77 (1%) ПЛТ было противопоказано из-за токсического гепатита.

Возраст от 28-37 лет, отсутствие контакта с больным ТБ, наличие синдрома алкогольной зависимости, а также положительный ВИЧ-статус, ограничения доступа к антиретровирусной терапии (АРТ), связанные с отсутствием регистрации по месту жительства или регистрацией не в районе проживания, ассоциировались с наибольшими потерями на этапе начала ПЛТ (табл. 2). Отдельно следует отметить, что среди ЛЖВ, принимающих АРТ, основными причинами отказа от ПЛТ была боязнь возникновения лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений, а также увеличение суточного количества принимаемых таблеток.

К моменту завершения курса профилактического лечения было потеряно из-под наблюдения 32,3% лиц, приступивших к лечению. Принадлежность к возрастной группе 18–27 лет повышала шансы незавершения полного курса ПЛТ в 6,4 раза по сравнению с группой лиц 58-67 лет (табл. 3). Значимым фактором в незавершении полного курса лечения среди анализируемой группы была продолжительность курса профилактического лечения. Важно подчеркнуть, что шансы незавершения полного курса ПЛТ на режимах длительностью от трех месяцев (3HP, 3HRb, 4R, 6H) были в 5,4 раза выше, чем на одномесячном режиме (1HP). Из 42 незавершенных курсов ПЛТ только 2% (2/42) было остановлено по медицинским показаниям, 98% (40/42) остановлено по инициативе пациентов. Ограниченный одним месяцем срок пребывания в центре реабилитации для лиц БОМЖ, миграция в другой регион, пере-

Таблица 2. **Факторы, ассоциированные с отказом от ПЛТ среди лиц, включенных в исследование**

Table 2. **Factors associated with refusal from preventive anti-tuberculosis treatment among those included in the study**

Показатель		Показано ПЛТ, *n*=207	Не приступило, *n*=77		Значение *p* при ТКФ	ОШ	95% ДИ
		абс.	абс.	%			
Пол	мужской	181	64	35,4	>0,05		
	женский	26	13	50,0			
Возраст, лет	18-27	9	2	22,2	>0,05		
	28-37	41	26	63,4	<0,05	0,2	0,3-0,9
	38-47	61	24	39,3	>0,05		
	48-57	56	21	37,5	>0,05		
	58-67	33	4	12,1	>0,05		
	67 и старше	7	0	0,0	>0,05		
Контакт с больным ТБ	да	47	7	14,9	<0,001	0,2	0,1-0,5
	нет	160	70	43,8			
ТБ в анамнезе	да	7	2	28,6	>0,05		
	нет	200	75	37,5			
Положительный скрининг на ТБ	да	62	17	27,4	<0,05	0,5	0,3-1,02
	нет	145	60	41,4			
ВИЧ-инфекция	да	59	36	61,0	<0,001	4,1	2,2-7,9
	нет	146	40	27,4			
	неизвестно	2	1	50,0			
Употребление наркотиков	да	18	9	50,0	>0,05		
	нет	189	68	36,0			
Синдром алкогольной зависимости	да	126	54	42,9	<0,05	1,9	1,04-3,5
	нет	81	23	28,4			

Таблица 3. **Факторы, ассоциированные с незавершением курса превентивного лечения среди лиц, включенных в исследование**

Table 3. **Factors associated with the incomplete course of preventive treatment among those included in the study**

Показатель		Приступило к ПЛТ, *n*=130	Курс ПЛТ не завершен, *n*=42		Значение *p* при ТКФ	ОШ	95% ДИ
		абс.	абс.	%			
Пол	мужской	117	38	32,5	>0,05		
	женский	13	4	30,8			
Возраст, лет	18-27	7	4	57,1	>0,05		
	28-37	15	6	40,0	>0,05		
	38-47	37	14	37,8	>0,05		
	48-57	35	10	28,6	>0,05		
	58-67	29	5	17,2	<0,05	6,4	1,08-37,9
	67 и старше	7	3	42,9	>0,05		
Контакт с больным ТБ	да	40	9	22,5	>0,05		
	нет	90	33	36,7			
ТБ в анамнезе	да	5	2	40,0	>0,05		
	нет	125	40	32,0			
Положительный скрининг на ТБ	да	45	13	28,9	>0,05		
	нет	85	29	34,1			
ВИЧ-инфекция	да	23	10	43,5	>0,05		
	нет	106	31	29,2			
	неизвестно	1	1	100,0			
Употребление наркотиков	да	9	5	55,6	>0,05		
	нет	121	37	30,6			
Синдром алкогольной зависимости	да	72	25	34,7	>0,05		
	нет	58	17	29,3			
Режимы ПЛТ	3нр, 3hrb, 4r, 6h	82	36	43,9	<0,001	5,4	2,15-15,4
	1нр	48	6	12,5			
Форма организации лечения	Вкл**	46	12	26,1	>0,05		
	Мб***	46	16	34,8			
	Пк****	38	14	36,8			
Нежелательные явления	да	3	2	66,7	>0,05		
	нет	127	40	31,5			

***Видеоконтролируемое лечение
****Мобильная бригада
*****Прием препаратов в процедурном кабинете*

*** Video observation of treatment*
**** Treatment is observed by a mobile team*
***** Drugs are taken in the treatment room*

вод из одного реабилитационного центра в другой и потеря связи с пациентом являлись основными причинами прерывания лечения. При анализе медианы принятых доз до преждевременного прерывания лечения по двум основным более длительным режимам профилактического лечения (3HP и 4R), доля которых составила 59,2% (77/130) от всех назначенных курсов ПЛТ, выявлена закономерность прерывания курса лечения в конце первого месяца приема препаратов в обоих случаях, а именно на 4,5 дозе и 29 дозе соответственно. Медиана принятых доз до преждевременного прерывания лечения на месячном курсе (1HP) соответствовала седьмому дню лечения.

Наиболее высокий уровень завершения ПЛТ, а именно 87,5% (42/48), был достигнут на одномесячном (1HP) режиме лечения по сравнению с 56% (46/82) на других, более длительных режимах ПЛТ. Таким образом, преимущественное применение одномесячного режима ПЛТ в исследуемой группе позволило бы снизить потери в 2,6 раза (с 32,3% до 12,3%), увеличив долю лиц, завершивших полный курс лечения, и тем самым предотвратив развитие заболевания ТБ у 114 из 130 человек, приступивших к ПЛТ.

Наибольшие потери, 74,9% (155/207) в общей группе лиц с показаниями к ПЛТ и 72,7% (64/88) в группе лиц, завершивших полный курс ПЛТ, были зафиксированы в период наблюдения (в течение 12 месяцев после проведения скрининга на ТБ). Среди 24 лиц, завершивших полный курс ПЛТ и обследованных через 12 месяцев наблюдения, заболевание ТБ не выявлено.

Из 207 человек с показаниями к ПЛТ на момент включения в исследование 119 человек не приступили или не завершили полный курс лечения.

В период наблюдения 29/119 (24,4%) человек охвачено контрольным рентгенологическим обследованием, и у 3/29 (10,3%) диагностирован впервые выявленный туберкулез. Среди 603 человек, прошедших скрининг на ТБ и не имевших показаний к ПЛТ на момент включения в исследование, охват обследованием через 12 месяцев и позже составил 25% (153/603). В результате выявлено 4/153 (2,6%) случая туберкулеза.

Выводы

В данном исследовании впервые был проанализирован каскадный принцип оказания помощи бездомным лицам с ТБИ в Российской Федерации, а также факторы, влияющие на «потери» пациентов на каждом из его этапов. Полученные результаты подтверждают высокую распространенность ТБИ и риск развития ТБ в исследуемых контингентах, важность активного систематического скрининга на ТБ и тестирования на ТБИ, хорошую переносимость ПЛТ и более высокую приверженность коротким (не более 1 месяца) курсам лечения, а также высокую эффективность ПЛТ. Выявление случаев заболевания ТБ в период наблюдения среди лиц, не подлежащих ПЛТ на момент включения в исследование, может свидетельствовать о высоком уровне риска передачи инфекции в исследуемых контингентах и подчеркивает необходимость привлечения их к регулярному систематическому скринингу на ТБ. Возможно, этому будут способствовать следующие мероприятия, которые требуют межсекторального взаимодействия и могут облегчить организацию работы с наиболее труднодоступными контингентами.

Взаимодействие учреждений противотуберкулезной службы с государственными и негосударственными организациями, оказывающими услуги лицам без определенного места жительства, ЛЖВ, потребителям психоактивных веществ и алкоголя.

Особое внимание к лицам, у которых отсутствуют документы и затруднен доступ к получению медицинских и социальных услуг.

Выявление и устранение факторов, обуславливающих низкую доступность медицинской помощи и приводящих к прерыванию лечения. Благоприятное влияние оказывают устранение коммуникативных и организационных барьеров в получении медицинской помощи (децентрализация, удобные часы работы, соответствующее отношение персонала, дистанционные подходы), предоставление социальной поддержки, юридической и психологической помощи, внедрение принципа совместной работы инфекционной и противотуберкулезной службы при ведении пациента с ТБ/ВИЧ-инфекцией, предоставление доступа к жизненно важным лекарственным препаратам.

Проведение обучающих мероприятий в целях повышения осведомленности о ТБ специалистов, работающих с группами высокого риска, включая обучение оказанию содействия пациентам в получении доступа к медицинской и социальной помощи.

Активное выявление лиц, нуждающихся в ПЛТ, а также внедрение подходов противотуберкулезной помощи, ориентированных на группы высокого риска, позволят добиться увеличения охвата и улучшения приверженности к ПЛТ, что, в свою очередь, приведет к сокращению резервуара туберкулезной инфекции и ускорит искоренение туберкулеза в РФ.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Проект «Город без туберкулеза: Владимир»: сайт / учредитель АНО Центр содействия партнерству в сфере здравоохранения «Здоровье.ру». Москва, 2020 г. URL: https://pih-rf.ru/sity-without-tubercules [Дата обращения 17.09.2024].
3. Adam H.J., Guthrie J.L., Bolotin S., et al. Genotypic characterization of tuberculosis transmission within Toronto's under-housed population, 1997-2008 // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 10. – P. 1350-1353.
4. Alsdurf H., Hill P.C., Matteelli A., et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 1269-1278.
5. Badiaga S., Raoult D., Brouqui P. Preventing and controlling emerging and reemerging transmissible diseases in the homeless // Emerg Infect Dis. – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 1353-1359.

REFERENCES

1. *Prakticheskiy spravochnik VOZ po tuberkulezu. Modul 1. Profilaktika: profilakticheskoye lecheniye tuberkuleza.* [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment] Geneva, World Health Organisation, 2021. License CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. *Proyekt Gorod bez tuberkuleza: Vladimir.* [The city free of tuberculosis: Vladimir]. Zdorovye.ru, Centre for Health Care Partnership Promotion. Moscow, 2020. Available: https://pih-rf.ru/sity-without-tubercules Accessed September 17, 2024.
3. Adam H.J., Guthrie J.L., Bolotin S. et al. Genotypic characterization of tuberculosis transmission within Toronto's under-housed population, 1997-2008. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 10, pp. 1350-1353.
4. Alsdurf H., Hill P.C., Matteelli A. et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 11, pp. 1269-1278.
5. Badiaga S., Raoult D., Brouqui P. Preventing and controlling emerging and reemerging transmissible diseases in the homeless. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 1353-1359.

6. Bamrah S., Yelk Woodruff R.S., Powell K., et al. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994-2010 // Int J Tuberc Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 11. – P. 1414-1419.

7. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 1900655.

8. De Vries G., Baars H.W., Sebek M.M., et al. Transmission classification model to determine place and time of infection of tuberculosis cases in an urban area // J Clin Microbiol. – 2008. – Vol. 46, № 12. –P. 3924-3930.

9. Framework towards Tuberculosis Elimination in Low-Incidence Countries. Geneva: World Health Organization; 2014.

10. Getahun H., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373, № 12. – P. 1179-1180.

11. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, № 22. – P. 2127-2135.

12. Heldal E., Döcker H., Caugant D.A., Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 300-307.

13. Houben R.M., Dodd P.J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling // PLoS Med. – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. e1002152.

14. Hwang S.W. Homelessness and health // CMAJ. – 2001. – Vol. 164, № 2. – P. 229-233.

15. Khan K., Rea E., McDermaid C., et al. Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998-2007 // Emerg Infect Dis. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 357-365.

16. Lashley M. A targeted testing program for tuberculosis control and prevention among Baltimore city's homeless population // Public Health Nurs. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 34-39.

17. Story A., Murad S., Roberts W., Verheyen M., Hayward A.C. London Tuberculosis Nurses Network. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 8. – P. 667-671.

18. Tan de Bibiana J., Rossi C., Rivest P., et al. Tuberculosis and homelessness in Montreal: a retrospective cohort study // BMC Public Health. – 2011. – № 11. – P. 833.

19. Tulsky J.P., Hahn J.A., Long H.L., et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults // Int J Tuberc Lung Dis. – 2004. – № 8. – P. 83-91.

20. Tulsky J.P, Pilote L., Hahn J.A., et al. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial //Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160, № 5. – P. 697-702.

21. World Health Organization/ Global TB Report. Geneva: World Health Organization; 2021 Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387 [Accessed 10 May 2022].

6. Bamrah S., Yelk Woodruff R.S., Powell K., et al. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994-2010. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 11, pp. 1414-1419.

7. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 3, pp. 1900655.

8. De Vries G., Baars H.W., Sebek M.M. et al. Transmission classification model to determine place and time of infection of tuberculosis cases in an urban area. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 12, pp. 3924-3930.

9. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Geneva, World Health Organization, 2014.

10. Getahun H., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 373, no. 12, pp. 1179-1180.

11. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 22, pp. 2127-2135.

12. Heldal E., Döcker H., Caugant D.A., Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, no. 4, pp. 300-307.

13. Houben R.M., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLos Med.*, 2016, vol. 13, no. 10, pp. e1002152.

14. Hwang S.W. Homelessness and health. *CMAJ*, 2001, vol. 164, no. 2, pp. 229-233.

15. Khan K., Rea E., McDermaid C. et al. Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998-2007. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 357-365.

16. Lashley M. A targeted testing program for tuberculosis control and prevention among Baltimore city's homeless population. *Public Health Nurs.*, 2007, vol. 24, no. 1, pp. 34-39.

17. Story A., Murad S., Roberts W., Verheyen M., Hayward A.C. London Tuberculosis Nurses Network. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax*, 2007, vol. 62, no. 8, pp. 667-671.

18. Tan de Bibiana J., Rossi C., Rivest P. et al. Tuberculosis and homelessness in Montreal: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 2011, no. 11, pp. 833.

19. Tulsky J.P., Hahn J.A., Long H.L. et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, no. 8, pp. 83-91.

20. Tulsky J.P, Pilote L., Hahn J.A. et al. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, 2000, vol. 160, no. 5, pp. 697-702.

21. World Health Organization. Global TB Report. Geneva, World Health Organization, 2021 Available https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387 Accessed May 10, 2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

АНО Центр содействия партнерству в сфере здравоохранения «Здоровье.ру»
115682 г. Москва, ул. Шипиловская, д. 64, к. 1, пом. 15
Тел: +7 (916) 112-31-96

Соловьева Александра Витальевна
Менеджер проекта
E-mail: alexasolovyova@gmail.com

Кутенева Нина Владимировна
Руководитель проекта
E-mail: polyaknina@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Zdorovye.ru, Centre for Health Care Partnership Promotion
15 Build. 1, 64, Shipilovskaya St., Moscow, 115682
Phone: +7 (916) 112-31-96

Alexandra V. Solovyova
Project Manager
Email: alexasolovyova@gmail.com

Nina V. Kuteneva
Head of the Project
Email: polyaknina@yandex.ru

ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи»
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, 63
Тел: +7 (4922) 42-50-92

Кузнецова Татьяна Анатольевна
Заведующая кабинетом оказания противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией, врач-фтизиатр
E-mail: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Белова Евгения Викторовна
Врач-фтизиатр участковый
E-mail: belova@tubdisp.elcom.ru

Дюжик Елена Сергеевна
Главный врач
E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Волченков Григорий Васильевич
Консультант
E-mail: vlchnkv@yahoo.com

Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care,
63 Sudogodskoye Rd, Vladimir, 600023
Phone: +7 (4922) 42-50-92

Tatiana A. Kuznetsova
Head of Office for Provision of Anti-tuberculosis Care to HIV Positive Patients, Phthisiologist
Email: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Evgeniya V. Belova
District Phthisiologist
Email: belova@tubdisp.elcom.ru

Elena S. Dyuzhik
Head Physician
Email: root@tubdisp.elcom.ru

Grigory V. Volchenkov
Advisor
Email: vlchnkv@yahoo.com

Поступила 15.05.2024

Submitted as of 15.05.2024

Tuberculosis and Lung Diseases
Vol. 103, No. 1, 2025

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-002.5:575.113 **HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53**

Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

П.И. ЕЛИСЕЕВ[1,2], В.В. ЗОРИНА[2], Т.А. ГАНДЖАЛЯН[2], А.Л. БАЙРАКОВА[1], Г.А. БАЛАНЦЕВ[3], А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ[2,4]

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить виды и распространенность мутаций ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и инъекционным препаратам у больных МЛУ ТБ в Архангельской области.

Материалы и методы. В Архангельской области всем больным для тестирования лекарственной чувствительности выполнялись МГМ и фенотипические методы. В 2010–2017 гг. в Архангельской области было зарегистрировано 1064 случая первого эпизода МЛУ ТБ. Всего за указанный период было зарегистрировано 1340 случаев МЛУ ТБ, в том числе 276 случаев с повторным эпизодом МЛУ. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (ген *rpoB*) и изониазиду (гены *inhA, katG*), выявляли методом Genotype MTBD*Rplus* (Hain Lifescince); мутации, ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам (ген *gyrA*), инъекционным препаратам (*ген rrs*) и этамбутолу (ген *embB*), выявляли методом GenoType MTBDR*sl* (Hain Lifescince) в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты. За 2010–2017 гг. среди 1064 пациентов с впервые выявленным МЛУ ТБ мутации МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду одновременно, были обнаружены в 922/1064 (87%) случаях, дополнительно у 2/1064 человек были обнаружены мутации только к изониазиду. Метод GenoType MTBDR*sl* был выполнен у 1196/1340 (89%) пациентов с МЛУ ТБ. Преобладающей мутацией в гене *rpoB* была мутация S531L (86,6%), второй и третьей по частоте были мутации D516V (5,3%) и L511P (2,6 %) соответственно. Реже остальных встречались мутации в кодоне 526. Во всех случаях МЛУ ТБ были обнаружены мутации в гене *katG*, которые в 85 (9,2%) случаях сочетались с мутациями в гене *inhA*. Только в двух случаях присутствовали изолированные мутации в гене *inhA*. Преобладающей мутацией среди изолятов МБТ, ассоциированной с устойчивостью к изониазиду, была в гене *katG* S315T1 (98,8%), в гене *inhA* – C15T. В нашем исследовании мутации в гене *gyrA* присутствовали в 13,6% (163/1196; ДИ 95% 11,7–15,7%) случаев, в гене *embB* – в 49,7% (594/1196; ДИ 95% 46,8–52,5%), в гене *rrs* – в 7,1% (85/1196; ДИ 95% 5,7–8,7%). Среди всех исследованных изолятов с устойчивостью к фторхинолонам наиболее часто в гене *gyrA* встречалась мутация D94G (79/163; 48,5%), включая случаи без выпадения «дикого типа». В 19% случаев присутствовала мутация A90V. Мутация S91P выявлена у 11,7% изолятов. Мутации D94N и D94A встречались в 9,2% и 7,4% случаях соответственно. В 3 случаях одновременно присутствовали две мутации. У всех изолятов в нашем исследовании в гене *rrs* были обнаружены мутации, ассоциированные с высоким уровнем устойчивости к инъекционным препаратам (A1401G и G1484T). В гене *rrs* чаще других встречалась мутация *rrs* A1401G (81/85; 95,3%), включая случаи одновременного выявления «мутантных проб» и проб «дикого типа». В 4,7% случаях обнаруживалась мутация G1484T. В Архангельской области в 81,5% (95% ДИ 78,1–84,5%) случаев мутаций в гене *embB* были мутации M306V, в 18,5% (95% ДИ 15,5–21,9%) – M306I.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии, лекарственная устойчивость, мутации ДНК.

Для цитирования: Елисеев П.И., Байракова А.Л., Ганджалян Т.А., Зорина В.В., Баланцев Г.А., Марьяндышев А.О. Мониторинг мутаций, ассоциированных с устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 45–53. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53

Monitoring of Mutations Associated with Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

P.I. ELISEEV[1,2], V.V. ZORINA[2], T.A. GANDZHALYAN[2], A.L. BAYRAKOVA[1], G.A. BALANTSEV[3], A.O. MARYANDYSHEV[2,4]

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

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

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

[4] **Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia**

ABSTRACT

The objective: to determine the types and prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA mutations associated with resistance to rifampicin, isoniazid, ethambutol, fluoroquinolones and injectable drugs in MDR TB patients in Arkhangelsk Oblast.

Subjects and Methods. In Arkhangelsk Oblast, all patients underwent examination by molecular genetic testing and phenotypic methods for drug susceptibility. In 2010-2017 in Arkhangelsk Oblast, 1064 new MDR TB cases were registered. A total of 1340 cases of MDR TB were registered during this period, including 276 cases with recurrent MDR. Mutations associated with resistance to rifampicin (*rpoB* gene) and isoniazid (*inhA, katG* genes) were identified by Genotype MTBDR*plus* (Hain Lifescince); mutations associated with resistance to fluoroquinolones (*gyrA* gene), injectable drugs (*rrs* gene) and ethambutol (*emB* gene) were identified using GenoType MTBDR*sl* (Hain Lifescince) in accordance with the manufacturer's recommendations.

Results. In 2010–2017 among 1064 new MDR TB cases, *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with simultaneous resistance to rifampicin and isoniazid were detected in 922/1064 (87%) cases; mutations associated with monoresistance to isoniazid were found in 2/1064 people. 1196/1340 (89%) MDR TB cases underwent examination with GenoType MTBDRsl. The predominant mutation in the *rpoB* gene was the S531L mutation (86.6%), the second and third most frequent mutations were D516V (5.3%) and L511P (2.6%), respectively. Mutations in codon 526 were less frequent than the others. In all MDR TB cases, mutations in the *katG* gene were detected, which were combined with mutations in the *inhA* gene in 85 (9.2%) cases. Only two cases had isolated mutations in the *inhA* gene. The predominant mutation among *M. tuberculosis* isolates associated with resistance to isoniazid was S315T1 (98.8%) in the *katG* gene, and C15T in the *inhA* gene. According to the results of our study, mutations in the gyrA gene were present in 13.6% (163/1196; 95% CI 11.7–15.7%) of cases, in the *embB* gene – in 49.7% (594/1196; 95% CI 46.8–52.5%), in the *rrs* gene – in 7.1% (85/1196; CI 95% 5.7–8.7%). Among all studied isolates with resistance to fluoroquinolones, the most common mutation in the *gyrA* gene was D94G (79/163; 48.5%), including cases without wild-type dropout. The A90V mutation was present in 19% of cases. The S91P mutation was detected in 11.7% of isolates. The D94N and D94A mutations occurred in 9.2% and 7.4% of cases, respectively. In 3 cases, two mutations were present simultaneously. All isolates in our study had mutations in the *rrs* gene associated with high levels of resistance to injectable drugs (A1401G and G1484T). In the *rrs* gene, the *rrs* A1401G mutation was most common (81/85; 95.3%), including cases of simultaneous detection of "mutant samples" and "wild type" samples. In 4.7% of cases, the G1484T mutation was detected. In Arkhangelsk Oblast, 81.5% (95% CI 78.1% to 84.5%) of mutations in the *embB* gene were M306V mutations and 18.5% (95% CI 15.5% to 21.9%) were M306I mutations.

Key words: tuberculosis, mycobacteria, drug resistance, DNA mutations.

For citation: Eliseev P.I., Bayrakova A.L., Gandzhalyan T.A., Zorina V.V., Balantsev G.A., Maryandyshev A.O. Monitoring of mutations associated with drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 45–53. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-45-53

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

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

Введение

Согласно данным ВОЗ, в Российской Федерации в 2022 г. туберкулезом (ТБ) заболели 56 тыс. человек, заболеваемость составила 39 на 100 тыс. человек [19]. В Российской Федерации число больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) ТБ снизилось с 50 тыс. в 2015 до 31 тыс. в 2022 г., что составило 7,5% от общего числа больных ТБ с МЛУ в мире в 2022 г. МЛУ ТБ в Российской Федерации в 2022 г. среди новых случаев составил 37%, среди ранее получавших лечение – 68%.

В настоящее время устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) к основным противотуберкулезным препа-

ратам первого ряда (ПТП), таким как рифампицин и изониазид, можно определять молекулярно-генетическими методами (МГМ) [11]. МГМ позволяют выявить мутации в генах МБТ, ассоциированные с лекарственной устойчивостью [2, 10]. Поиск мутаций МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, остается важным и сложным вопросом фтизиатрии [16]. При этом, по данным исследователей, уровень устойчивости к определенному препарату, т.е. значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК), может отличаться у МБТ с разными мутациями, ассоциированными с устойчивостью к данному препарату, а наличие мутации может сопровождаться или не сопровождаться лекарственной устойчивостью, определяемой фенотипическими методами [6]. Различные исследования, в том числе проведенное The CRyPTIC Consortium, выявили большое количество мутаций с различными уровнями МИК ПТП, включая рифампицин [15]. Критические концентрации ПТП для фенотипических методов тестирования лекарственной чувствительности МБТ регулярно пересматриваются. Так, например, была изменена МИК для рифампицина при тестировании методом Bactec MGIT с 1 мг/л до 0,5 мг/л для уменьшения числа расхождений результатов МГМ и фенотипических тестов [20]. В 2021 г. ВОЗ был опубликован каталог мутаций МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью [18], второе издание вышло в 2023 г. [17]. В данных публикациях представлена информация о мутациях ДНК МБТ и ассоциированных с ними уровнях МИК, и, соответственно, определены уровни лекарственной устойчивости в зависимости от мутаций. Таким образом, представляет интерес регистрация и учет результатов МГМ не только в формате наличия или отсутствия мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПТП, но и регистрация вида выявленных мутаций.

Цель исследования

Определить виды и распространенность мутаций ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и инъекционным препаратам в Архангельской области у больных МЛУ ТБ.

Материалы и методы

В Архангельской области всем больным для тестирования лекарственной чувствительности выполнялись МГМ и фенотипические методы. В 2010–2017 гг. в области было зарегистрировано 1064 случая первого эпизода МЛУ ТБ. Всего за указанный период было зарегистрировано 1340 случаев МЛУ ТБ, в том числе 276 случаев с повторным эпизодом МЛУ. Для выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, в исследование были включены пациенты с впервые выявленным МЛУ ТБ. Для анализа мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, инъекционным препаратам и этамбутолу, в исследование были включены все случаи МЛУ ТБ.

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (ген *rpoB*) и изониазиду (гены *inhA, katG*), выявляли методом Genotype MTBD*Rplus* (Hain Lifescince); мутации, ассоциированные с устойчивостью к фторхинолонам (ген *gyrA*), инъекционным препаратам (ген *rrs*) и этамбутолу (ген *embB*), выявляли методом GenoType MTBDR*sl* (Hain Lifescince) согласно инструкциям производителя. Данные методы используют ДНК-стрипы с зондами, которые соответствуют пробам «дикого типа» (wild types) и «мутантным» пробам для выявления мутаций ДНК МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью. Пробы «дикого типа» охватывают участки устойчивости исследуемых генов, а «мутантные» пробы определяют вид мутаций. При наличии лекарственной устойчивости МБТ на ДНК-стрипе отсутствовал сигнал хотя бы в одной пробе «дикого типа» и присутствовал сигнал «мутантной» пробы, что позволяло определить вид мутации согласно инструкции. При этом в некоторых случаях отмечалось одновременное отсутствие сигнала в пробах «дикого типа» и в «мутантных» пробах, что также указывало на устойчивость к соответствующему ПТП, однако у отдельных МБТ это не позволяло определить вид мутации. В редких случаях регистрировалось одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб, что могло быть объяснено в том числе одновременным присутствием как устойчивых, так и чувствительных МБТ.

Результаты

За 2010–2017 гг. среди 1064 пациентов с впервые выявленным МЛУ ТБ мутации МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду одновременно, были обнаружены в 922/1064 (87%) случаях, дополнительно у 2/1064 пациентов были обнаружены мутации МБТ только к изониазиду. В остальных случаях были выполнены фенотипические методы или МЛУ ТБ был зарегистрирован клинически при отсутствии результатов ТЛЧ. Всего за указанный период было зарегистрировано 1340 случаев МЛУ ТБ, в том числе с повторным эпизодом МЛУ у 276 пациентов. Метод GenoType MTBDR*sl* был выполнен у 1196/1340 (89%) пациентов с МЛУ ТБ.

Выявленные мутации в гене *rpoB* МБТ, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, представлены в табл. 1. Преобладающей мутацией в данном гене была мутация S531L (86,6%; 95% ДИ 84,2% – 88,7%), реже остальных встречались мута-

Таблица 1. **Мутации в гене *rpoB* МБТ среди случаев МЛУ ТБ**

Table 1. **Mutations in the *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases**

Мутация	Годы								Итого	% среди случаев МЛУ	95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
Выполнено исследований	152	140	132	117	100	108	106	67	922		
S531L	137	115	118	101	91	92	83	61	798	86,6%	84,2–88,7
D516V	10	12	3	6	3	4	9	2	49	5,3%	3,9–6,9
L511P	2	6	0	3	3	6	4	0	24	2,6%	1,7–3,9
S531Q/S531W/L533P*	0	1	4	2	0	3	2	0	12	1,3%	0,7–2,2
D516Y/del515*	0	1	3	0	2	3	2	0	11	1,2%	0,6–2,1
H526*	0	3	1	1	0	0	0	4	9	1,0%	0,5–1,8
H526Y	1	1	0	1	0	0	2	0	5	0,5%	0,2–1,3
Отсутствует WT3*	0	0	2	1	0	0	2	0	5	0,5%	0,2–1,3
H526D	1	0	1	1	1	0	0	0	4	0,4%	0,1–1,1
Отсутствуют пробы WT2, WT3 и WT4*	0	1	0	0	0	0	2	0	3	0,3%	0,1–0,9
Q513L/Q513P/del514-516*	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,1%	0–0,6
Отсутствуют пробы WT2 и WT7*	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,1%	-0,6

**Вид мутаций не определен согласно инструкции производителя (одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб)*

**Mutation type not determined according to manufacturer's instructions (wild-type and mutant samples were missing signals simultaneously)*

Таблица 2. **Мутации в генах *katG* и *inhA* МБТ среди случаев МЛУ ТБ**

Table 2. **Mutations in the *katG* and *inhA* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases**

Ген	Мутация	Годы								Итого	%	95% ДИ (%)
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
	Выполнено исследований	152	142	132	117	100	108	106	67	924		
katG	S315T1	152	140	131	117	100	108	106	66	920	99,6%	98,9–99,9
	S315T2	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0,2%	0,03–0,8
inhA	C15T	13	17	5	9	10	12	13	3	82	8,9%	7,1–10,9
	T8C	1	1	0	0	0	0	1	0	3	0,3%	0,1–0,9
	T8A	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0,2%	0,03–0,8

Таблица 3. **Мутации в гене *GyrA* МБТ среди случаев МЛУ ТБ**

Table 3. **Mutations in the *GyrA* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases**

Сведения о мутациях	Годы								Итого	1196	95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
Нет мутаций	157	152	139	132	119	121	120	66	1006/1196	84,1%	81,9–86,1
Мутации	20	21	20	27	20	28	17	10	163/1196	13,6%	11,7–15,7
D94G	8	8	10	15	6	9	10	2	68/163	41,7%	34,1–49,7
A90V	5	6	5	3	3	4	3	2	31/163	19,0%	13,3–25,9
S91P	2	4	1	0	3	3	3	3	19/163	11,7%	7,2–17,6
D94N	1	0	3	5	4	2	0	0	15/163	9,2%	5,2–14,7
D94A	2	2	0	2		4	0	2	12/163	7,4%	3,9–12,5
D94G*	0	0	0	2	4	3	1	0	10/163	6,1%	2,9–10,9
92-97**	1	0	1	0		3	0	0	5/163	3,1%	1–7
A90V+D94N	1	1	0	0	0	0	0	0	2/163	1,2%	0,2–4,4
D94N+D94G	0	0	0	0	0	0	0	1	1/163	0,6%	0–3,4
Результат не оценить из-за слабых сигналов ДНК-стрипов	5	7	3	1	3	4	2	2	27/1196	2,3%	1,5–3,3

** Одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб*

***Вид мутаций не определен согласно инструкции производителя (одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб)*

**Simultaneous presence of wild-type and mutant samples*

***Mutation type not determined according to manufacturer's instructions (wild-type and mutant samples were missing signals simultaneously)*

***Таблица 4*. Мутации гена *rrs* МБТ среди случаев МЛУ ТБ**

***Table 4*. Mutations the *rrs* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases**

Сведения о мутациях	Годы								Итого		95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	абс.	%	
Нет мутаций	157	153	143	147	128	136	126	72	1062/1196	88,8%	86,9–90,5
Мутации	9	15	16	10	10	12	9	4	85/1196	7,1%	5,7–8,7
A1401G	7	12	16	9	8	11	9	2	74/85	87,1%	78–93,4
A1401G*	1	1	0	1	1	1	0	2	7/85	8,2%	3,4–16,2
G1484T	1	2	0	0	1	0	0	0	4/85	4,7%	1,3–11,6
Результат не оценить из-за слабых сигналов ДНК-стрипов	16	12	3	3	4	5	4	2	49/1196	4,1%	3,1–5,4

* *Одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб*

**Simultaneous presence of wild-type and mutant samples*

***Таблица 5*. Мутации в гене *embB* МБТ среди случаев МЛУ ТБ**

***Table 5*. Mutations in the *embB* gene of *Mycobacterium tuberculosis* among MDR TB cases**

Сведения о мутациях	Годы								Итого		95% ДИ (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	абс.	%	
Нет мутаций	74	79	74	73	71	71	74	40	556/1196	46,5%	43,6–49,4
Мутации	97	90	84	81	67	76	62	37	594/1196	49,7%	46,8–52,5
M306V	73	67	71	67	55	65	48	30	476/594	80,1%	76,7–83,3
M306I[1]	18	20	8	13	10	8	13	2	92/594	15,5%	12,7–18,7
M306I[2]	6	2	2	1	1	2	0	4	18/594	3,0%	1,8–4,8
M306V*	0	1	3	0	1	1	1	1	8/594	1,4%	0,5–2,6
Результат не оценить из-за слабых сигналов ДНК-стрипов	11	11	4	6	4	6	3	1	46/1196	3,8%	2,8–5,1

**Одновременное присутствие проб «дикого» типа и «мутантных» проб*

[1] Замена основания ATG→ATA

[2] Замена основания ATG→ATC/ATT

**Simultaneous presence of wild-type and mutant samples*

[1] Base change ATG→ATA

[2] Base change ATG→ATC/ATT

ции в кодоне 526 (1,9%; 95% ДИ 1,2–3,1%), а также неопределенные мутации, когда одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб.

Мутации МБТ, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду, представлены в табл. 2. Во всех случаях МЛУ ТБ были обнаружены мутации в гене *katG*, которые в 85 (9,2%; 95% ДИ 7,4–11,3%) случаях сочетались с мутациями в гене *inhA*. Только в двух случаях присутствовали изолированные мутации в гене *inhA*.

Преобладающей мутацией среди изолятов МБТ, ассоциированной с устойчивостью к изониазиду, была S315T1 в гене *katG* (99,6%; 95% ДИ 98,9–99,9%), в гене *inhA* – C15T (8,9%; 95% ДИ 7,1–10,9%). Среди всех исследованных изолятов с устойчивостью к фторхинолонам наиболее часто в гене *gyrA* встречалась мутация D94G (79/163; 48,5%, 95% ДИ 40,6–56,4%), включая случаи одновременного присутствия проб «дикого» типа и «мутантных» проб (табл. 3). В 19% случаев присутствовала мутация A90V. Мутация S91P выявлена у 19/163 (11,7%; 95% ДИ 7,2–17,6%) изолятов. Мутации D94N и D94A встречались в 15/163 случаев (9,2%; 95% ДИ 5,2 – 14,7%) и 7,4% (95% ДИ 3,9–12,5%) случаях соответственно. В 3 случаях одновременно присутствовали две мутации.

В гене *rrs* чаще других встречалась мутация A1401G (81/85; 95,3%; 95%ДИ 88,4–98,7%). В 4/85 (4,7%; 95%ДИ 1,3–11,6%) случаях обнаруживалась мутация G1484T (табл. 4).

Среди всех мутаций в гене *embB*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к этамбутолу, преобладающей была мутация M306V, встречавшаяся в 484/594 случаях (81,5%; 95% ДИ 78,1–84,5%) (табл. 5). В 110/594 (18,5%; 95% ДИ 15,5–21,9%) случаях присутствовала мутация M306I.

Обсуждение

Известно, что уровень устойчивости МБТ к ПТП может варьировать в зависимости от вида мутаций в ДНК МБТ [15, 17, 20]. Он может быть низким, умеренным и высоким при возрастании МИК [8]. В свою очередь, наличие мутаций, ассоциированных с низким уровнем МИК, может приводить к расхождениям результатов МГМ и фенотипических ТЛЧ. Для некоторых ПТП (изониазид, моксифлоксацин) существует возможность применения в повышенных дозировках при наличии данных мутаций [12].

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, чаще всего располагаются в так называемом «регионе, определяющим устойчивость к рифампицину» (rifampicin resistance determining region, RRDR), при этом не исключается клиническая значимость мутаций, находящихся за пределами данного региона, а также в других генах (*rpoA, rpoC, rpoZ, Rv2752c*) [15, 17]. Некоторые мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к рифампицину, не включены в используемые тест системы [5], что может приводить к распространению ТБ с лекарственной устойчивостью [13]. ВОЗ выделены мутации в гене *rpoB* с пограничными значениями МИК (L430P (L511P), D435Y (D516Y), H445L (H526L), H445N (H526N), L452P (L533P), H445S (H526S), I491F (I572F) – нумерация по H37Rv и *E. coli*), при наличии которых отмечаются низкие уровни МИК [17, 20]. При обнаружении других мутаций, например, S531L и D516V, МИК рифампицина при которых может быть 10 мг/л и более, уровень лекарственной резистентности считается высоким. По данным литературы, самой распространенной мутацией гена *rpoB* является S531L [15]. Нумерация кодонов гена *rpoB* в документах ВОЗ отличается от нумерации, которая используется во многих тест-системах выявления мутаций (например, Genotype MTBDRplus, Амплитуб МЛУ-РВ). Для обозначения кодонов гена *rpoB* используется нумерация кодонов по штамму *M. tuberculosis* H37Rv, в отличие от часто используемой нумерации по *E. coli* [7]. Как правило, для большинства кодонов *rpoB* в двух системах разница составляет 81 пар-оснований, например, кодон 531 в системе нумерации по *E. coli* соответствует кодону 450 в системе нумерации по штамму *M. tuberculosis* H37Rv. Мы в настоящей публикации приводим нумерацию кодонов по *E. coli*.

В нашем исследовании в гене *rpoB* преобладала мутация МБТ S531L (86,6%; 95% ДИ 84,2–88,7%), что соответствует данным из других регионов России [3, 4]. Второй и третьей по частоте были мутации D516V (5,3%; 95% ДИ 3,9–6,9%) и L511P (2,6%; 95% ДИ 1,7–3,9%) соответственно. Необходимо отдельно выделить случаи обнаружения мутации L511P, которая характеризуется низким уровнем устойчивости к рифампицину. По данным различных исследований, МИК при данной мутации может быть ниже критической концентрации в системе Bactec MGIT даже с учетом снижения концентрации до 0,5 мг/л, что может приводить к различиям в результатах МГМ и фенотипического метода [20].

Мутации, ассоциированные с возможной устойчивостью к изониазиду, возникают в генах *katG*, *fabG1-inhA*, *inhA*, *oxyR-ahpC, ahpC, kasA, ndh, nat, mshA и fabG*, при этом чаще всего выявляют мутации в генах *katG* и *inhA* [20]. По данным ВОЗ, все мутации гена *katG* в положении S315, среди которых чаще всего встречается мутация S315T, ассоциированы с высоким уровнем устойчивости к изониазиду, при этом МИК варьирует от 3 до 10 мг/л, [15].

В Архангельской области в гене *katG* в подавляющем большинстве случаев встречалась мутация S315T1 (99,6%; 95% ДИ 98,9–99,9%), что соответствует общероссийским показателям [3, 4]. У 9,4% (95% ДИ 7,6–11,5%) МБТ с устойчивостью к изониазиду в Архангельской области выявлены мутации в гене *inhA*, однако данная мутация в большинстве случаев сочеталась с мутациями в гене *katG*, что повышает уровень устойчивости к изониазиду [20], а также может быть дополнительным маркером устойчивости к этионамиду [14]. Среди всех больных с МЛУ ТБ в нашем исследовании мутации в гене *gyrA* присутствовали в 13,6% (163/1196; ДИ 95% 11,7–15,7%) случаев, в гене *embB* – в 49,7% (594/1196; ДИ 95% 46,8–52,5%), в гене *rrs* – в 7,1% (85/1196; ДИ 95% 5,7–8,7%). По данным ВОЗ, мутации в гене *gyrA* G88C, D94N, D94G, D94H и D94Y ассоциированы с высоким уровнем устойчивости к фтохинолонам, при этом все остальные мутации ассоциированы с низким уровнем лекарственной устойчивости к этой группе препаратов [17].

Среди всех исследованных МБТ с мутациями в гене *gyrA* в Архангельской области в 58,9% (95% ДИ 50,9–66,5%) случаев встречались МБТ с мутациями, ассоциированными с высоким уровнем устойчивости (D94G и D94N). В 38% (95% ДИ 30,6–45,9%) отмечались мутации A90V, S91P и D94A, ассоциированные с низким уровнем устойчивости к фторхинолонам. В 3,1% (95% ДИ 1–7%) случаев одновременно отсутствовали сигналы «дикого типа» и «мутантных» проб в гене *gyrA*, что не позволило определить вид мутации.

Мутации в генах *rrs* и *eis* встречаются у МБТ, устойчивых к инъекционным ПТП. При определении устойчивости к инъекционным ПТП мутации гена *rrs* A1401G, G1484T и C1402T характеризуются высоким уровнем лекарственной устойчивости к канамицину и капреомицину, при этом C1402T характеризуется низким уровнем устойчивости к амикацину [16].

У всех МБТ в нашем исследовании в гене *rrs* были обнаружены мутации, ассоциированные с высоким уровнем устойчивости к инъекционным ПТП (A1401G и G1484T). Мутация, ассоциированная с низким уровнем устойчивости к амикацину, при сохраненном высоком уровне к канамицину и капреомицину (C1402T), которая может быть выявлена использованной тест-системой, не была обнаружена. В Архангельской области не исключается присутствие МБТ с мутациями в гене eis, данный ген был в дальнейшем добавлен в обновленный вариант тест-системы GenoType MTBDR*sl* [9]. В каталоге ВОЗ приводятся 13 мутаций в гене *embB*, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу, однако чувствительность и специфичность определения лекарственной чувствительности относительно низкая. В связи с этим этамбутол был в дальнейшем исключен из тест-системы GenoType MTBDR*sl* [9]. В Архангельской области в 81,5% (95% ДИ 78,1–84,5%) случаев в гене *embB* были мутации M306V, в 18,5% (95% ДИ 15,5–21,9%) – M306I. Данные мутации чаще всего встречаются при фенотипической устойчивости к этамбутолу [1, 17].

Заключение

В Архангельской области большинство выявленных мутаций ДНК МБТ ассоциированы с высоким уровнем лекарственной устойчивости, однако встречались мутации с низким уровнем устойчивости, например, к рифампицину и фторхинолонам. Представляет интерес оценка возможности использования ПТП в высоких дозировках при наличии мутаций, ассоциированных с различными уровнями лекарственной устойчивости. Мониторинг различных видов мутаций ДНК МБТ необходим для правильной интерпретации результатов тестирования лекарственный чувствительности молекулярно-генетическими и фенотипическими методами. Дополнительно спектр мутаций МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, может отличаться в зависимости от территории циркуляции МБТ, поэтому, несмотря на наличие каталога ВОЗ, изучение региональных особенностей мутационного профиля МБТ и его связь с фенотипической устойчивостью имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляпкина Ю.С., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Алексеев Я.И., Черноусова Л.Н., Владимирский М.А. Изучение спектра и частоты встречаемости мутаций гена *embB* микобактерий туберкулезного комплекса, ассоциируемых с устойчивостью к этамбутолу, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – P. 27-35. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35
2. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54-61. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61
3. Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф., Павлова Е.П., Кришевич В.В. и др. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №. 6. – С. 27-31.
4. Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – №. 4. – С. 421-427.
5. Мазурина Е.А., Умпелева Т.В., Голубева Л.А., Лавренчук Л.С., Вахрушева Д.В., Васильева И.А. Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 69–77. https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77
6. Abubakar I., Zignol M., Falzon D., et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 529-535.
7. Andre E., Goeminne L., Cabibbe A., Beckert P., Kabamba Mukadi B., et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated rpoB gene mutations in pathogenic mycobacteria //Clinical Microbiology and Infection. – 2017. – Vol. 23, №. 3. – P. 167-172.

REFERENCES

1. Alyapkina Yu.S., Larionova E.E., Smirnova T.G., Alekseev Ya.I., Chernousova L.N., Vladimirskiy M.A. Investigation of ranges and frequency of mutations in the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* associated with resistance to ethambutol using real time polymerase chain reaction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 27-35. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35
2. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54-61. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61
3. Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Mokrousov I.V., Otten T.F., Pavlova E.P., Krishevich V.V. et al. Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Pskov Region. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2011, no. 6, pp. 27-31. (In Russ.)
4. Lavrenchuk L.S., Minogina T.V., Vakhrusheva D.V., Skornyakov S.N. Antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from patients with tuberculous spondylitis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 421-427. (In Russ.)
5. Mazurina E.A., Umpeleva T.V., Golubeva L.A., Lavrenchuk L.S., Vakhrusheva D.V., Vasilyeva I.A. Genetic determinants of rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* not included in the Russian molecular genetic test systems. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 3, pp. 69-77. (In Russ.) https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77
6. Abubakar I., Zignol M., Falzon D. et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect.Dis.*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 529-535.
7. Andre E., Goeminne L., Cabibbe A., Beckert P., Kabamba Mukadi B. et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated *rpoB* gene mutations in pathogenic mycobacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 167-172.

8. Chiang C.Y., Centis R., Migliori G.B. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future // Respirology. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 413-432.

9. Gardee Y., Dreyer A.W., Koornhof H.J., et al. Evaluation of the GenoType MTBDR sl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa // Journal of clinical microbiology. – 2017. – Vol. 55, №. 3. – P. 791-800.

10. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives // FEMS Microbiol Rev. – 2017. – Vol. 1, № 41. – P. 354-373.

11. Lagutkin D., Panova A., Vinokurov A., Gracheva A., Samoilova A., Vasilyeva I. Genome-Wide study of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its intra-host evolution during treatment // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, №. 7. – P. 1440.

12. Maitre T., Baulard A., Aubry A., Veziris N. Optimizing the use of current antituberculosis drugs to overcome drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Infectious Diseases Now. – 2024. – Vol. 54, № 1. – P. 104807.

13. Makhado N.A., Beckert P., Niemann S., et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study // Lancet Infect. Dis. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 1350-59. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(18)30496-1

14. Malinga L., Brand J., Jansen van Rensburg C., et al. Investigation of isoniazid and ethionamide cross-resistance by whole genome sequencing and association with poor treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa // The International Journal of Mycobacteriology. – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. S36-S37.

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

16. WHO. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide, 2018. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/ [Accessed Oct 01, 2024].

17. WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition, 2023. https://www.who.int/publications/i/item/ [Accessed Oct 01, 2024].

18. WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/ [Accessed Oct 01, 2024].

19. WHO. Global tuberculosis report, 2023. https://www.who.int/publications/i/item/ [Accessed Oct 01, 2024].

20. WHO. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine), 2021. https://www.who.int/publications/i/item/ [Accessed Oct 01, 2024].

8. Chiang C.Y., Centis R., Migliori G.B. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. *Respirology*, 2010, vol. 15, no. 3, pp. 413-432.

9. Gardee Y., Dreyer A.W., Koornhof H.J. et al. Evaluation of the GenoType MTBDR sl version 2.0 assay for second-line drug resistance detection of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017, vol. 55, no. 3, pp. 791-800.

10. Gygli S.M., Borrell S., Trauner A., Gagneux S. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev*., 2017, vol. 1, no. 41, pp. 354-373.

11. Lagutkin D., Panova A., Vinokurov A., Gracheva A., Samoilova A., Vasilyeva I. Genome-Wide study of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and its intra-host evolution during treatment. *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 7, pp. 1440.

12. Maitre T., Baulard A., Aubry A., Veziris N. Optimizing the use of current antituberculosis drugs to overcome drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infectious Diseases Now*, 2024, vol. 54, no. 1, pp. 104807.

13. Makhado N.A., Beckert P., Niemann S. et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 12, pp. 1350-59. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(18)30496-1

14. Malinga L., Brand J., Jansen van Rensburg C. et al. Investigation of isoniazid and ethionamide cross-resistance by whole genome sequencing and association with poor treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa. *The International Journal of Mycobacteriology*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. S36-S37.

15. The CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach. *Nat. Commun*., 2024, vol. 15, no. 1, pp. 1-13. https://doi.org/10.1038/ s41467-023-44325-5

16. WHO, The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide, 2018. Available: https://www.who.int/publications/i/item/ Accessed October 01, 2024

17. WHO, Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, second edition, 2023. Https://www.who.int/publications/i/item/ Accessed October 01, 2024

18. WHO. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/ Accessed October 01, 2024

19. WHO, Global tuberculosis report, 2023. https://www.who.int/publications/i/item/ Accessed October 01, 2024

20. WHO. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine), 2021. https://www.who.int/publications/i/item/ Accessed October 01, 2024

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

Елисеев Платон Иванович
К. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
E-mail: pediatrics@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Platon I. Eliseev
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods, Associate Professor of Phthisiopulmonology Department, Northern State Medical University
Email: pediatrics@yandex.ru

Байракова Александра Львовна
К. м. н., научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования
E-mail: alexandrabl@mail.ru

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

Зорина Виктория Викторовна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: vikakuklina@yandex.ru

Ганджалян Татьяна Андреевна
Ассистент кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: t.deryagina2018@yandex.ru

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

ГБУЗ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28

Баланцев Григорий Андреевич
К. т. н., специалист
E-mail: limenda@mail.ru

Aleksandra L. Bayrakova
Candidate of Medical Sciences, Researcher of Scientific Laboratory of Microbiology, Virology and Molecular Biological Research Methods
Email: alexandrabl@mail.ru

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

Viktoria V. Zorina
Assistant of Phthisiopulmonology Department
Email: vikakuklina@yandex.ru

Tatiana A. Gandzhalyan
Assistant of Phthisiopulmonology Department
Email: t.deryagina2018@yandex.ru

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

Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary
28 Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002

Grigory A. Balantsev
Candidate of Technical Sciences,
Specialist
Email: limenda@mail.ru

Поступила 29.05.2024

Submitted as of 29.05.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.25-002:616.25-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-54-59

Оценка диагностической информативности биомаркеров в плевральной жидкости при плевритах различной этиологии

М.Е. ДЬЯКОВА[1], О.Л. РУБЦОВА[1], Д.С. ЭСМЕДЛЯЕВА[1], П.К. ЯБЛОНСКИЙ[1,2]

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка диагностической эффективности аденозиндезаминазы и других биохимических маркеров (общего белка, глюкозы, лактатдегидрогеназы) в плевральной жидкости при плевритах различной этиологии.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ комплекса показателей в плевральной жидкости и клинических данных 89 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии: туберкулезном (ТП), метастатическом (МП) и других (ДП) плевритах. В плевральной жидкости оценена активность ADA, лактатдегидрогеназы (LDG), уровни общего белка (TP), глюкозы (Glu).

Результаты исследования. У больных с ТП активность ADA статистически значимо выше, чем у больных с МП и с ДП. Высокая активность фермента обусловлена статистически значимым повышением активности изофермента ADA-2. Соотношения LDG/ADA и LDG/ADA-2, уровень Glu у больных с ТП статистически значимо ниже, и напротив, соотношения ADA/TP и ADA-2/TP, ADA/Glu и ADA-2/Glu – выше, чем у больных двух других групп. Выявлена высокая диагностическая информативность ADA, ADA-2, LDG/ADA и LDG/ADA-2: чувствительность тестов – 91, 82, 100%, специфичность – 87, 81, 83 и 92% соответственно.

Выводы. Для дифференциальной диагностики ТП наравне с эффективным биомаркером ADA можно использовать соотношение LDG/ADA. Соотношения активности ADA/TP и ADA-2/TP, ADA/Glu и ADA-2/Glu малоинформативны для дифференциальной диагностики ТП.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, метастатический плеврит, другие плевриты, аденозиндезаминаза и ее изоферменты, лактатдегидрогеназа, общий белок, глюкоза.

Для цитирования: Дьякова М.Е., Рубцова О.Л., Эсмедляева Д.С., Яблонский П.К. Оценка диагностической информативности биомаркеров в плевральной жидкости при плевритах различной этиологии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 54–59. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-54-59

Evaluation of Diagnostic Efficacy of Pleural Fluid Biomarkers in Pleurisy of Various Etiologies

M.E. DYAKOVA[1], O.L. RUBTSOVA[1], D.S. ESMEDLYAEVA[1], P.K. YABLONSKIY[1,2]

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

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

ABSTRACT

The objective: to evaluate diagnostic efficacy of adenosine deaminase and other biochemical markers (total protein, glucose, and lactate dehydrogenase) in pleural fluid in pleurisy of various etiologies.

Subjects and Methods. The following parameters in pleural fluid and clinical data of 89 patients with pleural effusion of various etiologies were retrospectively analyzed: tuberculous (TBP), metastatic (MP) and other (OP) pleurisy. In the pleural fluid, the activity of ADA, lactate dehydrogenase (LDG), levels of total protein (TP), and glucose (Glu) were assessed.

Results. ADA activity was statistically significantly higher in patients with tuberculous pleurisy versus patients with metastatic pleurisy and pleurisy of some other etiology. High enzyme activity was due to a statistically significant increase in activity of the ADA-2 isoenzyme. The LDG/ADA and LDG/ADA-2 ratios, the Glu level in patients with tuberculous plerisy were statistically significantly lower, and, on the contrary, the ADA/TP and ADA-2/TP, ADA/Glu and ADA-2/Glu ratios were higher than in patients from the other two groups. High diagnostic efficacy of ADA, ADA-2, LDG/ADA and LDG/ADA-2 was revealed: sensitivity of the tests made 91, 82, 100%, specificity made 87, 81, 83 and 92%, respectively.

Conclusions. For differential diagnosis of tuberculous pleurisy, the LDG/ADA ratio can be used along with ADA which is the effective biomarker. The ratios of ADA/TP and ADA-2/TP, ADA/Glu and ADA-2/Glu activity are of little information value for the differential diagnosis of tuberculous pleurisy.

Key words: tuberculous pleurisy, metastatic pleurisy, other pleurisy, adenosine deaminase and its isoenzymes, lactate dehydrogenase, total protein, glucose.

For citation: Dyakova M.E., Rubtsova O.L., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K. Evaluation of diagnostic efficacy of pleural fluid biomarkers in pleurisy of various etiologies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 54–59. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-54-59

Для корреспонденции:
Дьякова Марина Евгеньевна
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Correspondence:
Marina E. Dyakova
Email: marinadyakova@yandex.ru

Введение

Плевральный выпот может встречаться у больных с более чем пятьюдесятью известными заболеваниями, различными по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и методам лечения. В повседневной работе чаще других диагностируются туберкулез, злокачественные процессы, пневмония [9]. Несмотря на широкий спектр современных методов исследования, подтверждение туберкулезной этиологии плеврального выпота остается сложной задачей, бактериологически верифицировать диагноз удается редко [1]. Имеются литературные данные, что определение активности аденозиндезаминазы (ADA) плевральной жидкости – простой и доступный метод диагностики туберкулезного плеврита, который обладает достаточно высокой диагностической эффективностью [6, 9, 10, 16] даже независимо от иммунного статуса пациента [2]. В отдельных исследованиях для дифференциальной диагностики плеврального выпота использовались пороговые уровни аденозиндезаминазы в диапазоне от 30 до 100 ед/л, обеспечивающие наибольшую чувствительность и специфичность [8, 19]. Вариабельность характеристик информативности зависела как от методики определения активности ADA, так и от особенностей формирования групп сравнения и популяционных различий исследуемых больных.

При этом, согласно клиническим рекомендациям (как национальным, так и Британского торакального общества), для верификации диагноза рекомендуется комплексное лабораторное исследование плевральной жидкости с оценкой pH, уровня белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы [7, 11]. В исследованиях ряда авторов показано использование некоторых биохимических маркеров плевральной жидкости (С-реактивного белка, альбумина, общего белка, глюкозы, триглицеридов, лактатдегидрогеназы, ADA и других) как для дифференциальной диагностики, так и для оценки выраженности местной воспалительной реакции [4, 13, 17, 18].

Цель исследования

Оценка диагностической эффективности аденозиндезаминазы и других биохимических маркеров (общего белка, глюкозы, лактатдегидрогеназы) в плевральной жидкости при плевритах различной этиологии.

Материалы и методы

Ретроспективно проведен анализ комплекса показателей в плевральной жидкости и клинических данных 89 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава России, в дифференциально-диагностическом отделении № 2 в период с мая 2017 г. по февраль 2023 г. У 11 пациентов диагностирован туберкулезный плеврит (ТП): у 10 – подтвержден бактериологически и гистологически, у 1 – при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований. У 39 пациентов имел место метастатический плеврит (МП), подтвержденный морфологическими исследованиями: у 29 – злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки, и у 10 – злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций. Еще у 39 пациентов были диагностированы другие болезни плевры на основании клинических и рентгенологических признаков, которые вошли в группу другие плевриты (ДП). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты группы «ТП» были статистически значимо моложе пациентов из групп сравнения (p=0,014).

Таблица 1. **Характеристика пациентов**
Table 1. **Description of the patients**

Характеристики	Группы		
	ТП	МП	ДП
Возраст, лет	46,0 [35,0; 58,0]*	64,0 [55,0; 72,0]	54,0 [47,0; 69,0]
Пол, мужчины/женщины	9/2	17/22	18/21

Примечание: возраст представлен как медиана [межквартильный размах]
** статистическая значимость межгрупповых различий*
Note: Age is presented as median [interquartile range]
** statistical significance of between-group differences*

В плевральном выпоте определяли уровни общего белка (TP), глюкозы (Glu), активность лактатдегидрогеназы (LDG) с помощью реактивов «BeckmanCoulter» на биохимическом анализаторе «SynchronCX5 PRO» («BeckmanCoulter», США). Активность ферментов пуринового метаболизма – общую ADA и ее изоферменты (ADA-1 и ADA-2) спектрофотометрическим методом G. Giusti. Согласно полученным ранее данным, за пороговый дискриминантный уровень общей ADA принималось значение, равное 35,0 ед/л и 20,0 ед/л – для ADA-1 и ADA-2 соответственно [3]. Также определяли pH плевральной жидкости на анализаторе мочи Urickan-Strip «Юнимед» и проводили микроскопическое исследование клеточного состава (микроскоп «Микмед-6», ЛОМО). Дифференциально-диагностические пороговые уровни LDG/ADA, LDG/ADA-2, ADA/Glu,

ADA-2/Glu, ADA/TP и ADA-2/TP в плевральном выпоте туберкулезной природы определяли с учетом их величины, обеспечивающей оптимально высокие показатели чувствительности и специфичности.

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc, USA). Определяли характер распределения выборочных данных и при отклонении от нормального распределения (по критерию Шапиро-Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили [Q1; Q3]. Многомерность распределения частот используемых показателей определяли с помощью перекрестных таблиц (таблицы непредвиденных обстоятельств). Значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Наличие корреляций определяли вычислением и оценкой коэффициента Спирмена.

Результаты и обсуждение

У больных с туберкулезным плевритом активность ADA статистически значимо выше, чем у больных с метастатическим и другими плевритами (табл. 2). Высокая активность фермента обусловлена статистически значимым повышением изофермента ADA-2, при этом активность ADA-1 не отличалась между группами.

Активность LDG, другого часто используемого биомаркера для дифференциации туберкулезных от парапневмонических плевритов, значимо не отличалась между анализируемыми группами. При этом соотношения LDG/ADA и LDG/ADA-2 у больных с ТП были статистически значимо ниже, чем у больных двух других групп.

Также у больных группы ТП определялось значимое снижение уровня глюкозы и повышение соотношения ADA/Glu и ADA-2/Glu. Уровень ТР статистически значимо не отличался между анализируемыми группами, но соотношения ADA/TP и ADA-2/TP у больных группы ТП было статистически значимо выше, чем в других группах. При этом pH и клеточный состав плевральной жидкости не отличались между группами.

В то же время между группами «метастатический плеврит» и «другие плевриты» не было выявлено статистически значимых различий ни по одному исследуемому показателю.

Активность ADA выше порогового уровня (>35 ед/л) установлена в 10 из 11 случаев в группе «ТП», в 3 из 39 – в группе «МП» и в 7 из 39 – в группе «ДП». Соответственно чувствительность теста составила 91%, специфичность – 87%. Основываясь на пороговом уровне (20,0 ед/л), активность ADA-2 выше порогового определялась в 9 из 11 случаев в группе «ТП», в 5 из 39 – в группе «МП» и в 10 из 39 – в группе «ДП». Таким образом, чувствительность теста составила 82% при специфичности – 81%. Определение активности ADA-1 не несет дополнительной диагностической информативности – при специфичности 96% чувствительность теста составила только 18%. При пороговом уровне соотношений LDG/ADA и LDG/ADA-2, равном 10, чувствительность теста составила 100% при специфичности 83% и 92% соответственно. Несмотря на то, что соотношения

Таблица 2. **Параметры плевральной жидкости в изучаемых группах**

Table 2. **Pleural fluid parameters in the study groups**

Показатели	Группы Me [Q1; Q3]			*p* - уровень
	ТП, *n*=11	МП, *n*=39	ДП, *n*=39	
pH	7,1 [7,0; 7,5]	7,0 [7,0; 7,4]	7,0 [7,0; 7,5]	0,3
Нф, %	6,0 [2,5; 30,5]	13,5 [4,5; 20,5]	8,0 [5,0; 20,0]	0,5
Лф, %	94,0 [48,0; 96,0]	79,0 [75,0; 90,0]	88,0 [66,0; 93,0]	0,4
ТР, г/л	44,0 [41,0; 55,0]	42,0 [37,0; 46,0]	42,0 [37,0; 50,0]	0,5
Glu, ммоль/л	3,1 [1,7; 7,2]	5,2 [2,6; 5,7]	5,1 [4,0; 6,3]	0,019
LDG, ед/л	319,0 [180,5; 727,0]	352,0 [176,0; 529,0]	258,0 [142,0; 428,0]	0,4
ADA, ед/л	79,1 [54,1; 115,2]	16,0 [12,6; 20,2]	14,1 [10,4; 29,7]	0,0000
ADA-1, ед/л	5,4 [2,3; 16,4]	2,5 [1,5; 4,8]	2,8 [1,2; 7,6]	0,16
ADA-2, ед/л	58,9 [34,1; 83,7]	12,2 [9,5; 17,0]	10,8 [8,3; 22,2]	0,0004
LDG/ADA	6,1 [5,2; 7,8]	23,2 [12,3; 39,6]	17,6 [10,7; 24,7]	0,005
LDG/ADA-2	6,6 [5,6; 8,3]	28,4 [15,1; 45,1]	19,5 [14,0; 36,6]	0,008
ADA/Glu	18,9 [6,7; 59,1]	3,3 [2,0; 6,2]	2,7 [1,5; 7,7]	0,01
ADA-2/Glu	18,9 [5,9; 50,9]	2,3 [1,7; 5,8]	2,2 [1,2; 6,3]	0,007
ADA/TP	1,5 [0,9; 2,0]	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,8]	0,001
ADA-2/TP	1,5 [0,8; 1,8]	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,6]	0,0003

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий.

Note: p – statistical significance of intergroup differences.

ADA/Glu и ADA-2/Glu значимо отличались между группами, диагностическая эффективность данных тестов при пороговых уровнях 10 – низкая: при специфичности 81,6 и 85,5% чувствительность – 75 и 71,4% соответственно. Напротив, диагностическая эффективность соотношений ADA/TP и ADA-2/TP при пороговых уровнях 0,8 и 0,7 – выше: при специфичности обоих тестов – по 85,7%, специфичность – 84,2 и 88,5% соответственно.

Как показано выше, при применении для дифференциальной диагностики активности ADA>35 ед/л в группах сравнения получены ложно-положительные результаты:

• в группе «МП» у 3 больных: у 2 из них соотношения LDG/ADA, LDG/ADA-2 были выше порогового, что позволяет исключить у них туберкулезную этиологию плеврита, другие соотношения (ADA/Glu, ADA-2/Glu, ADA/TP и ADA-2/TP) оказались не информативными, у 1 больного с диагнозом «вторичное злокачественное новообразование плевры» все исследуемые тесты были ложно-положительными;

• в группе «ДП» у всех 7 больных соотношения LDG/ADA, LDG/ADA-2 были выше порогового, что позволяло исключить туберкулезную этиологию плеврита, при этом у 4/7 другие соотношения также были диагностически информативными.

Таким образом, определение активности аденозиндезаминазы и соотношение лактатдегидрогеназы к аденозиндезаминазе являются высоко информативными и диагностически значимыми маркерами туберкулезного плеврита.

Проведенный статистический анализ выявил:

• в группе больных с ТП позитивные корреляции между активностью ADA, ADA-2 и уровнем TP (r=0,78; *p*=0,03; r=0,78; *p*=0,036 соответственно), и негативная – между активностью ADA-1 и уровнем Glu (r=-0,86; *p*=0,006);

• в группе больных с метастатическим плевритом позитивную корреляцию между активностью LDG и ADA-1 (r=0,45; *p*=0,018), и негативные – между уровнем Glu и активностью ADA-1, LDG (r=-0,35; *p*=0,036; r=-0,61; *p*=0,002 соответственно);

• в группе больных с другими плевритами – между активностью ADA, ADA-2 и уровнем TP (r=0,37; *p*=0,026; r=0,35; *p*=0,039 соответственно), между активностью LDG и ADA, ADA-1, ADA-2 и уровнями Нф, Glu (r=0,78; *p*=0,000001; r=0,75; *p*=0,0000002; r=0,62; *p*=0,0003 и r=0,44; *p*=0,02; r=-0,68; *p*=0,00006 соответственно), между уровнем pH и активностью ADA-1, LDG (r=-0,5; *p*=0,002; r=-0,5; *p*=0,004 соответственно).

Полученные нами данные о высокой активности ADA, уровне соотношения ADA/TP и низком уровне соотношения LDG/ADA в группе больных туберкулезным плевритом согласуются с исследованиями ряда авторов [9, 12, 18, 20]. При этом диагностическая информативность соотношений LDG/ADA-2, ADA-2/TP и ADA-2/Glu ранее не оценивалась. Туберкулезный плеврит является результатом реакции гиперчувствительности замедленного типа, включающей взаимодействие лимфоцитов с макрофагами внутри гранулемы. Следовательно, активность ADA отражает интенсивность гранулематозной реакции [15]. ADA-2 секретируется моноцитами/макрофагами при высокой концентрации аденозина, повышение которого связано с гипоксией и воспалением.

Лактатдегидрогеназу используют не только как маркер степени активности плеврального воспаления, но также для дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита, хотя данные литературы об этой роли фермента весьма противоречивы [13, 17, 18]. Лактатдегидрогеназа – цитоплазматический фермент, активность которого увеличивается при повреждении или гибели клеток разнообразных тканей организма. Следовательно, повышенный уровень фермента в плевральной жидкости при экссудативных плевральных выпотах свидетельствует о повреждении легких или плевральной ткани и повреждении эндотелия. Полученная нами ассоциация между активностью лактатдегидрогеназы и уровнем нейтрофилов в группе «другие плевриты» как раз и иллюстрирует рост активности фермента на возможное повышение количества нейтрофилов в плевральной жидкости, которое может свидетельствовать о наличии острого воспалительного процесса в плевре и легком. В проведенном нами исследовании активность лактатдегидрогеназы значимо не отличалась между исследуемыми группами, что соответствует исследованиям ряда авторов, показавшим, что повышенная активность фермента определялась как при туберкулезном, так и при парапневмоническом и метастатическом плевритах [13, 17]. При этом во всех группах отмечено преобладание лимфоцитов в плевральной жидкости. В настоящем исследовании соотношение LDG/ADA, LDG/ADA-2 в плевральной жидкости было значимо ниже у больных с туберкулезным плевритом по сравнению с пациентами с метастатическим и другим плевритами, что может быть связано с особенностями патогенеза этих состояний.

Выявленные корреляции между активностями лактатдегидроназы, аденозиндезаминазы и уровнями глюкозы, pH иллюстрируют участие ферментов в анаэробном метаболизме глюкозы при воспалительных процессах в плевре [5, 14]. А корреляции между активностью аденозиндезаминазы и уровнем общего белка, активностью лактатдегидрогеназы иллюстрируют ассоциацию аденозиндезаминазы с индикаторами степени воспаления плевры [19]. Таким образом, выявленная нами статистически значимая высокая активность аденозиндезаминазы, вероятно, и подтверждает более выраженное воспаление плевры в группе «туберкулезный плеврит».

Выводы

1. Определение активности аденозиндезаминазы, аденозиндезаминазы-2 являются высоко информативными и диагностически значимыми маркерами туберкулезного плеврита.

2. Для дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита дополнительно можно использовать соотношения активности лактатдегидрогеназы к аденозиндезаминазе/аденозиндезаминазе-2.

3. Соотношения активности аденознндезаминазы к уровням белка, глюкозы малоинформативны для дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.Б., Ариэль Б.М., Чужов А.Л. Сравнительная оценка динамики заболеваемости легочным и внелегочным туберкулезом в Санкт-Петербурге за полвека наблюдения // Медицинский Альянс. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 6-14. https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-3-6-14
2. Дьякова М.Е., Владимиров К.Б., Эсмедляева Д.С., Яблонский П.К. Ферменты пуринового метаболизма — биомаркеры для диагностики туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – Т. 15, №1. – С. 32-40. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40
3. Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Эсмедляева Д.С., Яблонский П. К. Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов // Туберкулез и болезни легких. –2020. – Т. 98, № 11. – С. 39-44. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44
4. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Степанян И.Э. Сопоставление некоторых биохимических маркеров в плевральной жидкости при плевритах разной этиологии // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 42-47. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-11-42-47
5. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д. Плевральный выпот // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 21-26. https://doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190214
6. Парпиев Н.Н., Мухаммедов К.С., Атаметова Н.Р. Диагностическое значение активности аденозиндезаминазы при туберкулезном плеврите // Медицинская альянс. – 2015. – № 1. – С.112-113
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита. М., 2014. – 21с.
8. Aggarwal A.N., Agarwal R., Sehgal I.S., Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. – 2019. – Vol.14, № 3. –P. e0213728. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213728
9. Gao L., Wang W., Zhang Y., Hu X., An J., Li Y., Chen M., Shen Y. Adenosine deaminase-based measurement in the differential diagnosis of pleural effusion: a multicenter retrospective study // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2023. – № 17. – P.1-11. https://doi.org/10.1177/17534666231155747
10. Garcia-Zamalloa A., Vicente D., Arnay R., Arrospide A., Taboada J., Castilla-Rodríguez I., Aguirre U., Múgica N., Aldama L, Aguinagalde B., Jimenez M., Bikuña E., Basauri M.B., Alonso M., Perez-Trallero E., with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0259203. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259203
11. Hooper C., Lee Y.C.G., Maskell N., on behalf of the BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 // Thorax. – 2010. – Vol. 65, Suppl. II. – P. ii4-ii17. https://doi.org/10.1136/thx.2010.137000
12. Kim H.W., Kim K.H., Shin A.Y., Choi J.Y., Ahn J.H., Kim J.S., Ban W.H., Oh J., Ha J.H. Investigating the appropriate adenosine deaminase cutoff value for the diagnosis of tuberculous pleural effusion in a country with decreasing TB burden // Sci. Rep. – 2022. – Vol.12, № 1. – P. 7586. https://doi.org/10.1038/s41598-022-11460-w
13. Lee J., Yoo S.S., Lee S.Y., Cha S.I., Park J.Y., Kim C.H. Pleural fluid adenosine deaminase/serum C-reactive protein ratio for the differentiation of tuberculous and parapneumonic effusions with neutrophilic predominance and high adenosine deaminase levels // Infection. - 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 59-65. https://doi.org/10.1007/s15010-016-0928-5

REFERENCES

1. Galkin V.B., Ariel B.M., Chuzhov A.L. Comparative assessment of changes in the incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in St. Petersburg over fifty years of observation. *Meditsinsky Alyans*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 6-14. (In Russ.) https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-3-6-14
2. Dyakova M.E., Vladimirov K.B., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K. Enzymes of purine metabolism — biomarkers for the diagnostics of tuberculous pleurisy in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 32-40. (In Russ.) https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40
3. Dyakova M.E., Perova T.L., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K. The informative value of adenosine deaminase isoenzymes testing in the diagnosis of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 39-44. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44
4. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Stepanyan I.E. Comparison of some biochemical markers in pleural fluid in pleurisy of different etiologies. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 42-47. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-11-42-47
5. Karnaushkina M.A., Strutynskaya A.D. Pleural effusion. *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 3, pp. 21-26. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190214
6. Parpiev N.N., Mukhamedov K.S., Atametova N.R. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 1, pp. 112-113. (In Russ.)
7. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleznogo plevrita.* [Federal guidelines for diagnostics and treatment of tuberculous pleurisy]. Moscow, 2014, 21 p.
8. Aggarwal A.N., Agarwal R., Sehgal I.S., Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. e0213728. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213728
9. Gao L., Wang W., Zhang Y., Hu X., An J., Li Y., Chen M., Shen Y. Adenosine deaminase-based measurement in the differential diagnosis of pleural effusion: a multicenter retrospective study. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2023, no. 17, pp. 1-11. https://doi.org/10.1177/17534666231155747
10. Garcia-Zamalloa A., Vicente D., Arnay R., Arrospide A., Taboada J., Castilla-Rodríguez I., Aguirre U., Múgica N., Aldama L, Aguinagalde B., Jimenez M., Bikuña E., Basauri M.B., Alonso M., Perez-Trallero E., with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 11, pp. e0259203. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259203
11. Hooper C., Lee Y.C.G., Maskell N., on behalf of the BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*, 2010, vol. 65, suppl. II, pp. ii4-ii17. https://doi.org/10.1136/thx.2010.137000
12. Kim H.W., Kim K.H., Shin A.Y., Choi J.Y., Ahn J.H., Kim J.S., Ban W.H., Oh J., Ha J.H. Investigating the appropriate adenosine deaminase cutoff value for the diagnosis of tuberculous pleural effusion in a country with decreasing TB burden. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 7586. https://doi.org/10.1038/s41598-022-11460-w
13. Lee J., Yoo S.S., Lee S.Y., Cha S.I., Park J.Y., Kim C.H. Pleural fluid adenosine deaminase/serum C-reactive protein ratio for the differentiation of tuberculous and parapneumonic effusions with neutrophilic predominance and high adenosine deaminase levels. *Infection*, 2016, vol. 45, no. 1, pp. 59-65. https://doi.org/10.1007/s15010-016-0928-5

14. Ling Y., Gian C., Xiao Z., Shang X., Li Q., Wang B., Hao M., Liu F., Zhao N., Feng J., Zhao H. Serum adenosine deaminase activite and acute cerebral infaction: a retrospective case-control study based on 7913 participants // Aging. – 2022. – Vol. 14, № 21. – P. 8719-8728. https://doi.org/10.18632/aging.204338

15. Michot J.-M., Madec Y., Bulifon S., Thorette-Tcherniak C., Fortineau N., Noel N., Lambotte O., El Jahiri Y., Delacour H., Deffraissy J.F., Blanc F.X. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2016. – № 84. – P. 215–220. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.007

16. Porcel J.M. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update // Therapeutic advances in respiratory disease. – 2018. – № 12. – P. 1–11. https://doi.org/10.1177/1753466618808660

17. Porcel J., Vives M., Esquerda A., Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions // Respir Med. – 2006. – Vol. 100, № 5. – P. 933–7. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.017

18. Shimoda M., Hirata A., TanakaY., Morimoto K., Yoshiyama T., Yoshimori K., Saraya T., Ishi H., Ohta K. Characteristics of pleural effusion with a high adenosine deaminase level: a case– control study // BMC Pulm. Med. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 359. https://doi.org/10.1186/s12890-022-02150-4

19. Tay T.R., Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 16, № 13. – P. 546. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-546

20. Wang J., Liu J., Xie X., Shen P., He J., Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions // BMC Pulm Med. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 168. https://doi.org/10.1186/s12890-017-0526-z

14. Ling Y., Gian C., Xiao Z., Shang X., Li Q., Wang B., Hao M., Liu F., Zhao N., Feng J., Zhao H. Serum adenosine deaminase activite and acute cerebral infaction: a retrospective case-control study based on 7913 participants. *Aging*, 2022, vol. 14, no. 21, pp. 8719-8728. https://doi.org/10.18632/aging.204338

15. Michot J.-M., Madec Y., Bulifon S., Thorette-Tcherniak C., Fortineau N., Noel N., Lambotte O., El Jahiri Y., Delacour H., Deffraissy J.F., Blanc F.X. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2016, no. 84, pp. 215–220. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.007

16. Porcel J.M. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2018, no. 12, pp. 1–11. https://doi.org/10.1177/1753466618808660

17. Porcel J., Vives M., Esquerda A., Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions. *Respir. Med.*, 2006, vol. 100, no. 5, pp. 933–7. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.017

18. Shimoda M., Hirata A., TanakaY., Morimoto K., Yoshiyama T., Yoshimori K., Saraya T., Ishi H., Ohta K. Characteristics of pleural effusion with a high adenosine deaminase level: a case– control study. *BMC Pulm. Med.*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 359. https://doi.org/10.1186/s12890-022-02150-4

19. Tay T.R., Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2013, vol. 16, no. 13, pp. 546. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-546

20. Wang J., Liu J., Xie X., Shen P., He J., Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulm. Med.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 168. https://doi.org/10.1186/s12890-017-0526-z

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Дьякова Марина Евгеньевна
Д. б. н., старший научный сотрудник НИЛ «Микробиологии, биохимии и иммуногенетики»
E-mail: marinadyakova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-7810-880X

Рубцова Ольга Леонидовна
Врач клинической лабораторной диагностики, зав. клинико-диагностической лабораторией
E-mail: rub.olga@mail.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна
К. б. н., старший научный сотрудник НИЛ «Микробиологии, биохимии и иммуногенетики»
E-mail: diljara-e@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-9841-0061

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

Поступила 09.10.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Marina E. Dyakova
Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of Microbiology, Biochemistry and Immunogenetics Research Laboratory
Email: marinadyakova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-7810-880X

Olga L. Rubtsova
Physician of Clinical Diagnostics Laboratory, Head of Clinical Diagnostic Laboratory
Email: rub.olga@mail.ru

Dilyara S. Esmedlyaeva
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Microbiology, Biochemistry and Immunogenetics Research Laboratory
Email: diljara-e@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-9841-0061

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

Submitted as of 09.10.2023

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-60-67

Факторы, снижающие диагностическую эффективность экспресс-теста на туберкулез, основанного на иммунохроматографическом анализе

И.М. ОХАС[1], Э.А. ШУРАЛЕВ[2,3,4], Г.Г. КАЗАРЯН[3], А.Р. ВАЛЕЕВА[2,3], Н.Р. ВАЛИЕВ[3,5], А.А. АБИЛЬБАЕВА[1], А.С. ТАРАБАЕВА[1]

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

[2] **ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, РФ**

[3] **Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Казань, РФ**

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

[5] **Филиал ГАУЗ РКПД «Детский туберкулезный санаторий», г. Казань, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить факторы, снижающие диагностическую эффективность экспресс-теста на туберкулез, основанного на выявлении антител к PstS1 и PstS3 антигенам *M. tuberculosis* и высокоочищенному липогликану клеточной стенки МБТ.

Материалы и методы. Были проанализированы клинико-лабораторные данные 290 больных туберкулезом. Логистический регрессионный анализ и ROC-анализ были использованы для выявления факторов, ассоциированных с отрицательным результатом экспресс-теста на туберкулез.

Результаты. Положительный результат экспресс-теста на антигены PstS1, PstS3 был получен у 45/290 (16%) больных, на антиген липогликан – у 154/290 (53%). Число лиц с положительным результатом теста составило 164/290 (57%) человека. При этом у ВИЧ-негативных пациентов эти показатели были выше и составили 41/196 (21%), 137/196 (70%) и 144/196 (73%) соответственно. Положительную связь с отрицательным результатом экспресс-теста показали такие факторы, как: наличие ВИЧ-инфекции (ОШ=7,803; 95% ДИ 3,845-15,834; p<0,001) и мужской пол (ОШ=2,040; 95% ДИ 1,117-3,725; p=0,020). Совокупность этих двух фактов показала более значимую прогностическую ценность (AUC 0,787; p<0,0001) отрицательного результата экспресс-теста. При ВИЧ-инфекции большую степень иммуногенности показал антиген липогликана по сравнению с антигенами PstS1, PstS3 (18% позитивных результатов на липогликан против 4% позитивных результатов на антигены PstS1, PstS3), ОШ= 4,968; 95% ДИ 1,603-15,392; p=0,003).

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, экспресс-тест, антигены МБТ.

Для цитирования: Охас И.М., Шуралев Э.А., Казарян Г.Г., Валеева А.Р., Валиев Н.Р., Абильбаева А.А., Тарабаева А.С. Факторы, снижающие диагностическую эффективность экспресс теста на туберкулез, основанного на иммунохроматографическом анализе // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 60–67. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-60-67

Factors Reducing the Diagnostic Efficiency of Rapid Tuberculosis Tests Based on Immunochromatographic Assay

I.M. OKHAS[1], E.A. SHURALEV[2,3,4], G.G. KAZARIAN[3], A.R. VALEEVA[2,3], N.R. VALIEV[3,5], A.A. ABILBAYEVA[1], A.S. TARABAYEVA[1]

[1] **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan**

[2] **Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia**

[3] **Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia**

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

[5] **Pediatric Tuberculosis Sanatorium, the Branch of Republican Clinical TB Dispensary, Kazan, Russia**

ABSTRACT

The objective: to study factors that reduce the diagnostic efficiency of rapid testing for tuberculosis based on the detection of antibodies to PstS1 and PstS3 antigens of *M. tuberculosis* and highly purified lipoglycan of the *M. tuberculosis* cell wall.

Subjects and Methods. Clinical and laboratory data of 290 tuberculosis patients were analyzed. Logistic regression analysis and ROC analysis were used to identify factors associated with a negative result of rapid tuberculosis testing.

Results. 45/290 (16%) patients had a positive result of the rapid test for PstS1, PstS3 antigens and 154/290 (53%) patients responded positively to lipoglycan antigen. The number of people who tested positive was 164/290 (57%). However, in HIV negative patients these values were higher and amounted to 41/196 (21%), 137/196 (70%) and 144/196 (73%), respectively. The following factors were found to be positively associated with a negative result of rapid testing: positive HIV status (OR=7.803; 95% CI 3.845-15.834; p<0.001) and male gender (OR=2.040; 95% CI 1.117-3.725; p =0.020). The combination of these two factors had a more significant predictive value (AUC 0.787; p<0.0001) of a negative rapid test result. In case of HIV infection, the lipoglycan antigen showed a greater degree of immunogenicity versus the PstS1, PstS3 antigens (18% positive results for lipoglycan versus 4% positive results for the PstS1, PstS3 antigens), OR = 4.968; 95% CI 1.603-15.392; p=0.003).

Key words: tuberculosis, diagnosis, rapid test, *M. tuberculosis* antigens.

For citation: Okhas I.M., Shuralev E.A., Kazarian G.G., Valeeva A.R., Valiev N.R., Abilbayeva A.A., Tarabayeva A.S. Factors reducing the diagnostic efficiency of rapid tuberculosis tests based on immunochromatographic assay. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 60–67. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-60-67

Для корреспонденции:
Охас Инкар Мырзаханкызы
E-mail: ohas.i@kaznmu.kz

Correspondence:
Ingkar M. Okhas
Email: ohas.i@kaznmu.kz

Введение

Современные инструменты диагностики туберкулеза (ТБ) включают методы идентификации возбудителя, оценку интенсивности различных показателей специфического иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis*. [7].

В 2011 г. было опубликовано решение специальной комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в котором указано, что использование существовавших на тот момент коммерческих тест-систем для определения антител к антигенам микобактерии туберкулеза (МБТ) для диагностики туберкулеза не рекомендуется в связи с противоречивыми результатами и неполным пониманием механизма гуморального ответа при ТБ [6]. Однако за последнее десятилетие разработаны новые тест-системы, которые, по мнению разработчиков, позволят дифференцировать активный туберкулез и латентную туберкулезную инфекцию [13, 14].

Внимание разработчиков диагностикумов привлекает оценка наличия антител к различным антигенам МБТ методом иммунохроматографического анализа, так как это простой и быстрый метод с высокой специфичностью и невысокой стоимостью [5]. В то же время результаты тестов, основанных на оценке интенсивности специфического иммунного ответа на антигены МБТ, зависят как от особенностей иммунного реагирования «хозяина», так и от характеристик самого заболевания [8]. При этом нет четкого понимания, какие антигены МБТ являются наиболее активными в отношении гуморального иммунного ответа и менее зависимыми от параметров пациента.

Цель исследования

Изучить факторы, снижающие диагностическую эффективность экспресс-теста для диагностики туберкулеза, основанного на выявлении антител к PstS1, PstS3 антигенам МБТ и высокоочищенному липогликану клеточной стенки МБТ.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы клинико-лабораторные данные 290 больных туберкулезом. Сбор клинических данных проводился в филиале ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» – «Казанская туберкулезная больница», г. Казань, Российская Федерация в 2018-2020 гг. Диагноз туберкулез был подтвержден методом посева и молекулярно-генетическими исследованиями (G-Xpert, Hain-test). Забор сыворотки крови для выявления антител МБТ проводился у пациентов однократно после подтверждения диагноза туберкулез и до начала противотуберкулезной терапии. Из 94 ВИЧ-положительных пациентов 81 (86%) получали антиретровирусную терапию.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии, Казань, Россия (протокол № 2/2002), разрешение на исследование выдано Министерством здравоохранения Российской Федерации. От всех участников получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение наличия антител к антигенам PstS1, PstS3 и высокоочищенному липогликану клеточной стенки МБТ проводилось иммунохроматографическим методом с использованием диагностикума LioDetect TB-ST компании «Lionex» в соответствии с инструкцией производителя. Тест состоит из одной тест-полоски, интегрированной в тест-кассету. Тест-полоска состоит из специального белка, связывающего антитела, с включением окрашенных

частиц (конъюгат), и мембраны с двумя тест-полосками: образец 1 (PstS1 и PstS3) и образец 2 (высокоочищенный липогликан клеточной стенки МБТ), а также одной контрольной линией С (белок, связывающий антитела). Техника проведения теста, а также его диагностическая эффективность подробнее описана в ранее проведенном исследовании [1]. Чувствительность и специфичность использованного нами диагностического теста в проведенных ранее исследованиях составляла 73,3% и 97,4% соответственно [13].

Таблица 1. **Основные характеристики больных туберкулезом**

Table 1. **Main characteristics of tuberculosis patients**

Параметры	Всего (*n*=290), абс. (%)
Пол	
Мужчины	194 (67%)
Женщины	96 (33%)
Возраст	
18-44	203 (70%)
45-59	71 (24%)
60 и старше	16 (6%)
Место проживания	
Город	206 (71%)
Село	84 (29%)
Индекс массы тела	
Нормальный	220 (76%)
Сниженный	70 (24%)
Наличие ВИЧ-инфекции	
Есть	94 (32%)
Нет	196 (68%)
Локализация туберкулеза	
Легочный	260 (90%)
Внелегочный*	30 (10%)
Тип	
Новый случай	164 (57%)
Рецидив	126 (43%)
Лекарственная чувствительность	
Лекарственно-чувствительный ТБ	96 (33%)
Лекарственно-устойчивый ТБ	194 (67%)
Сопутствующие заболевания	
Нет	147 (51%)
Есть**	143 (49%)

* *Внелегочный ТБ включал: туберкулез позвоночника, мочевых и половых органов*

** *Сопутствующие заболевания включали: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, сахарный диабет 1 типа и 2 типа, аутоиммунные, аллергические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы*

* *Extrapulmonary tuberculosis included: spine tuberculosis, urogenital tuberculosis*

** *Concurrent conditions included: chronic viral hepatitis C, liver cirrhosis, type 1 and type 2 diabetes, autoimmune and allergic diseases, cardiovascular diseases*

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistic 29.0. Критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера были использованы для сравнения переменных между группами. Для выявления факторов, ассоциированных с отрицательным результатом экспресс-теста, был проведен логистический регрессионный анализ. Были определены как нескорректированные, так и скорректированные отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Результаты считались значимыми при $p<0,05$. Для оценки прогностической ценности совокупности факторов, связанных с отрицательным результатом экспресс-теста LioDetect TB-ST, был проведен ROC-анализ для логистической регрессии. Значения AUC при ROC-анализе трактовались следующим образом: 0,5-0,7 – не имеет прогностической ценности; 0,7-0,9 – применим для прогноза; 0,9-1,0 – высокая прогностическая ценность. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Результаты

Сравнительный анализ показателей пациентов с отрицательным результатом экспресс-теста выявил ряд статистически значимых отличий (табл. 2)

Таблица 2. **Параметры, значимо чаще встречающиеся при отрицательных результатах экспресс-теста**

Table 2. **Parameters significantly more frequently occurring with negative results of rapid testing**

Параметры	Объединенный результат экспресс-теста		*p*
	Отрицательный (*n*=126), абс. (%)	Положительный (*n*=164), абс. (%)	
Пол			
Муж	94 (75%)	100 (61%)	0,015
Жен	32 (25%)	64 (39%)	
Возраст (лет)			
18-44	96 (76%)	107 (64%)	0,044
45 и старше	30 (24%)	57 (35%)	
Тип случая			
Впервые выявленный	81 (64%)	83 (51%)	0,020
Рецидив	45 (36%)	81 (49%)	
Наличие сопутствующих заболеваний			
Есть	81 (64%)	62 (38%)	<0,001
Нет	45 (36%)	102 (62%)	
ВИЧ-инфекция			
Есть	74 (59%)	20 (12%)	<0,001
Нет	52 (41%)	144 (88%)	

Таблица 3. **Факторы, ассоциированные с отрицательным результатом экспресс-теста у больных туберкулезом**

Table 3. **Factors associated with negative rapid test results in tuberculosis patients**

Параметры	Нескорректированное отношение шансов	*p*	Скорректированное отношение шансов	*p*
Пол				
Женщины	референс		референс	
Мужчины	1,880 (1,130-3,128)	0,015	2,040 (1,117-3,725)	0,020
Возраст				
18-44	референс		референс	
Выше 45	0,586 (0,348-0,987)	0,044	0,627 (0,321-1,226)	0,172
ВИЧ				
Нет	референс		референс	
Есть	10,246 (5,697-18,428)	<0,001	7,803 (3,845-15,834)	<0,001
Наличие сопутствующих заболеваний				
Нет	референс		референс	
Есть	2,961 (1,829-4,796)	<0,001	1,475 (0,755-2,809)	0,237
Тип случая				
Рецидив	референс		референс	
Впервые выявленный ТБ	1,757 (1,091-2,827)	0,020	1,320 (0,746-2,337)	0,340

Как видно из табл. 2, отрицательный результат экспресс теста встречался статистически значимо чаще у мужчин и лиц в возрасте от 18 до 44 лет, при впервые выявленном туберкулезе (по сравнению с рецидивом) при наличии сопутствующих заболеваний. У 94 больных ТБ с наличием ВИЧ-инфекции отрицательный результат экспресс-теста встречался значительно чаще (74/94 (78,7%)), чем положительный. При этом у 196 больных ТБ с ВИЧ-негативным статусом преобладали положительные результаты (144/196 (73,5%)). По остальным показателям значимых отличий между параметрами выявлено не было.

Все параметры, показавшие статистически значимые отличия в сравнительном анализе, были включены как факторы в многофакторную модель регрессионного анализа для выявления их связи с отрицательным результатом экспресс-теста (табл. 3).

В многофакторной модели логистической регрессии только наличие ВИЧ-инфекции (ОШ=7,803, 95% ДИ 3,845-15,834, $p<0,001$) и мужской пол (ОШ=2,040; 95% ДИ 1,117-3,725; $p=0,020$) показали положительную статистически значимую связь с отрицательным результатом экспресс-теста.

Для оценки прогностической способности каждого из независимых факторов риска, а также совокупного влияния факторов, показавших статистическую значимость в бинарной логистической регрессии, была построена ROC-кривая и рассчитаны площадь под кривой (AUC) и *p*-значение (рис.1, табл. 4).

Было выявлено, что совокупность анализируемых факторов повышает прогностическую вероятность отрицательного результата экспресс-теста (табл. 4, рис. 1).

Таблица 4. **Площадь под кривой (AUC) каждого независимого фактора и их совокупности у больных туберкулезом при отрицательном результате экспресс-теста**

Table 4. **Area under the curve (AUC) of each independent factor and their combination in tuberculosis patients with negative rapid test results**

Факторы	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	*p*
Мужской пол	0,607	0,033	0,002
Наличие ВИЧ-инфекции	0,734	0,031	0,000
Предсказанная вероятность	0,787	0,027	0,000

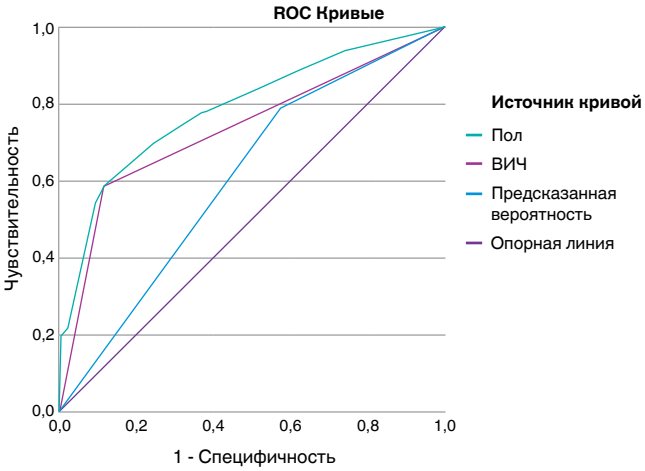


Рис. 1. *ROC-кривые независимых факторов у пациентов с отрицательным результатом экспресс-теста*

Fig. 1. *ROC curves of independent factors in the patients with a negative rapid test result*

***Таблица 5*. Сравнительный анализ наличия антител к антигенам PstS1, PstS3 (образец 1) и липогликану (образец 2) при ВИЧ-инфекции**

***Table 5*. Comparative analysis of the presence of antibodies to the PstS1, PstS3 (Sample 1) and lipoglycan (Sample 2) antigens in case of a positive HIV status**

Всего (*n*=94)	Положит.	Отриц.	*p*	Крит. φ	Сила связи	ОШ	95% ДИ
Образец 1	4 (4%)	90 (96%)	0,003	0,220	средняя	4,968	1,603-15,392
Образец 2 (референс)	17 (18%)	77 (82%)					

Показано, что совокупность факторов ВИЧ-инфекции и мужского пола имеют наиболее значимую прогностическую ценность для отрицательного результата экспресс-теста (табл. 5).

При сравнительном анализе числа отрицательных результатов экспресс-теста на PstS1, PstS3 антигены и липогликан в подгруппе больных ВИЧ-инфекцией были выявлены значительные отличия. Так, количество положительных результатов экспресс-теста на PstS1, PstS3 было меньше по сравнению с антигенами липогликана (4% и 18% соответственно, p=0,003). Также была выявлена положительная связь PstS1, PstS3 с отрицательным результатом экспресс-теста (ОШ-4,968, 95% ДИ 1,603-15,392), сила связи – средняя. При этом при сравнении положительных и отрицательных результатов на PstS1, PstS3 было выявлено значительное превалирование отрицательных результатов (96% против 4%) (табл. 5).

Заключение и обсуждение

В нашем исследовании выявлено влияние ВИЧ-инфекции на диагностическую эффективность экспресс-теста на основе иммунохроматографического анализа к антигенам PstS1, PstS3 МБТ и высокоочищенному липогликану клеточной стенки МБТ. Полученные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями в отношении этих и других антигенов МБТ, в частности, к липоарабиноманнану и Ag85, к малатсинтазе и MPT51 антигену [10], к арабиноманнану и глюкану [19].

Наше исследование показало, что наличие ВИЧ-инфекции оказывает влияние на способность к синтезу противотуберкулезных антител к отдельным антигенам. Так, положительный результат экспресс-теста на липогликан встречается значимо чаще, чем на белки PstS1, PstS3. При этом эффективность этого экспресс-теста на туберкулез явно недостаточна для использования у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В нашем исследовании также выявлена связь между мужским полом и отрицательным результатом экспресс-теста. Полученные нами данные согласуются с результатом большинства исследований. Так, есть данные о более низком уровне CD4-лимфоцитов у мужчин по сравнению с женщинами [16]. Также есть свидетельства, подтверждающие, что в ответ на антигенный стимул у мужчин синтезируются антитела в более низких концентрациях по сравнению с женщинами при COVID-19 [17], при других вирусных инфекциях [15], на бактерии и аутоантигены [9], при вакцинации целым рядом антигенов, в том числе БЦЖ [11]. Предположительно это связано с влиянием андрогенов на иммунную систему [18].

В то же время другие исследования показывают более сильный иммунный ответ на антигены у лиц мужского пола. Так, у мужчин отмечалась более высокая продукция целого ряда цитокинов при стимуляции липополисахаридом и липотейхоевой кислотой [2] при вакцинации от кори [12]. При этом разница в продукции противокоревых антител с возрастом нивелировалась, что косвенно подтверждает гипотезу о иммуносупрессирующем влиянии андрогенов.

Что касается гендерных отличий в синтезе антител на антигены МБТ, то информации по этому вопросу мало и данные также противоречивы. Так, было выявлено, что мужчины по сравнению с женщинами в меньшей концентрации продуцируют IgM к липоарабиноманнану, при этом синтез антител к IgE у них выше [3]. Другие исследования показали, что мужчины продуцируют больше антител к некоторым антигенам МБТ, однако интенсивность продукции антител различается [4], что согласуется с нашими данными о различной степени иммуногенности белков МБТ.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о количестве CD4-лимфоцитов у обследованных больных ВИЧ-инфекцией, что не дает возможности показать влияние выраженности иммунодефицита на эффективность экспресс-теста.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Ерболат Д., Туйебаева Б.Т., Шуралев Э.А. Эффективность антигенов *Mycobacterium tuberculosis* в диагностике туберкулеза иммунохроматографическим экспресс-тестом // Вестник КазНМУ. – 2019. – № 4. – С. 110-114.
2. Aulock S.V., Deininger S., Draing C., Gueinzius K., Dehus O,. Hermann C. Gender difference in cytokine secretion on immune stimulation with LPS and LTA // J Interferon Cytokine Res. – 2006. – Vol.26, № 12. – P. 887-892. https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.887
3. Bothamley G.H. Male Sex Bias in Immune Biomarkers for Tuberculosis // Front. Immunol. – 2021. – № 12. – P. 640903. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640903
4. Chavez K., Ravindran R., Dehnad A., Khan I.H. Gender biased immune-biomarkers in active tuberculosis and correlation of their profiles to efficacy of therapy // Tuberculosis (Edinb) – 2016. – № 99. – P. 17-24. https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.03.009
5. Chopra K.K., Sidiq Z., Hanif M., Dwivedi K.K. Advances in the diagnosis of tuberculosis- Journey from smear microscopy to whole genome sequencing // Indian J Tuberc. – 2020. – Vol. 67, № 4S. – P. S61-S68. https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.026
6. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis: Policy Statement. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241502054 [Accessed 10.10.2024]
7. Cudahy P., Shenoi S.V. Diagnostics for pulmonary tuberculosis // Postgrad Med J. – 2016. –Vol. 92, № 1086. – P. 187-93. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133278
8. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review // Front Pediatr. – 2019. – Vol. 27, № 7. – P. 350. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350
9. Dias S.P., Brouwer M.C., van de Beek D. Sex and Gender Differences in Bacterial Infections // Infect Immun. – 2022. – Vol. 90, № 10. – P. e0028322. https://doi.org/10.1128/iai.00283-22
10. Jacqueline M.A., Elisabeth J.-A., Xian Y., Susanne B., Eric L., Patrick W.B., Steven C.A., Arturo C., Suman L. Antibodies against Immunodominant Antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in Subjects with Suspected Tuberculosis in the United States Compared by HIV Status // Clinical and Vaccine Immunology. – 2010. –Vol. 17, № 3. – P. 384–392. https://doi.org/10.1128/CVI.00503-09
11. Klein S.L., Marriott I., Fish E.N. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination //Trans R Soc Trop Med Hyg. – 2015. – Vol. 109, № 1. – P. 9-15. https://doi.org/10.1093/trstmh/tru167
12. Kostinov P.M., Zhuravlev I.P., Filatov N.N., Kostinova M.A., Polishchuk B.V., Shmitko D.A., Mashilov V.C., Vlasenko E.A., Ryzhov A.A., Kostinov M.A. Gender Differences in the Level of Antibodies to Measles Virus in Adults // Vaccines. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 494. https://doi.org/10.3390/vaccines9050494
13. La Manna M.P., Tamburini B., Orlando V., Badami G.D., Di Carlo P., Cascio A., Singh M., Dieli F., Caccamo N. LIODetect*TB-ST: Evaluation of novel blood test for a rapid diagnosis of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in IGRA confirmed patients // Tuberculosis (Edinb). – 2021. – № 130. – P. 102119. https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102119.
14. McLean M.R., Lu L.L., Kent S.J., Chung A.W. An Inflammatory Story: Antibodies in Tuberculosis Comorbidities // Front. Immunol. – 2019. – № 10. – P. 2846. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02846
15. Ruggieri A., Anticoli S., D'Ambrosio A., Giordani L., Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination // Ann Ist Super Sanita. – 2016. – Vol. 52, № 2. – P. 198-204. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_11
16. Urassa W.K., Mbena E.M., Swai A.B., Gaines H., Mhalu F.S., Biberfeld G. Lymphocyte subset enumeration in HIV seronegative and HIV-1 seropositive adults in Dar es Salaam, Tanzania: determination of reference values in males and females and comparison of two flow cytometric methods // J Immunol Methods. – 2003. – № 277 (1-2). – P. 65-74. https://doi.org/10.1016/s0022-1759(03)00174-1

REFERENCES

1. Abilbaeva A.A., Tarabaeva A.S., Bitanova E.Zh., Erbolat D., Tuyebaeva B.T., Shuralev E.A. Efficiency of *Mycobacterium Tuberculosis* antigens in the diagnosis of tuberculosis using immunochromatographic rapid testing. Vestnik KazNMU, 2019, no. 4, pp. 110-114. (In Russ.)
2. Aulock S.V., Deininger S., Draing C., Gueinzius K., Dehus O,. Hermann C. Gender difference in cytokine secretion on immune stimulation with LPS and LTA. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2006, vol. 26, no. 12, pp. 887-892. https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.887
3. Bothamley G.H. Male sex bias in immune biomarkers for tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 640903. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640903
4. Chavez K., Ravindran R., Dehnad A., Khan I.H. Gender biased immune-biomarkers in active tuberculosis and correlation of their profiles to efficacy of therapy. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016, no. 99, pp. 17-24. https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.03.009
5. Chopra K.K., Sidiq Z., Hanif M., Dwivedi K.K. Advances in the diagnosis of tuberculosis- Journey from smear microscopy to whole genome sequencing. *Indian J. Tuberc.*, 2020, vol. 67, no. 4S, pp. S61-S68. https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.026
6. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis: Policy Statement. Geneva, World Health Organization, 2011. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789241502054 Accessed October 10, 2024
7. Cudahy P., Shenoi S.V. Diagnostics for pulmonary tuberculosis. *Postgrad. Med. J.*, 2016, vol. 92, no. 1086, pp. 187-93. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133278
8. de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review. Front Pediatr., 2019, vol. 27, no. 7, pp. 350. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350
9. Dias S.P., Brouwer M.C., van de Beek D. Sex and gender differences in bacterial infections. *Infect. Immun.*, 2022, vol. 90, no. 10, pp. e0028322. https://doi.org/10.1128/iai.00283-22
10. Jacqueline M.A., Elisabeth J.-A., Xian Y., Susanne B., Eric L., Patrick W.B., Steven C.A., Arturo C., Suman L. Antibodies against immunodominant antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in subjects with suspected tuberculosis in the United States compared by HIV status. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, vol. 17, no. 3, pp. 384-392. https://doi.org/10.1128/CVI.00503-09
11. Klein S.L., Marriott I., Fish E.N. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 1, pp. 9-15. https://doi.org/10.1093/trstmh/tru167
12. Kostinov P.M., Zhuravlev I.P., Filatov N.N., Kostinova M.A., Polishchuk B.V., Shmitko D.A., Mashilov V.C., Vlasenko E.A., Ryzhov A.A., Kostinov M.A. Gender differences in the level of antibodies to measles virus in adults. *Vaccines*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 494. https://doi.org/10.3390/vaccines9050494
13. La Manna M.P., Tamburini B., Orlando V., Badami G.D., Di Carlo P., Cascio A., Singh M., Dieli F., Caccamo N. LIODetect*TB-ST: Evaluation of novel blood test for a rapid diagnosis of active pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in IGRA confirmed patients. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2021, no. 130, pp. 102119. https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102119.
14. McLean M.R., Lu L.L., Kent S.J., Chung A.W. An inflammatory story: antibodies in tuberculosis comorbidities. *Front. Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 2846. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02846
15. Ruggieri A., Anticoli S., D'Ambrosio A., Giordani L., Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann. Ist. Super. Sanita*, 2016, vol. 52, no. 2, pp. 198-204. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_11
16. Urassa W.K., Mbena E.M., Swai A.B., Gaines H., Mhalu F.S., Biberfeld G. Lymphocyte subset enumeration in HIV seronegative and HIV-1 seropositive adults in Dar es Salaam, Tanzania: determination of reference values in males and females and comparison of two flow cytometric methods. *J. Immunol. Methods*, 2003, no. 277 (1-2), pp. 65-74. https://doi.org/10.1016/s0022-1759(03)00174-1

17. Tsverava L., Chitadze N., Chanturia G., Kekelidze M., Dzneladze D., Imnadze P., Gamkrelidze A., Lagani V., Khuchua Z., Solomonia R. Antibody profiling reveals gender differences in response to SARS-COVID-2 infection//medRxiv 2021. Available at: https://www.researchgate.net/publication/352153446_Antibody_profiling_reveals_gender_differences_in_response_to_SARS-COVID-2_infection [Accessed 01.12.2024]

18. Vancolen S., Sébire G., Robaire B. Influence of androgens on the innate immune system // Andrology. – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 1237-1244. https://doi.org/10.1111/andr.13416

19. Yu X., Prados-Rosales R., Jenny-Avital E.R., Sosa K., Casadevall A., Achkar J.M. Comparative evaluation of profiles of antibodies to mycobacterial capsular polysaccharides in tuberculosis patients and controls stratified by HIV status // Clin Vaccine Immunol. – 2012. – Vol. 19, № 2. –P. 198-208. https://doi.org/10.1128/CVI.05550-11

17. Tsverava L., Chitadze N., Chanturia G., Kekelidze M., Dzneladze D., Imnadze P., Gamkrelidze A., Lagani V., Khuchua Z., Solomonia R. Antibody profiling reveals gender differences in response to SARS-COVID-2 infection//*medRxiv* 2021. Available: https://www.researchgate.net/publication/352153446_Antibody_profiling_reveals_gender_differences_in_response_to_SARS-COVID-2_infection Accessed December 01, 2024

18. Vancolen S., Sébire G., Robaire B. Influence of androgens on the innate immune system. *Andrology*, 2023, vol. 11, no. 7, pp. 1237-1244. https://doi.org/10.1111/andr.13416

19. Yu X., Prados-Rosales R., Jenny-Avital E.R., Sosa K., Casadevall A., Achkar J.M. Comparative evaluation of profiles of antibodies to mycobacterial capsular polysaccharides in tuberculosis patients and controls stratified by HIV status. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 2, pp. 198-208. https://doi.org/10.1128/CVI.05550-11

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 94
Тел. +7 (727) 292-79-37

Охас Инкар Мырзаханкызы
Лектор кафедры общей иммунологии
E-mail: ohas.i@kaznmu.kz

Абильбаева Арайлым Асылхановна
Д. м. н., лектор кафедры общей иммунологии
E-mail: arailym2686@gmail.com

Тарабаева Анель Саидовна
Д. м. н., профессор кафедры общей иммунологии
E-mail: tarabaeva60@mail.ru

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
Тел. + 7 (843) 233-71-09

Шуралев Эдуард Аркадьевич
К. в. н., доцент кафедры прикладной экологии Института экологии и природопользования, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, старший научный сотрудник Межкафедральной лаборатории иммунологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана»
E-mail: eduard.shuralev@mail.ru

Валеева Анна Рафкатовна
К. б. н., старший преподаватель кафедры прикладной экологии Института экологии и природопользования, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
E-mail: anna-valeeva@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Asfendiyarov Kazakh National Medical University
94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan
Phone: +7 (727) 292-79-37

Ingkar M. Okhas
Lecturer at General Immunology Department
Email: ohas.i@kaznmu.kz

Arailym A. Abilbayeva
Doctor of Medical Sciences, Lecturer at General Immunology Department
Email: arailym2686@gmail.com

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

Kazan (Volga Region) Federal University
18, Kremlevskaya St., Kazan, Russia, 420008
Phone: 843 233-71-09

Eduard A. Shuralev
Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of Applied Environment Protection Department, Institute of Environmental Sciences, Senior Researcher of Central Research Laboratory, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health, Senior Researcher of Interdepartmental Laboratory of Immunology and Biotechnology, Kazan State Academy of Veterinary Medicine Named after N.E. Bauman
Email: eduard.shuralev@mail.ru

Anna R. Valeeva
Candidate of Biological Sciences, Senior Teacher of Applied Environment Protection Department, Institute of Environmental Sciences, Senior Researcher of Central Research Laboratory, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health
Email: anna-valeeva@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36
Тел. + 7 (843) 233-34-87

Казарян Геворг Гарикович
Инженер Центральной научно-исследовательской лаборатории
E-mail: gevorg.kazarian@mail.ru

Валиев Наиль Равилевич
К. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, главный врач филиала ГАУЗ «РКПД» –
«Детский туберкулезный санаторий»
E-mail: rkpdok.zel@tatar.ru

Kazan State Medical Academy –
Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
36, Butlerova St., Kazan, Russia, 420012
Phone: + 7 (843) 233-34-87

Gevorg G. Kazarian
Engineer of Central Research Laboratory
Email: gevorg.kazarian@mail.ru

Nail R. Valiev
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiology and Pulmonology Department,
Head Physician of Pediatric Tuberculosis Sanatorium, the Branch of Republican Clinical TB Dispensary
Email: rkpdok.zel@tatar.ru

Поступила 03.03.2024

Submitted as of 03.03.2024

© Е.Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА, С.В. ПУГАЧЕВА, 2024

УДК 616.24-002.5:616-053.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-68-73

Эффективность профилактического противотуберкулезного лечения детей в специализированном санатории и амбулаторно. Опыт Иркутской области

Е.Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА[1,2,3], С.В. ПУГАЧЕВА[2]

[1] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

[2] ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

[3] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение эффективности санаторного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией, с метатуберкулезными изменениями, из очагов туберкулезной инфекции для совершенствования отбора детей на санаторное ПЛТБ.

Материалы и методы. В противотуберкулезном санатории в 2018-2023 гг. пролечены 2007 детей 1-15 лет. Для оценки эффективности профилактического лечения туберкулеза (ПЛТБ) сравнивали две группы детей: 156 человек, получивших санаторное лечение, и 54 ребенка, получавших неконтролируемое амбулаторное лечение. Срок лечения составлял 3 или 6 месяцев, использовались комбинации препаратов: изониазид+рифампицин/этамбутол/пиразинамид, из очагов с МЛУ ТБ – пиразинамид+этамбутол/протионамид.

Результаты. Отбор детей на ПЛТБ в санатории осуществлялся с учетом эпидемических и социальных факторов риска, степени выраженности пробы с АТР. В результате проведенного санаторного лечения среди детей снизилось количество положительных и гиперергических реакций на пробу с АТР, тогда как при амбулаторном лечении число детей с положительными результатами увеличилось. Через год 41,1% детей, получивших ПЛТБ в санатории, были сняты с диспансерного наблюдения, ни один ребенок туберкулезом не заболел. Среди детей, получивших ПЛТБ амбулаторно, снято с диспансерного наблюдения только 16,7%; 1 (1,9%) ребенок заболел туберкулезом.

Ключевые слова: противотуберкулезный санаторий, профилактическое лечение туберкулеза, проба с АТР, Диаскинтест.

Для цитирования: Зоркальцева Е.Ю., Пугачева С.В. Эффективность профилактического противотуберкулезного лечения детей в специализированном санатории и амбулаторно. Опыт Иркутской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 68–73. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-68-73

Effectiveness of Preventive Anti-tuberculosis Treatment of Children in a Specialized Sanatorium and Outpatient Settings. Experience from Irkutsk Oblast

E.YU. ZORKALTSEVA[1,2,3], S.V. PUGACHEVA[2]

[1] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health, Irkutsk, Russia

[2] Regional Children Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

[3] Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effectiveness of sanatorium treatment of children with latent tuberculosis infection and metatuberculous changes exposed to tuberculosis infection, to improve selection of children to undergo preventive anti-tuberculosis treatment in a sanatorium.

Subjects and Methods. In 2018-2023, 2007 children aged 1-15 years were treated in TB Sanatorium. Two groups of children were compared to assess the effectiveness of preventive treatment of tuberculosis: 156 children who received treatment in the sanatorium, and 54 children who received outpatient treatment with no observation. The treatment lasted 3 or 6 months, and the following regimens were used: isoniazid+rifampicin/etambutol/pyrazinamide, and pyrazinamide+etambutol/prothionamide in case of exposure to MDR-TB.

Results. Children were selected for preventive anti-tuberculosis treatment in a sanatorium based on epidemic and social risk factors, degree of intensity of the response to TRA. As a result of the sanatorium treatment, the number of children with positive and hyperergic reactions to the TRA test decreased, while during outpatient treatment, the number of children with positive results increased. After one year, 41.1% of children who received preventive anti-tuberculosis treatment in the sanatorium

were taken off the follow-up register, and no child became ill with tuberculosis. Among children who received preventive anti-tuberculosis treatment in outpatient settings, only 16.7% were taken off the follow-up register; 1 (1.9%) child became ill with tuberculosis.

Key words: TB sanatorium, preventive treatment of tuberculosis, TRA test, Diaskintest.

For citation: Zorkaltseva E.Yu., Pugacheva S.V. Effectiveness of preventive anti-tuberculosis treatment of children in a specialized sanatorium and outpatient settings. Experience from Irkutsk Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 68–73. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-68-73

Для корреспонденции:
Зоркальцева Елена Юльевна
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Correspondence:
Elena Yu. Zorkaltseva
Email: zorkaltsewa@mail.ru

Введение

Повышение эффективности профилактики туберкулеза у детей ведет к дальнейшему снижению заболеваемости туберкулезом и является приоритетной задачей фтизиатрии. Современная концепция организации санаторного лечения определяет важную роль фтизиатрических санаториев в профилактических оздоровительных мероприятиях в группах риска, в том числе среди детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции [3].

Доказано, что после проведенного амбулаторного курса профилактического лечения количество положительных реакций на туберкулин увеличивается вдвое, число положительных результатов на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АРТ, препарат Диаскинтест) не снижается, что связывают с сохраняющимся контактом с больным туберкулезом [12]. Использование пробы с АТР позволяет целенаправленно сосредоточить профилактические мероприятия на группах высокого риска заболевания туберкулезом среди детей [1], при этом чувствительность пробы с АТР составляет 86,5-97,1%, специфичность – 87,9% [11].

Во фтизиатрических санаториях, помимо профилактики туберкулеза, проводится долечивание пациентов с туберкулезом, как легочным, так и внелегочным «в фазе продолжения» или в послеоперационном периоде [4, 6]. Отмечено, что показатели качества жизни существенно улучшаются у подростков и детей препубертатного возраста после реабилитации во фтизиатрическом санатории [2, 9].

Иркутская область характеризуется более высокими показателями заболеваемости, распространенности туберкулеза и смертности от него по сравнению со среднероссийскими. С 2010 по 2022 гг. уровень заболеваемости снизился в регионе со 147,4 до 59,4 на 100 тыс. населения, оставаясь при этом в 1,7-2 раза выше, чем в среднем по России. В этих неблагоприятных условиях дети являются уязвимой группой населения. В 2010 г. заболеваемость туберкулезом детей составляла 40,3 случаев, в 2017 г. – снизилась до 14,0 на 100 тыс. детского населения. При этом в очагах туберкулезной инфекции она составила в 2017 г. 421,4 на 100 тыс. контактных. На фоне дефицита туберкулезных коек для взрослого населения проведение химиотерапии больных в амбулаторных условиях обострило проблему изоляции детей из очагов инфекции и проведения им профилактических мероприятий [5].

В 2018 г. Министерством здравоохранения Иркутской области было принято решение о реорганизации Слюдянского дома ребенка в детский противотуберкулезный санаторий, который стал филиалом ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница» (ОДТБ). В марте 2018 г. санаторий принял своих первых пациентов.

Цель исследования

Изучить эффективность санаторного лечения у детей с латентной туберкулезной инфекцией, с метатуберкулезными изменениями, из очагов туберкулезной инфекции для совершенствования отбора детей на санаторное ПЛТБ.

Материалы и методы

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное проспективное исследование.

В противотуберкулезном санатории получали противотуберкулезное и оздоровительное лечение дети от 1 до 15 лет по следующим показаниям: латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ); метатуберкулезные изменения; пребывание в очаге туберкулеза; туберкулез в фазе продолжения лечения; состояние после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза.

За период с 2018 по 2023 гг. в санатории пролечено 1007 детей: в 2018 г. – 90 детей, в 2019 г. – 189, в 2020 г. – 143, в 2021 г. – 172, в 2022 г. – 200, в 2023 г. – 213 детей. Из 1007 детей в группу риска входили 919 детей, они наблюдались по следующим показателям: по контакту с больными тубер-

кулезом в IV А группе диспансерного наблюдения (ГДН) – 419 детей; по VI А ГДН с ЛТИ – 224 ребенка; по VI Б ГДН с впервые выявленными метатуберкулезными изменениями – 276 детей. Противорецидивное лечение получали 16 детей, наблюдающихся в III ГДН. С туберкулезом без бактериовыделения в фазе продолжения лечения в санатории прошли реабилитацию 72 ребенка.

Санаторий расположен в благоприятной климатической зоне Прибайкалья – континентальный климат значительно смягчен влиянием озера Байкал, для местности характерна холодная зима (средняя температура января -16°С), умеренно теплое лето (средняя температура июля +15°С), 2583 часов солнечного сияния в год. Воздух отличается высокой степенью ионизации, оказывающей благоприятное влияние на деятельность органов кровообращения, дыхания и нервной системы.

Противотуберкулезное профилактическое лечение и режимы химиотерапии туберкулеза назначались в соответствии с клиническими рекомендациями «Латентная туберкулезная инфекция у детей», 2016 г., «Туберкулез у детей» 2020, 2022 гг. [7, 8] По показаниям детям назначались физиотерапевтические процедуры: лекарственный электрофорез, чрескожное лазерное облучение, аэрозольтерапия, УВЧ-терапия, тубус-кварц, СМВ-терапия, амплипульс, Дарсонваль, а также массаж и лечебная физкультура. Тренирующим оздоровительным фактором являлся терренкур. Обучение детей по школьной программе в санатории позволяло провести курс лечения в полном объеме и изолировать ребенка из очага туберкулеза.

Статистическая обработка проводилась с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, США) и Excel 2010 (Microsoft Office, США).

Результаты исследования

Для оценки эффективности профилактического лечения туберкулеза (ПЛТБ) были сформированы 2 группы. Первую группу составили 156 детей, получивших санаторное лечение, из них 40 (25,6%) – с ЛТИ, 44 (28,2%) – с метатуберкулезными изменениями, 4 (2,6%) – с клиническим излечением туберкулеза, 68 (43,6%) – из контакта. Вторую группу составили 54 ребенка, получавших амбулаторное неконтролируемое лечение: 32 (59,3%) – с ЛТИ, 8 (14,8%) – с метатуберкулезными изменениями, 14 (25,9%) – из контакта с больным туберкулезом.

В зависимости от размеров папулы при пробе с АТР и наличия дополнительных факторов риска срок ПЛТБ составлял 3 или 6 месяцев, в лечении использовались схемы: изониазид в сочетании с пиразинамидом или этамбутолом или рифампицином. Множественная лекарственная устойчивость возбудителя у больных туберкулезом в очагах была у 38 (55,9%) из 68 контактных детей в первой группе и у 8 (57,1%) из 14 контактных детей второй группы. В этих случаях использованы схемы из 2 препаратов, к которым сохранена чувствительность возбудителя (пиразинамид+этамбутол) или повышенные дозы изониазида – 15 мг/кг в сочетании с пиразинамидом или протионамидом. Динамика результатов пробы с АТР у детей на фоне ПЛТБ представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что число детей с положительной и особенно гиперергической реакцией на тест с АРТ снизилось в результате санаторного лечения, тогда как при амбулаторном лечении, напротив, число детей с положительным результатом теста АРТ увеличилось. Средний размер папулы пробы с АРТ после ПЛТБ в первой группе (санаторий, контролируемое лечение) значимо

Таблица 1. **Динамика результата пробы с АРТ у детей, получивших ПЛТБ в санатории и амбулаторно**

Table 1. **Changes in the TRA test results in children who received preventive anti-tuberculosis treatment in a sanatorium and outpatient settings**

Результат пробы с АРТ	Первая группа (санаторий), *n* = 156				Вторая группа (амбулаторно), *n* = 54			
	до лечения		окончание лечения		до лечения		окончание лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперергический	52*	33,3	20	12,8	22	40,7	18	33,3
Положительный нормэргический	84*	53,8	60	38,5	24	44,4	34*	62,9
Сомнительный	0	0	40	25,7	2	3,8	2	3,8
Отрицательный	20	12,9	36	23,0	6	11,1	0	0
Средний размер папулы	14,9±0,26**		8,3±0,45		11,8±0,4		13,2±0,4**	

** p<0,01; различие статистически значимо в группе до и после лечения, критерий χ^2*

*** p<0,05; различие статистически значимо в группе до и после лечения, Т-критерий Стьюдента*

** p<0.01; difference is statistically significant in the group before and after treatment, χ^2 criterion*

*** p<0.05; difference is statistically significant in the group before and after treatment, Student's t-test*

Таблица 2. **Изменение клинического диагноза у детей, получивших ПЛТБ амбулаторно (неконтролируемое) и в санаторных условиях (контролируемое)**

Table 2. **Changes in clinical diagnosis in children who received preventive anti-tuberculosis treatment in outpatient settings (with no observation) and a sanatorium (directly observed)**

Диагноз	Первая группа (санаторий), *n* = 156				Вторая группа (амбулаторно), *n* = 54			
	До лечения		Через 12 мес. после завершения		До лечения		Через 12 мес. после завершения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)	40	25,6	24*	15,3	32	59,3	18*	33,3
Впервые выявленные метатуберкулезные изменения	44	28,2	20*	12,8	8	14,8	16*	29,6
Клиническое излечение туберкулеза	4	2,5	0	0	0	0	0	0
Контакт с больным туберкулезом, в т.ч. с ЛТИ	68	43,7	48	30,7	14	25,9	10	18,5
Снятие с диспансерного наблюдения	-	-	64**	41,1	-	-	9	16,7
Заболел туберкулезом	-	-	0	0	-	-	1	1,9

** $p < 0,01$, в одной группе, критерий χ^2*
*** $p < 0,05$ между группами, критерий χ^2*

** $p < 0.01$, in one group, χ^2 test*
*** $p < 0.05$ between groups, χ^2 test*

уменьшился, а во второй группе (амбулаторное, неконтролируемое лечение) значимо увеличился по сравнению с изначальным (до лечения). Необходимо отметить, что наличие высокой сенсибилизации к АТР по результатам пробы с АТР указывает на высокий риск развития туберкулеза [10]. В табл. 2 представлены результаты диспансерного наблюдения детей через 12 месяцев после завершения ПЛТБ (амбулаторно и в условиях санатория).

Результаты сравнения эффективности ПЛТБ в санаторных и амбулаторных условиях показали, что в первой группе (санаторное лечение) результаты пробы с АТР позволили в течение года наблюдения снять 64 (41,1%) ребенка с диспансерного учета, во второй группе (амбулаторное неконтролируемое лечение) у 8 детей с ЛТИ при КТ ОГК появились кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах, у 1 ребенка, наблюдавшегося по контакту, выявлен туберкулез, а сняты с диспансерного наблюдения только 9 (16,7%) детей, остальные остались под наблюдением фтизиатра с нарастающей реакцией на пробу с АТР или появившимися метатуберкулезными изменениями.

Проведенное исследование показывает, что санаторное ПЛТБ более эффективно, и на него в приоритетном порядке должны направляться дети из семей с низкой приверженностью к лечебным мероприятиям и дети из очагов туберкулезной инфекции.

При заполнении санатория в ряде случаев приходится сталкиваться с инертностью участковых фтизиатров, отдаленностью проживания детей от районных больниц. В связи с этим руководством ГБУЗ ОДТБ и главными внештатными специалистами министерства здравоохранения региона (фтизиатром и детским фтизиатром) проводится организационная работа по направлению детей на профилактическое лечение: рассылка информационных писем главным врачам медицинских организаций Иркутской области, еженедельная телефонная связь с участковыми фтизиатрами, видеоселекторные совещания Министерства здравоохранения с педиатрами, фтизиатрами районных больниц, включение сведений о количестве направленных в санаторий детей в годовые отчеты детской фтизиатрической службы. Министерством здравоохранения при участии главного внештатного фтизиатра заслушиваются руководители медицинских организаций, по итогам даются поручения главным врачам по организации изоляции детей из очагов, в первую очередь с МЛУ/ШЛУ туберкулезом и социально неблагополучных семей. Детям из отдаленных территорий и из социально неблагополучных семей необходимые для поступления в санаторий лабораторные исследования проводятся при госпитализации в санаторий, а до получения их результатов дети изолируются от основного коллектива.

Анализ эпидемиологических показателей свидетельствует о снижении заболеваемости туберкулезом у детей с 2019 по 2023 гг. с 7,4 до 3,9 на 100 тыс. детского населения и снижении заболеваемости детей из очагов туберкулеза с 421,4 до 80,7 случаев на 100 тыс. контактных. В положительных изменениях есть доля и рационального отбора детей на санаторное лечение.

Выводы

1. Динамика размеров реакции на пробу с АТР может служить критерием эффективности противотуберкулезного профилактического лечения.

2. Контролируемое профилактическое противотуберкулезное лечение и оздоровление в условиях санатория позволяет добиться снижения выраженности пробы с АТР, вплоть до негативации, и снятия детей с диспансерного наблюдения у фтизиатра в установленные сроки, снижения заболеваемости туберкулезом у детей, в том числе из очагов туберкулезной инфекции.

3. Отбор детей на санаторное лечение должен осуществляться с учетом эпидемических и социальных факторов риска, степени выраженности пробы с АТР, наличия впервые выявленных метатуберкулезных изменений.

4. Эффективную работу детского противотуберкулезного санатория по оздоровлению детей обеспечивает каждодневная планомерная работа по его заполнению с фтизиатрами муниципальных образований, заведующими детских поликлиник, руководителями медицинских организаций и формирование приверженности к лечению у детей и их законных представителей.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 16-22.
2. Александрова Т.Е., Нечаев И.Е., Александров Е.И. Изучение мнения пациентов об условиях санаторного лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 28-29.
3. Баласанянц Г.С. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи в Российской Федерации // Мед. альянс. – 2013. – № 4. – С. 79-83.
4. Гильмутдинова Л.Т., Ягафарова Р.К., Халфина И.Д., Сираева Т.В. Применение лазеротерапии в комплексной санаторной терапии больных туберкулезом почек // Туберкулез и болезни легких. –2015. – № 7. – С. 30-31.
5. Глотова Е.В., Чеботарева Т.В., Облогина Л.И., Абдуллаев Р.Ю. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 14-17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-4-9-10
6. Горбунова Л.А., Казимирова Н.Е., Фомин О.Н. Вклад санаторного этапа лечения в реализацию реабилитационного потенциала больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 47-48.
7. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» Москва; 2020.
8. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» Москва; 2022.
9. Лозовская М.Э., Осипова М.А., Суслова Г.А., Быкова В.В., Карасев Г.Г., Быкова А.И. Новое в организации санаторно-реабилитационной помощи детям и подросткам с туберкулезной инфекцией // Туберкулез и болезни легких – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 22-26. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-1-22-26
10. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма M. Tuberculosis у детей в современных эпидемических условиях. // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 47-55. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54
11. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235
12. Яровая Ю.А., Король О.И., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Оценка эффективности специфической химиопрофилактики с помощью пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с Диаскинтестом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 169-170.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 16-22. (In Russ.)
2. Aleksandrova T.E., Nechaev I.E., Aleksandrov E.I. Survey of patients' attitude towards the conditions of sanatorium treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 28-29. (In Russ.)
3. Balasanyants G.S. The concept for TB control sanatorium development in the Russian Federation. *Med. Alyans*, 2013, no. 4, pp. 79-83. (In Russ.)
4. Gilmutdinova L.T., Yagafarova R.K., Khalfina I.D., Siraeva T.V. Use of laser therapy in the complex sanatorium treatment in renal tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 30-31. (In Russ.)
5. Glotova E.V., Chebotareva T.V., Ologina L.I., Abdullaev R.Yu. The effectiveness of complex treatment of patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis in outpatient settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 14-17. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-4-9-10
6. Gorbunova L.A., Kazimirova N.E., Fomin O.N. The contribution of the sanatorium stage of treatment to rehabilitation potential of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 47-48. (In Russ.)
7. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey*. [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. Moscow, 2020.
8. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. Moscow, 2022.
9. Lozovskaya M.E., Osipova M.A., Suslova G.A., Bykova V.V., Karasev G.G., Bykova A.I. New organizational aspects of sanatorium care and rehabilitation of children and adolescents infected with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 1, pp. 22-26. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-1-22-26
10. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doctorova N.P. Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to *M. tuberculosis* in children under current epidemic situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 11, pp. 47-55. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54
11. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. Efficacy of new methods of immunodiagnostics of tuberculous infection in the Russian Federation. *Pediatriya*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235
12. Yarovaya Yu.A., Korol O.I., Vasilieva E.B., Klochkova L.V. Evaluation of specific preventive chemotherapy with help of 2TU Mantoux test and Diaskintest. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 169-170. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100
Тел. +7 (3952) 46-53-26

Зоркальцева Елена Юльевна
Д. м. н., профессор, зав. кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней,
зам. главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «ОДТБ»,
старший научный сотрудник ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Областная детская туберкулезная больница
664009, г. Иркутск, ул. Жигулевская, д. 4
Тел. + 7 (3952) 54-43-88

Пугачева Светлана Витальевна
Главный врач
E-mail: odtb-pcv@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049
Phone: +7 (3952) 46-53-26

Elena Yu. Zorkaltseva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis and Infectious Diseases Department, Deputy Head Physician of Regional Children Tuberculosis Hospital,
Senior Researcher of Research Center of Family Health and Reproduction Problems
Email: zorkaltsewa@mail.ru

Regional Children Tuberculosis Hospital
4 Zhigulevskaya St., Irkutsk, 664009, Russia
Phone: + 7(3952) 54-43-88

Svetlana V. Pugacheva
Head Physician
Email: odtb-pcv@list.ru

Поступила 26.10.2024

Submitted as of 26.10.2024

© Т.Ю. САЛИНА, Т.И. МОРОЗОВА, 2024
УДК 616.24-002.5:579.873.2
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-74-78

Анализ случаев туберкулеза с различным спектром мутаций в генах возбудителя, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину

Т.Ю. САЛИНА, Т.И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать в Саратовской области случаи туберкулеза с различным спектром мутаций в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, определить распространенность таких мутаций, клиническое значение и молекулярно-генетические особенности возбудителей.

Материалы и методы. Методом биологических микрочипов исследовано 437 образцов мокроты, полученных от ВИЧ-негативных больных ТБ в 2006–2020 гг., живущих в Саратовской области. Изучение спектра мутаций проводилось в генах *katG, inhA, ahpC,* ассоциированных с ЛУ к изониазиду, и в гене *rpoB*, ассоциированных с ЛУ к рифампицину.

Результаты. ДНК МБТ выделена из 70,9% образцов, из них в 53,8% выявлены мутации в генах. Однонуклеотидные замены в одном из генов *katG, inhA, ahpC, rpoB* обнаружены в 36,1%, двойные мутации – в 10,9%, множественные (замены трех и более нуклеотидов) – в 6,8%. Наибольшее число двойных и множественных мутаций зарегистрировано в гене *rpoB* – у 8,9% и 10,2% соответственно. Наибольшее число сочетанных мутаций в разных генах наблюдалось в комбинации *katG+rpoB* – у 23,4% и *katG+inhA+rpoB* – в 19,2%. Выявлено 17 (5,48%) образцов, имеющих одновременно множественные и сочетанные мутации в разных генах *katG, inhA, ahpC*. Из них у 14 (82,3%) человек множественные мутации в генах *katG, inhA, ahpC* сочетались с множественными мутациями в гене *rpoB*, из которых у 57,2% зарегистрированы тяжелые формы ТБ с наличием деструкций и бактериовыделения. Таким образом, среди больных ТБ легких Саратовской области выявлена группа, у которых возбудитель (МБТ) имел множественные мутации в генах *katG, inhA, ahpC* в сочетании с множественными мутациями в гене *rpoB*.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость МБТ, мутации в генах МБТ, биочип.

Для цитирования: Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Анализ случаев туберкулеза с различным спектром мутаций в генах возбудителя, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 74–78. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-74-78

Analysis of Tuberculosis Cases with a Different Range of Mutations in Pathogen Genes Associated with Resistance to Isoniazid and Rifampicin

T.YU. SALINA, T.I. MOROZOVA

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health, Saratov, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze cases of tuberculosis with a different range of mutations in the *M. tuberculosis* genes associated with resistance to isoniazid and rifampicin, to determine prevalence of such mutations, clinical significance and molecular genetic characteristics of pathogens. The cases detected in Saratov Oblast were included in the analysis.

Subjects and Methods. A total of 437 sputum samples obtained from HIV-negative tuberculosis patients in 2006-2020 living in Saratov Oblast were examined by biological microarray method. The range of mutations was studied in *katG, inhA, ahpC* genes associated with drug resistance to isoniazid and in *rpoB* gene associated with drug resistance to rifampicin.

Results. DNA of *M. tuberculosis* was isolated from 70.9% of samples, of which 53.8% had mutations. Single-nucleotide substitutions in one of *katG, inhA, ahpC, rpoB* genes were found in 36.1%, double mutations were found in 10.9%, and multiple mutations (substitutions of three or more nucleotides) were found in 6.8%. The largest number of double and multiple mutations was registered in *rpoB* gene - 8.9% and 10.2%, respectively. The largest number of combined mutations in different genes was observed in the combination *katG+rpoB* – 23.4% and *katG+inhA+rpoB* – 19.2% 17 (5.48%) samples with simultaneous multiple and combined mutations in different genes *katG*, *inhA*, *ahpC* were identified. Of these, 14 (82.3%) people had multiple mutations in *katG*, *inhA*, *ahpC* genes combined with multiple mutations in *rpoB* gene, of which 57.2% had severe forms of tuberculosis with destruction and positive results of sputum tests. Thus in Saratov Oblast among patients with pulmonary tuberculosis, a group was identified in which *M. tuberculosis* had multiple mutations in *katG*, *inhA*, *ahpC* genes in combination with multiple mutations in *rpoB* gene.

Key words: tuberculosis, drug resistance of *M. tuberculosis*, mutations in *M. tuberculosis* genes, biochip.

For citation: Analysis of tuberculosis cases with a different range of mutations in pathogen genes associated with resistance to isoniazid and rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 74–78. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-74-78

Для корреспонденции:
Салина Татьяна Юрьевна
E-mail: SalinaTU@rambler.ru

Correspondence:
Tatiana Yu. Salina
Email: SalinaTU@rambler.ru

Введение

Серьезной проблемой фтизиатрии в настоящее время остается туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), который приводит к снижению эффективности лечения и представляет глобальную угрозу борьбе с туберкулезом во всем мире [5, 1, 8]. Применение противотуберкулезных препаратов на протяжении десятилетий привело к увеличению распространения случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (ЛУ ТБ). В настоящее время доказано [3], что формирование ЛУ ТБ происходит путем селекции микобактерий, имеющих соответствующие изменения в геноме возбудителя. Выявление генетических детерминант устойчивости к противотуберкулезным препаратам имеет важное значение для борьбы с туберкулезом, поскольку может дать информацию о мишенях для разработки методов лечения, вакцин и диагностических тест-систем [7].

Цель исследования

Проанализировать в Саратовской области случаи туберкулеза с различным спектром мутаций в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, определить распространенность таких мутаций, клиническое значение и молекулярно-генетические особенности возбудителей.

Материалы и методы

Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК МБТ, полученных из мокроты 437 пациентов больных туберкулезом, постоянно проживающих на территории Саратовской области и находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в период с 2006 по 2020 гг. Из них: мужчин было 334 (76,4%), женщин – 103 (23,6%) человека. Возраст обследованных от 18 до 82 лет. Все пациенты с туберкулезом легких имели ВИЧ-отрицательный статус. Сопутствующая патология диагностирована у 90 (20,6%) человек и была представлена: ХОБЛ – у 94 (21,5%); патологией желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронические гепатиты, панкреатит) – у 32 (7,3%); сахарным диабетом – у 10 (2,3%); алкоголизмом – у 14 (3.2%); патологией мочеполовой системы (пиелонефриты, мочекаменная болезнь) – у 11 (2,5%); псориазом – у 3 (0,68%); эпилепсией – у 3 (0,68%); у некоторых больных отмечалось несколько сопутствующих заболеваний одновременно.

У всех пациентов выделение ДНК *M. tuberculosis* и определение спектра мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, проводили методом биологических микрочипов с применением набора реагентов «ТВ-БИОЧИП» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). Результаты реакции регистрировали на портативном анализаторе биочипов «Чипдетектор-01» с соответствующим программным обеспечением «Imageware» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). Изучение спектра мутаций проводилось в генах *katG, inhA, ahpC*, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и в гене *rpoB*, ассоциированного с устойчивостью к рифампицину. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft ® Excel для Windows XP ® и Statistica 6,0.

Результаты исследования

ДНК *M. tuberculosis* удалось выделить в 310 (70,9%) из 437 образцов. Среди всех исследованных образцов ДНК однонуклеотидные замены хотя бы в одном из изучаемых генов *(katG, inhA, ahpC, rpoB)* выявлены в 112/310 (36,1%) образцах, двойные мутации – в 34/310 (10,9%), замены трех и более (от 3 до 6) нуклеотидов зарегистрированы в 21/310 (6,8%) образце, всего мутации в генах выявлены в 167/310 (53,8%) образцах, из них ассоциированных с МЛУ МБТ было 95/310 (30,6%) образцов. Частота встречаемости одиночных и множественных мутаций в изучаемых генах представлена в табл.1

Как следует из табл. 1, наибольшее число двойных и множественных мутаций было зарегистрировано в гене rpoB – в 15 (8,9%) и 17 (10,2%) образцах соответственно.

Таблица 1. **Частота встречаемости одиночных и множественных мутации в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом на территории Саратовской области**

Table 1. **Frequency of single and multiple mutations in *M. tuberculosis* genes associated with resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients in Saratov Oblast**

Мутации в генах *M. tuberculosis* (*n*=167)	Частота встречаемости мутаций в разных генах *M. tuberculosis*							
	katG		*inhA*		*ahpC*		*rpoB*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%
Одиночные	48	28,7	23	13,8	4	2,4	37	22,2
Двойные	8	4,8	9	5,4	2	1,2	15	8,9
Множественные (от 3 до 9)	1	0,6	0	-	3	1,8	17	10,2

Таблица 2. **Частота сочетания мутаций в разных генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом на территории Саратовской области**

Table 2. **Frequency of single and multiple mutations in *M. tuberculosis* genes associated with resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients in Saratov Oblast**

Варианты сочетания мутаций в разных генах (*n*=167)	Частота встречаемости сочетания мутаций	
	абс.	%
katG+inhA	4	2,4
katG+inhA+ahpC	1	0,59
katG+ahpC	3	1,79
katG+rpoB	39	23,4
katG+ahpC+ rpoB	2	1,2
katG+inhA+rpoB	32	19,2
katG+inhA+ahpC+rpoB	4	2,4
katG+inhA+ahpC	1	0,59
inhA+rpoB	15	8,9
inhA+ahpC+rpoB	1	0,59
ahpC+rpoB	1	0,59

Спектр мутаций в генах *katG, inhA, ahpC* и *rpoB* представлен в табл. 2.

Как следует из табл.2, наибольшее разнообразие сочетания мутаций наблюдалось в комбинации генов *katG+rpoB* – в 39/167 (23,4%) случаях, и в комбинации *katG+inhA+rpoB* – в 32/167 (19,2%) образцах. Эти данные подтверждают ранее высказанное предположение [6] на примере *M. bovis* о возможном кумулятивном эффекте при сочетании мутации в гене *katG* и *inhA*, что вызывает усиление степени резистентности к изониазиду. В исследованиях [2], проведенных в Китае методом полногеномного секвенирования, также сообщалось о кумулятивном эффекте мутации в генах *katG 315* или *inhA-P/inhA* или в комбинации мутаций в генах *ahpC-oxyR*

Таблица 3. **Множественные мутации в генах *M. tuberculosis*, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом на территории Саратовской области**

Table 3. **Multiple mutations in *M. tuberculosis* genes associated with resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients in Saratov Oblast**

Пациенты	Мутации в генах			
	katG	*inhA*	*ahpC*	*rpoB*
А.	Ser315->Asn Trp328->Gly Ile335->Val	inhA_A8 inhA_T24	ahpC_T12 ahpC_A9 ahpC_T10 ahpC_A6	Leu533->Pro Ser522->Leu Met515-> Ile
С.	Ser315-> Gly Ile335->Val	-	-	His526->Pro; Ser531->Leu Asp516->Gly; Ser531->Gln Leu511->Arg
Д.	Trp328->Gly Ser315-> Ile	-	-	Ser531->Gln His526->Pro
В.	Ser315->Thr Ile335->Val	-	-	Ser531->Leu
Б.	Trp328->Leu Ser315->Asn	inhA_G16	ahpC_A6 ahpC_A10	Leu533->Pro; Gln513->Gly Asp516->Tyr; Ser531->Leu His526->Asp
И.	Ser315->Arg	-	-	Ser531->Gys; His526->Gln Asp516->Gly; Asp516->Gly
М.	Ser315->Arg Ile335->Val	inhA_G16		Gln513->Gly; Gln513->Leu Leu511->Arg; Ser531->Leu
К.	Ser315->Gly	inhA_G16		Gln513->Gly; Asp516->Gly Asp516->Gly; Ser531->Leu
Е.	Ser315->Arg Trp328->Leu	-	-	Gln513->Gly; Leu511->Pro Leu511->Arg
Л.	Ser315->Thr	inhA_T15		Ser531->Gln; Leu533-> Pro Ser512->Thr; Ser531-> Leu
Ч.	Ser315->Arg	inhA_T15		Ser531->Gln His526-> Leu Leu511->Pro
Ш.		inhA_G16		Leu511->Pro; His526->Pro Asp516->Gly; Gln513->Gly Ser531->Leu
Г.			ahpC_A6 ahpC_A10 ahpC_A9	Ser531->Trp; Ser512->Arg Ser512->Trp; Ser513 ->Gly Gln513->Gly; Gln513->Leu
Ж.	Ser315->Thr			Ser531->Gln Asp516->Gly Ser531->Leu

и *katG не-315*, сопряженных с формированием высокого уровня устойчивости к изониазиду. При исследовании 702 резистентных к рифампицину изолятов МБТ, проведенном в Пакистане, однонуклеотидные замены в гене *rpoB* обнаружены в 89,3%, замены в двух локусах – в 7,25%, в трех – в 0,8% случаев [4].

При дальнейшем исследовании нами выявлено 14/310 образцов (4,5%) ДНК *M. tuberculosis*, имеющих множественные мутации в разных генах *katG, inhA, ahpC, rpoB*. (табл. 3).

У 14 пациентов, из мокроты которых выделены *M. tuberculosis* с множественными мутациями в генах *katG, inhA, ahpC* и *rpoB*, в большинстве случаев (11 (78,6%)) была диагностирована инфильтративная форма туберкулеза, у 3 (21,4%) пациентов установлен диссеминированный туберкулез легких. Деструктивные изменения в легочной ткани зарегистрированы у 10 (71,4%), бактериовыделение – у 9 (64,3%) человек.

У 8/14 (57,2%) пациентов наблюдались тяжелые формы туберкулеза с наличием множественных деструкций и осложнений. У этих пациентов в процессе химиотерапии были эпизоды повторного лечения со сменой режимов химиотерапии, а также повторные курсы применения антибиотиков широкого спектра действия по поводу обострения сопутствующей патологии, у 4 было наличие семейного туберкулезного контакта. Эти факторы могли послужить селекции МБТ с мутациями в соответствующих генах.

Заключение

Среди больных туберкулезом легких, проживающих на территории Саратовской области, выявлена группа пациентов, инфицированных *M. tuberculosis* с множественными мутациями в генах *katG, inhA, ahpC* в сочетании с множественными мутациями в гене *rpoB* (общее количество мутаций более 4), и имеющих в большинстве случаев (71,4%) деструктивные формы туберкулеза и бактериовыделение (64,3%). Такие пациенты представляют наибольшую эпидемическую опасность по распространению лекарственно-устойчивого туберкулеза, меры инфекционного контроля должны обеспечивать их надежную изоляцию от пациентов, у которых заболевание вызвано лекарственно-чувствительным возбудителем.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласаянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №1. – С. 54-60.
2. Liu L. Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Qi., Zhang X. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China // Emerging Microbes & Infections. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 1-10.
3. Mitchinson D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis // Inf. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – № 2. – P. 10-15.
4. Qadir M., Tahseen S., McHugh T.D., Hussain A., Masood F., Ahmed N., Faryal Profiling and identification of novel rpoB mutations in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Pakistan // J. Infect Chemother. – 2021. – Vol. 27, № 11. – P. 1578-1583.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: https://iris.who.int/handle/10665/365308 [Accessed Okt 01, 2024].
6. Wilson T.M., de Lisle G.W., Collins D.M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis* // Molecular Microbiology. – 1995. – Vol. 156, № 6. – P. 1009-1015.
7. Woodmann M., Hatusler I.L., Grandjean L. Tuberculosis Genetic Epidemiology: A Latin American Perspective // Genes. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 53. https://doi.org/10.3390/genes10010053
8. Zhang Q., An X., Liu H., Wang S., Xiao T., Liu H. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective // Front Chem. – 2019. – № 7. – P. 819.

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasayants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54-60. (In Russ.)
2. Liu L. Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Qi., Zhang X. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. *Emerging Microbes and Infections*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 1-10.
3. Mitchinson D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. *Inf. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998, no. 2, pp. 10-15.
4. Qadir M., Tahseen S., McHugh T.D., Hussain A., Masood F., Ahmed N., Faryal Profiling and identification of novel rpoB mutations in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Pakistan. *J. Infect. Chemother.*, 2021, vol. 27, no. 11, pp. 1578-1583.
5. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: https://iris.who.int/handle/10665/365308 Accessed October 01, 2024
6. Wilson T.M., de Lisle G.W., Collins D.M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Molecular Microbiology*, 1995, vol. 156, no. 6, pp. 1009-1015.
7. Woodmann M., Hatusler I.L., Grandjean L. Tuberculosis genetic epidemiology: a Latin American perspective. *Genes*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 53. https://doi.org/10.3390/genes10010053
8. Zhang Q., An X., Liu H., Wang S., Xiao T., Liu H. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin due to RNA Polymerase H451D/Y/R mutations from computational perspective. *Front. Chem.*, 2019, no. 7, pp. 819.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Тел. + 7 (845) 226-56-08

Салина Татьяна Юрьевна
Д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования
E-mail: SalinaTU@rambler.ru

Морозова Татьяна Ивановна
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии Института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования
E-mail: ti-morozova@yandex.ru

Поступила 28.02.2024

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012
Phone: + 7 (845) 226-56-08

Tatiana Yu. Salina
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology Department, Institute of Higher Professional Training and Further Professional Education
Email: SalinaTU@rambler.ru

Tatyana I. Morozova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology Department, Institute of Higher Professional Training and Further Professional Education
Email: ti-morozova@yandex.ru

Submitted as of 28.02.2024

© М.П. КОРЧАГИН, М.А. ПРОКОПОВИЧ, 2024

УДК 616-002.5:616-089:616.6
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-79-83

Место хирургических операций в диагностике туберкулеза мочеполовой системы

М.П. КОРЧАГИН[1,2], М.А. ПРОКОПОВИЧ[1]

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

[2] **ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, РФ**

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить место хирургических операций в диагностике туберкулеза мочеполовой системы (МПТ).

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы протоколы операций и истории болезни 174 пациентов внелегочного отделения Клиники № 2 «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», прооперированных в период с 2018 по 2021 гг. Из них у 112 пациентов было подозрение на наличие МПТ.

Результаты. Установлено, что диагноз МПТ после лечебно-диагностической операции был подтвержден у 47/112 (42,0%) человек. Тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) продемонстрировал низкую чувствительность в отношении МПТ. Лишь 5/36 (13,9%) пациентов с изолированной формой МПТ имели положительный результат теста. ПЦР мочи на ДНК МБТ у всех 47 пациентов была отрицательной. Такие признаки, как ВИЧ-инфекция, стойкая и интермиттирующая эритроцитурия, статистически значимо коррелировали с диагнозом МПТ (p <0,05).

Выводы. МПТ остается сложно диагностируемой формой внелегочного туберкулеза. Лечебно-диагностические операции с патоморфологической верификацией при подозрении на МПТ часто являются единственным методом диагностики.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, урология, туберкулез, лечебно-диагностические операции, диагностика.

Для цитирования: Корчагин М.П., Прокопович М.А. Место хирургических операций в диагностике туберкулеза мочеполовой системы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 79–83. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-79-83

The Place of Surgery in the Diagnosis of Genitourinary Tuberculosis

M.P. KORCHAGIN[1,2], M.A. PROKOPOVICH[1]

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

[2] **The Russian University of Medicine, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia**

ABSTRACT

The objective: to determine the place of surgery in the diagnosis of genitourinary tuberculosis (GUTB)

Subjects and Methods. We retrospectively analyzed the surgical protocols and medical records of 174 patients who underwent surgery in Extrapulmonary Department of Clinic no. 2, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health from 2018 to 2021. Of them 112 patients were suspected of having genitourinary tuberculosis.

Results. It was found that after diagnostic and treatment surgery, genitourinary tuberculosis was confirmed in 47/112 (42.0%) people. The test with tuberculous recombinant allergen (TRA) demonstrated low sensitivity for genitourinary tuberculosis. Only 5/36 (13.9%) patients with isolated genitourinary tuberculosis responded positively to this test. The result of urine PCR test for *M. tuberculosis* was negative in all 47 patients. Signs such as HIV infection, persistent and intermittent erythrocyturia, statistically significantly correlated with the diagnosis of genitourinary tuberculosis (p <0.05).

Conclusions. Genitourinary tuberculosis remains a difficult form of extrapulmonary tuberculosis to diagnose. Treatment and diagnostic surgery with pathomorphological verification of suspected genitourinary tuberculosis are often the only diagnostic method.

Key words: genitourinary tuberculosis, urology, tuberculosis, treatment and diagnostic surgery, diagnostics.

For citation: Korchagin M.P., Prokopovich M.A. The place of surgery in the diagnosis of genitourinary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 79–83. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-79-83

Для корреспонденции:
Корчагин Михаил Павлович
E-mail: mihailsun@mail.ru

Correspondence:
Mikhail P. Korchagin
Email: mihailsun@mail.ru

Введение

В 2000-2020 гг. в г. Москве и Российской Федерации показатели внелегочного туберкулеза (ВЛТ), такие как заболеваемость, распространенность и смертность имеют тенденцию к снижению. В структуре впервые выявленного ВЛТ в г. Москве лидируют костно-суставной, урогенитальный и нейротуберкулез. В 2020 г. среди постоянного населения г. Москвы был зарегистрирован только 31 случай впервые выявленного изолированного ВЛТ, из которых 7 (23%) имели мочеполовую локализацию [1]. Мочеполовой туберкулез (МПТ) часто сопровождается осложнениями. Своевременная диагностика МПТ и начало противотуберкулезной терапии предотвращают необратимые повреждения органов, улучшают прогноз заболевания, уменьшают затраты системы здравоохранения и социального обеспечения, связанные с частой госпитализаций и утратой трудоспособности [4].

Цель исследования

Определить место хирургических операций в диагностике туберкулеза мочеполовой системы.

Материалы и методы

Ретроспективно сплошным методом проанализированы протоколы операций и истории болезней пациентов внелегочного отделения Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» с 2018 по 2021 гг. Всего в исследование включено 174 пациента. Пациенты соответствовали следующим критериям: лечение в стационаре в период 2018-2021 гг.; возраст ⩾ 18 лет; проведенные операции по поводу МПТ или подозрения на МПТ; наличие косвенных признаков МПТ, а именно факторов высокой вероятности (ФВВ), таких как контакт с туберкулезной инфекцией; наличие туберкулеза любой локализации или перенесенного ранее туберкулеза; хронические инфекции урогенитального тракта, склонные к рецидивам, резистентные к стандартной антибактериальной терапии; прогрессирующее уменьшение емкости мочевого пузыря; стерильная пиурия; пиоспермия, гемоспермия; наличие свищей в поясничной области, в промежности, в мошонке. Дополнительные предикторы МПТ, которые не отнесены в клинических рекомендациях к ФВВ, но оценивались у пациентов, включали наличие стойкой и интермиттирующей эритроцитурии и ВИЧ-инфекцию (по данным иммуноферментного анализа, иммунного блотинга, количественной ПЦР (РНК-ПЦР), вирусной нагрузки в плазме, уровню CD4 лимфоцитов). Критериями невключения в исследование послужило проведение операций не по поводу МПТ.

Всем пациентам перед оперативным вмешательством проводили исследования мочи и мокроты: люминесцентная микроскопия на КУМ, ПЦР-диагностика на ДНК МБТ, посевы на МБТ в системе Bactec MGIT 960 и на плотных средах. Проводились кожные тесты с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Показаниями для проведения лечебно-диагностических операций явились: атрофические изменения органов мочеполовой сферы, повлекшие нарушение пассажа мочи; риск развития инфекции верхних мочевых путей; инфекционные процессы с гнойным поражением и формированием абсцессов и свищей; новообразования неясного или неопределенного генеза. Все удаленные ткани и органы направлялись на морфологическое и молекулярно-генетическое исследования. Фрагменты резецированных тканей после фиксации в 10% нейтральном формалине подвергали стандартной проводке в спиртах и заливке в парафин. При приготовлении препаратов использовали окраски: гематоксилин и эозин, карболовый фуксин по Цилю-Нильсену, аурамин-родамин (для люминесцентной микроскопии), микроскопия осуществлялась при увеличении 400.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS statistics 28.0.1.0., Microsoft Excel, производился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

Из 174 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 141 (81,0%), женщин – 33 (19,0%). Структура распределения пациентов по возрасту: до 30 лет – 28 (16%) человек, от 30 до 60 лет – 132 (76%), от 60 лет и старше – 14 (8%) человек. Наиболее широко была представлена возрастная группа от 30 до 60 лет – лица трудоспособного возраста. Частота ВИЧ-инфекции составила 17,2% (30/174) пациентов. Из них 8 (26,7%) имели подозрение на МПТ до операции.

Всего были выполнены лечебно-диагностические операции у 112 пациентов с подозрением на МПТ, благодаря которым диагноз МПТ был подтвержден у 47 (42,0%). Среди них изолированный МПТ был у 36, а у 11 пациентов МПТ присутствовал в составе полиорганного туберкулеза. Диагноз МПТ был снят у 65/112 (58,0%) пациентов. Из 112 па-

Таблица 1. **Операции при подозрении на МПТ**

Table 1. **Surgeries in case of suspected genitourinary tuberculosis**

Имели подозрение на МПТ до операции, *n*=112 (100,0%)			
Диагностировали МПТ в результате операции, *n*=47 (42,0%)		Снят диагноз МПТ в результате операции, *n*=65 (58,0%)	
МПТ в составе полиорганного туберкулеза, *n*=11 (9,8%)	Имели изолированный МПТ, *n*=36 (32,2%)	Изолированный туберкулез легких, *n*=13 (11,6%)	Туберкулеза нет, *n*=52 (46,4%)

циентов, которым были проведены лечебно-диагностические операции, туберкулез легких имелся лишь у 13 (11,6%) человек. Оперированным по поводу подтвержденного до операции МПТ (62 чел.) было выполнено: 15 (24,2%) эпидидимэктомий; 13 (21,0%) орхэктомий; 9 (14,5%) нефроуретерэктомий; 8 (12,9%) ТУР простаты; 6 (9,7%) аденомэктомий; 6 (9,7%) ТУР мочевого пузыря; 3 (4,8%) резекции почек; 2 (3,2%) субтотальных резекции мочевого пузыря.

После проведенных лечебно-диагностических операций с последующим патоморфологическим исследованием 52/112 (46,4%) пациентам диагноз туберкулез был снят (табл. 1).

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (*n*=8) после проведения лечебно-диагностической операции МПТ был диагностирован у 7 (87,5%) человек: 5 случаев изолированного МПТ и 2 случая МПТ в составе полиорганного туберкулеза.

В структуре 112 лечебно-диагностических операций присутствовали следующие: эпидидимэктомия – 23 (20,5%); орхэктомия – 19 (17,0%); нефроуретерэктомия – 20 (17,9%) и трансуретральная резекция простаты – 20 (17,9%); аденомэктомия – 12 (10,7%); трансуретральная резекция мочевого пузыря – 10 (8,9%); резекция почек – 6 (5,4%); субтотальная резекция мочевого пузыря – 2 (1,8%).

В структуре патоморфологических диагнозов у 47 пациентов с подтвержденным МПТ самой частой нозологией был туберкулезный эпидидимит – 14 (30%), а самой редкой – туберкулез мочевого пузыря 3 (6%) случая. Число больных с морфологическим подтверждением туберкулезного орхоэпидидимита составило 12/47 (26%), кавернозного/поликавернозного туберкулеза почек – 12 (26%), уретерита – 10/47 (21%), туберкулезного простатита – 8 (17,0%), иное – 5 (10%) случаев.

При окраске гематоксилином и эозином в гистологических образцах у 47 пациентов с подтвержденным диагнозом МПТ наблюдалась картина классического гранулематозного воспаления. Фокусы казеозного некроза различного размера и формы – от ровно округлой до неправильной. По периферии очагов некроза определялся клеточный вал, представленный эпителиоидными клетками и лимфоцитами. В зависимости от наличия ВИЧ-инфекции выраженность гранулематозной реакции коррелировала с объемом некроза и количеством клеток, формирующих гранулемы – скудный клеточный вал, немногочисленные эпителиоидные клетки с единичными лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами, а также с редким формированием клеток Лангханса небольших размеров. При окраске карболовым фуксином по Цилю-Нильсену в патологических очагах находили единичные внеклеточно расположенные кислотоустойчивые бактерии палочковидной формы. Бактерии встречались менее чем в 5 полях зрения общим числом не более 500. Во всех резецированных материалах была обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis*.

В резецированных материалах 65 пациентов с неподтвержденным диагнозом МПТ чаще диагностировали злокачественные новообразования в виде светлоклеточного рака почки с инвазией в сосуды, некрозом, а также с фокусами фиброзированных и гиалинизированных тканей с очагами диффузно расположенной воспалительной лимфоидной реакции – 13 (20,0%), с фокусами ацинарной аденокарциномы предстательной железы – 4 (6,1%) случая, переходноклеточный рак мочевого пузыря – у 7 (10,8%) пациентов, а также гистологическая картина доброкачественной гиперплазии предстательной железы – у 19 (29,2%), хронического цистит – у 10 (15,4%), мочекаменной болезни – у 5 (7,7%), нетуберкулезного пиелонефрита – у 7 (10,8%) больных.

Всем 112 пациентам, направленных на операцию с подозрением на МПТ, проводился кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Он показал низкую чувствительность у пациентов с МПТ – лишь 5 (13,9%) пациентов из 36 с изолированной формой МПТ имели положительный результат. Средний размер папулы пробы с АТР составил 9 мм. Среди 11 пациентов, которым в результате операции диагностировали МПТ в составе полиорганного туберкулеза, положительных тестов с АТР было 9 (81,8%). Среди пациентов с изолированным туберкулезом легких таких было 12/13 (92,3%) (табл. 2). Шевченко С.Ю. с соавт. [3] в своей работе также получили подтверждение низ-

Таблица 2. **Результаты тестов с АТР у пациентов с подозрением на МПТ**

Table 2. **Results of TRA test in the patients with suspected genitourinary tuberculosis**

Имели подозрение на МПТ до операции, (*n*=112)			
Диагностировали МПТ в результате операции, *n*=47 (41,9%)		Снят диагноз МПТ в результате операции, *n*=65 (58,1%)	
МПТ в составе полиорганного туберкулеза, *n*=11 (23,4%)	Изолированный МПТ, *n*=36 (76,6%)	Изолированный туберкулез легких, *n*=13 (20,0%)	Туберкулеза нет, *n*=52 (80,0%)
Положительный тест с АТР, абс. (%)			
9 (81,8%)	5 (13,9%)	12 (92,3%)	0

кой информативности теста с АТР при МПТ. Все пациенты с ВИЧ-положительным статусом имели отрицательные результаты теста с АТР, что связано с низким содержанием CD4 Т-лимфоцитов.

Поскольку МПТ, как правило, не сопровождается бактериовыделением с мочой, методы люминесцентной микроскопии, ПЦР и посева мочи демонстрируют низкую диагностическую эффективность, поэтому хирургический метод показан для таких пациентов в качестве диагностического у пациентов без бактериовыделения.

Далее у пациентов с подозрением на МПТ была установлена корреляция между выявлением МПТ и наличием ФВВ, таких как активный туберкулез других локализаций или ранее перенесенный туберкулез (ОШ=1,134 (95% ДИ 1,047-1,647); пиоспермия, гемоспермия (ОШ=1,576 (95% ДИ 1,451-1,848)); поясничные, промежностные и мошоночные свищи (ОШ=1,576 (95% ДИ 1,451-1,848), p <0,05. В то же время такие ФВВ, как прогрессирующее снижение емкости мочевого пузыря, стерильная пиурия не показали статистически значимого увеличения выявления МПТ в нашем исследовании (p> 0,05), также как наличие контакта с больными туберкулезом и хронические, часто рецидивирующие инфекции урологического тракта.

Среди дополнительных предикторов МПТ, оцененных нами, ВИЧ-инфекция (ОШ=1,832 (95% ДИ 1,473-2,029)) и стойкая и интермиттирующая эритроцитурия (ОШ=1,197 (95% ДИ 1,102-1,413)) продемонстрировали статистически значимую корреляцию с наличием МПТ (p <0,05).

Выводы

Наличие активного или перенесенного туберкулеза легких, пиоспермия, гемоспермия, свищи различной локализации, а также стойкая и интермиттирующая эритроцитурия и наличие ВИЧ-инфекции являются факторами риска мочеполового туберкулеза.

Лишь у 13,9% (5/36) пациентов с изолированной формой МПТ иммунологические тесты (тест с АТР) показали положительный результат.

Лечебно-диагностические операции с патоморфологической и молекулярно-генетической верификацией остаются наиболее эффективным методом диагностики при подозрении на МПТ.

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. (ред.) Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.). Москва: Спутник, 2021.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез мочеполовых органов», 2016. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_355/ [Дата обращения 01.12.2024]
3. Шевченко С.Ю., Кульчавеня Е.В. Информативность пробы с диаскинтестом в скрининге мочеполового туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 49-51.
4. Mantica G., Ambrosini F., Riccardi N., Vecchio E., Rigatti L., De Rose A.F., Van der Merwe A., Terrone C., Bartoletti R., Bonkat G. Genitourinary Tuberculosis: A Comprehensive Review of a Neglected Manifestation in Low-Endemic Countries // Antibiotic (Basels). – 2021. – Vol. 10, № 11. – P.1399. https://doi.org/10.3390/antibiotics10111399

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M. (eds.) *Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve v period pandemii COVID-19 (2020 g.).* [Tuberculosis control activities in Moscow during the pandemic of COVID-19 (2020)]. Moscow, Sputnik Publ., 2021.
2. *Klinicheskiye rekomendatsii Tuberkulez mochepolovykh organov.* [Clinical guidelines on genitourinary tuberculosis]. 2016, Available: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_355/ Accessed December 01, 2024.
3. Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V. Informativeness of Diaskintest in the screening of urogenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 8, pp. 49-51. (In Russ.)
4. Mantica G., Ambrosini F., Riccardi N., Vecchio E., Rigatti L., De Rose A.F., Van der Merwe A., Terrone C., Bartoletti R., Bonkat G. Genitourinary tuberculosis: a comprehensive review of a neglected manifestation in low-endemic countries. *Antibiotic (Basels)*, 2021, vol. 10, no. 11, pp.1399. https://doi.org/10.3390/antibiotics10111399

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

Корчагин Михаил Павлович
Ассистент, врач-ординатор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ
E-mail: mihailsun@mail.ru

Прокопович Максим Александрович
К. м. н., заведующий туберкулезным внелегочным отделением
E-mail: maximprokopovich@gmail.com

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

Mikhail P. Korchagin
Assistant, Resident Physician of the Russian University of Medicine, Russian Ministry of Health
Email: mihailsun@mail.ru

Maksim A. Prokopovich
Candidate of Medical Sciences, Head of Extrapulmonary Tuberculosis Department
Email: maximprokopovich@gmail.com

Поступила 29.05.2024

Submitted as of 29.05.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 103, № 1, 2025

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-002.5:613.98
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-84-89

Рецидив туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого возраста. Трудности диагностики

Н.Г. ЕРШОВА[1], Т.А. НАУМОВА[2], Г.М. КУКЛИНА[2], О.В. ЛОВАЧЕВА[2]

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

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

РЕЗЮМЕ

Представлены сложности, возникающие при дифференциальной диагностике рецидива туберкулеза ВГЛУ у пожилых пациентов, описаны поражения бронхов при этой патологии и возможности их лечения.

Ключевые слова: аденогенный туберкулез, туберкулез ВГЛУ, рецидив туберкулеза у пожилых людей, лечение туберкулеза бронхов.

Для цитирования: Ершова Н.Г., Наумова Т.А., Куклина Г.М., Ловачева О.В. Рецидив туберкулеза ВГЛУ у лиц пожилого возраста. Трудности диагностики // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 84–89. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-84-89

Recurrent Tuberculosis of Intrathoracic Lymph Nodes in the Elderly. Difficulties of Diagnosis

N.G. ERSHOVA[1], T.A. NAUMOVA[2], G.M. KUKLINA[2], O.V. LOVACHEVA[2]

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

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

ABSTRACT

The article presents problems that arise during differential diagnosis of recurrent tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in the elderly, it describes bronchial tuberculous lesions and treatment opportunities.

Key words: adenogenic tuberculosis, tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, recurrent tuberculosis in the elderly, treatment of bronchial tuberculosis.

For citation: Ershova N.G., Naumova T.A., Kuklina G.M., Lovacheva O.V. Recurrent tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in the elderly. Difficulties of diagnosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 84–89. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-84-89

Для корреспонденции:
Ершова Наталья Германовна
E-mail: natalygerman@mail.ru

Correspondence:
Natalya G. Ershova
Email: natalygerman@mail.ru

Введение

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), развивающийся у пожилых людей, в основном является поздним рецидивом бронхоаденита – первичного туберкулеза ВГЛУ, возникшего в результате первичного заражения МБТ в детском возрасте и излеченного, иногда в результате самоизлечения [6, 10]. В литературе для обозначения позднего рецидива туберкулеза ВГЛУ встречается термин аденогенный туберкулез [9]. Заболевание наиболее часто встречается у лиц в возрасте 65 лет и старше, как правило, развивается уже на фоне тяжелых хронических заболеваний – 89,2% случаев, особенно при продолжительном приеме иммуносупрессивных препаратов [9]. Согласно статистическим данным, смертность от туберкулеза у лиц старше 65 лет составляет 6,3 случая на 100 тыс. контингента, в то время как у пациентов 18-24 лет этот показатель равен 1,3 [4].

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения, пожилой возраст – это 60-74 года, старческий – 75-90 лет, долгожители – 90 лет и старше. Частота туберкулеза среди лиц пожилого и старческого возраста в структуре возрастной заболеваемости в России достигает приблизительно 20% [8]. Изучение туберкулеза в этих возрастных группах актуально из-за частой несвоевременной диагностики, в ос-

новном связанной в нашей стране с нарушением установленных сроков флюорографического обследования. Взрослым с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а также лицам, получающим кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапии, согласно Приказу Минздрава РФ от 21.03.2017 N 124Н [3] положено ежегодное рентгенографическое обследование. При этом, как показало исследование, проведенное в Красноярском крае в 2020-2021 гг., регулярное ежегодное рентгенологическое обследование проходят только 31,7% людей старше 60 лет [2]. Поэтому основным методом выявления туберкулеза в этой возрастной группе является обращение пациентов за медицинской помощью в общую лечебную сеть (ОЛС) уже с выраженными симптомами (68,8%), при этом у 59,4% пациентов с момента появления первых симптомов до выявления туберкулеза проходит более 2 месяцев [9]. Особенностями клинического проявления туберкулеза у пожилых пациентов является схожесть с гериатрическими синдромами, прежде всего – со старческой астенией. Также симптомы туберкулеза могут быть ошибочно расценены как проявления имеющихся у пациента хронических заболеваний. У некоторых пациентов с туберкулезом ВГЛУ имеется олигосимптоматика, у других – туберкулез усугубляется наличием осложнений в виде ателектазов и цирроза в легком. При рецидиве туберкулеза ВГЛУ в пожилом возрасте частым случаем является поражение трахеи и бронхов (свищи, язвы, рубцовая деформация и стенозы), часто диагностируется лимфобронхиальная диссеминация с локализацией очагов преимущественно в средних и нижних отделах легких [6, 9]. Своеобразие клинического течения аденогенного туберкулеза, особенно в сочетании с нижнедолевыми процессами в легких, часто приводит к диагностическим ошибкам и длительному лечению в непрофильных стационарах. Этому способствуют ошибочные убеждения, что кальцинаты в лимфатических узлах являются показателями полного заживления туберкулезного процесса, и мнение, что увеличение ВГЛУ характерно исключительно для первичного туберкулеза у детей и подростков [5].

Установлено, что у лиц с туберкулезом ВГЛУ в возрасте 60 лет и старше среди сопутствующих заболеваний наблюдаются: в основном – хроническое легочное сердце (33,3%); хронические неспецифические заболевания легких (13,0%); ишемическая болезнь сердца/артериальная гипертония (14,8%). При этом у лиц пожилого возраста даже без тяжелой сопутствующей патологии и внимательно относящихся к своему здоровью возникают проблемы по своевременной диагностике туберкулеза ВГЛУ. При этом мы отмечаем увеличение числа больных с аденогенным туберкулезом, направленных для диагностики и лечения в федеральные учреждения фтизиатрического профиля. Приводим одно из наших клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ч. 73 лет, пенсионерка, не работает. В начале мая 2024 г. обратилась к пульмонологу по месту жительства с жалобами на сухой кашель преимущественно по утрам. По результатам обследования, проведенного амбулаторно, был установлен диагноз острый обструктивный бронхит, ДН 0. Хроническая обструктивная болезнь легких? Назначено амбулаторное лечение антибактериальными и симптоматическими средствами, проведенный курс лечения эффекта не дал, кашель сохранялся. После отдыха в Турции состояние пациентки ухудшилось: усилился кашель, наблюдалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр в течение дня. В начале июня 2024 г. с вышеуказанными жалобами обратилась к участковому терапевту, была направлена на компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), патологии не выявлено. Проводилось лечение бронхита по назначению участкового терапевта: ингаляции с будесонидом, ипратропием бромидом моногидратом и фенотеролом гидробромидом – со слабо положительным эффектом. Кашель сохранялся, периодически поднималась температура тела. Повторно обратилась к пульмонологу, 20.06.2024 г. установлен диагноз хроническая обструктивная болезнь легких вне обострения. На фоне приема назначенного препарата олодатерола с тиотропием кашель усилился, и пациентка самостоятельно прекратила его прием. Состояние постепенно продолжало ухудшаться за счет нарастания симптомов интоксикации, повышения температуры тела до фебрильных цифр, в связи с чем был проведен курс антибактериальной терапии азитромицином в дозе 500 мг в сутки в течение трех дней. Лечение не дало положительного результата, 27.06.2024 г. у пациентки произошел эпизод кровохарканья, она самостоятельно обратилась в приемное отделение областной клинической больницы и была госпитализирована в терапевтическое отделение. При проведении бронхоскопии – в просвете правого главного бронха (ПГБ) обнаружено объемное бугристое образование, покрытое фибрином и некротическими массами. По данным гистологического исследования биоптата онкологический процесс в бронхах был исключен. По данным КТ ОГК (рис. 1 а, б) выявлен диссеминированный процесс с распространением в основном в средней доле правого легкого и нижних долях обоих легких, деструктивных изменений нет. Отмечена неровность внутренней поверхности стенок нижних отделов трахеи, передних стенок правого главного бронха (ПГБ), сужение ПГБ за счет мягкотканных «разрастаний» и сдавления

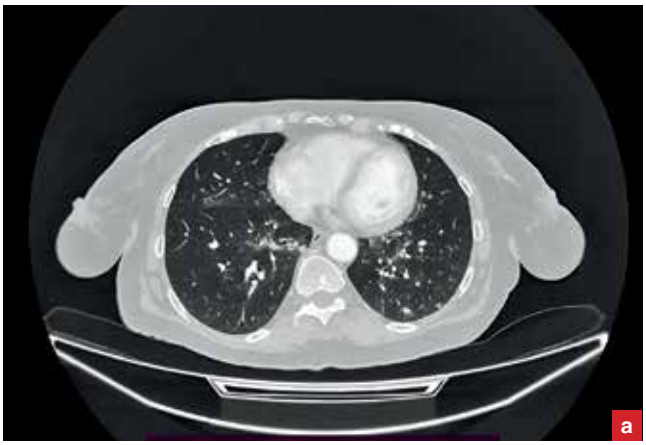


***Рис.** 1 Пациентка Ч. а – скан КТ ОГК; б – реконструкция КТ ОГК. Описание в тексте*

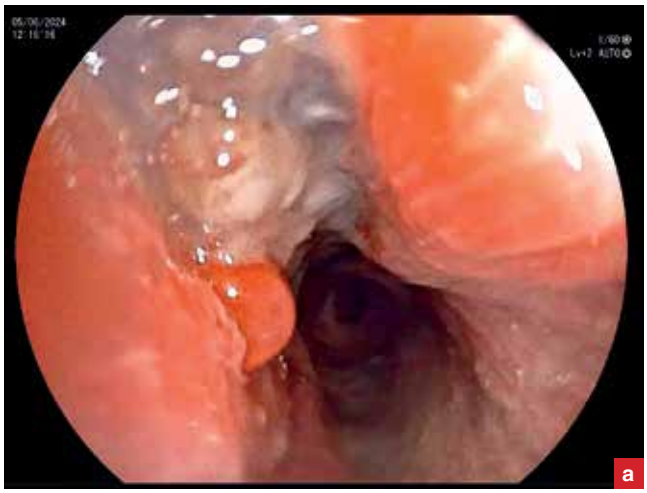
***Fig.** 1 Patient Ch. a) Chest CT scans. b) Chest reconstruction. Described in the text*

прилежащими внутригрудными лимфатическими узлами (ВГЛУ). Во ВГЛУ визуализировались мелкие кальцинаты. В полости перикарда имелось незначительное количество жидкости.

После неэффективного курса антибактериальной терапии в течение 10 дней в условиях стационара пациентка 24.07.2024 г. была направлена на консультацию к фтизиатру в амбулаторно-консультативное отделение НМИЦ ФПИ. При тщательном сборе анамнеза выяснилось, что она ранее проходила обследование у фтизиатра. Согласно представленной медицинской документации, изменения в легких были выявлены при плановом рентгенологическом обследовании в 2019 г. Проведено обследование в МНИОИ им П.А. Герцена – данных за онкологический процесс не получено. Обследована у фтизиатра по месту жительства: учитывая отсутствие КУМ (кислотоустойчивых микобактерий) и ДНК *M. tuberculosis* в анализе мокроты и отрицательный результат теста QuantiFERON.TB.GOLD, туберкулез легких был исключен, рекомендовано наблюдение в динамике.

В амбулаторно-консультативном отделении НМИЦ ФПИ проведено комплексное обследование пациентки. Выполнены иммунологические пробы на туберкулез: T-SPOT.TB дал сомнительный результат, реакция на пробу с АТР оказалась отрицательной.

При эндоскопическом исследовании трахеи и бронхов выявлены изменения, характерные для инфильтративного туберкулеза трахеи, инфильтративно-язвенного туберкулеза правого главного бронха с рубцовыми изменениями и грануляционными разрастаниями (рис. 2).



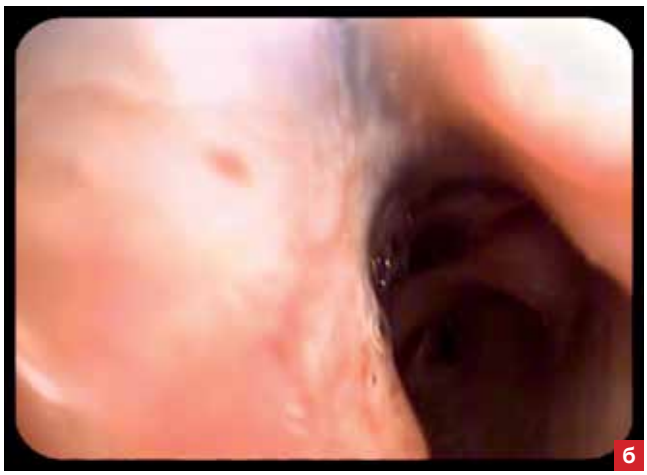


***Рис. 2.** Пациентка Ч. а – туберкулез правого главного бронха с протяженным язвенным дефектом с грануляционными разрастаниями; б – этот же бронх после излечения туберкулеза и эпителизации язвенного дефекта*

***Fig. 2.** Patient Ch. a) tuberculosis of the right main bronchus with an extended ulcerative defect with granulation growths b) the same bronchus after cure of tuberculosis and epithelization of the ulcerative defect*

Рис. 3. *Пациентка Ч. Множественные пигментированные плоские и втянутые рубцы «синие пятна» – косвенные признаки ранее (часто в детстве) перенесенного туберкулеза ВГЛУ*

Fig. 3. *Patient Ch. Multiple pigmented flat and retracted scars "blue spots" are indirect signs of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in the past (often in childhood)*

На границе трахеи и правого главного бронха имеется крупный окрашенный втянутый рубец (синее пятно), рядом с ним множественные грануляции с яркой слизистой. Такие же грануляции имеются на бифуркации трахеи и прилежат к лимфатическим узлам бифуркационной группы. Инфильтративно-язвенные изменения распространяются от нижней трети трахеи, по ПГБ – в правый верхне-долевой бронх (ПВДБ). ПВДБ деформирован, В3 сужен до 2 степени, с выраженной пигментацией, такие же втянутые и плоские «синие пятна», рубцовые посттуберкулезные изменения значительной давности имеются на уровне сегментарных и субсегментарных бронхов обоих легких (рис. 3), что свидетельствует о ранее перенесенном туберкулезе бронхов (в детском возрасте) и заживших бронхонодулярных свищах.

Так как слизистая вокруг пигментированных рубцов гиперемирована и инфильтрирована, в бронхах имеются инфильтраты и язвенные дефекты, а также грануляции, то эндоскопическая картина соответствует активному туберкулезу трахеи и бронхов на фоне старых посттуберкулезных изменений. То есть имеет место рецидив туберкулеза ВГЛУ и выраженные посттуберкулезные изменения в бронхах. Были выполнены эндобронхиальные биопсии. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) обнаружены единичные копии ДНК *M. tuberculosis*, методом люминесцентной микроскопии КУМ не выявлены. Гистологически в биоптате стенки бронха выявлен фокус лимфо-лейкоцитарной инфильтрации, единичные формирующиеся гранулемы, что характерно для туберкулезного процесса.

Комплексное исследования ФВД: нарушений вентиляционной функции легких не выявлено (ЖЕЛ – 115%, ОФВ1 – 108%, индекс Тиффно – 72%, бронхиальная проходимость в крупных бронхах 85%). Проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) отрицательная, что позволило снять диагноз ХОБЛ.

Учитывая результаты клинико-лабораторного, иммунологического, рентгенологического, инструментального обследования, установлен диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и обсеменения, инфильтративно-язвенный туберкулез нижней трети трахеи, ПГБ, ПВДБ. Деформация ПВДБ, стеноз В3 справа 2 степени. МБТ (-) 1 ГДН. Диагноз верифицирован обнаружением в жБАЛ ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР и гистологическим исследованием биоптата бронха (гранулематозный процесс). Пациентка госпитализирована в НМИЦ ФПИ, проведена интенсивная фаза химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза по схеме: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и курс лечебных бронхоскопий, чтобы ускорить процесс излечения и избежать формирования стеноза трахеи и правого главного бронха. Во время лечебных бронхоскопий проводилось введение с помощью инъектора перибронхиально (за пределы стенки трахеи и бронхов) в зоне инфильтратов и язв раствора капреомицина из 3-5 точек, за одну процедуру всего 1,0 г (суточная доза). Всего проведено 8 бронхоскопий с промежутком 1 раз в неделю до достижения заживления туберкулеза трахеи и бронхов (рис. 2).

В результате комплексного лечения достигнуто излечение инфильтративно-язвенного туберкулеза нижней трети трахеи. ПГБ, ПВДБ – без выраженных деформаций и стенозов, выявлена положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания и уплотнения очагов в легких. Пациентка выписана по месту жительства под наблюдение фтизиатра для завершения лечения туберкулеза по фазе продолжения.

Комментарий

Манифестация рецидива туберкулеза ВГЛУ у пациентки 73 лет началась с сухого кашля, который не купировался после терапии по поводу сначала ошибочно выставленного диагноза острого обструктивного бронхита, а позже – ХОБЛ. Пребывание на курорте с высокой инсоляцией ухудшило состояние – появились эпизоды повышения температуры в течение дня. При КТ ОГК патологии не выявлено, и продолжено лечение ХОБЛ. Состояние ухудшалось, к кашлю присоединились симптомы интоксикации и подъема температуры до фебрильных значений. Проведенный курс азитромицином в течение 3 дней эффекта не дал. Таким образом прошло два месяца, и лишь после эпизода кровохарканья пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение, где ей были выполнены бронхоскопия,

обнаружившая в правом главном бронхе объемное образование, и КТ ОГК, выявившее диссеминацию в легких. По данным бронхобиопсии был снят диагноз онкологического заболевания, и пациентка направлена во фтизиатрическое учреждение (через 3 месяца после появления кашля). К тому времени при КТ ОГК уже была диссеминация в легких, при бронхоскопии выявлены инфильтративно-язвенные изменения на стенках трахеи и бронхов, а также грануляции, характерные для бронхонодулярных свищей при туберкулезе ВГЛУ. Учитывая высокую вероятность формирования стенозов дыхательных путей, в том числе в трахее и правом главном бронхе, к общей химиотерапии туберкулеза был присоединен эндобронхиальный способ введения противотуберкулезных препаратов, что дало хороший результат.

Заключение

Аденогенный туберкулез представляет серьезную проблему фтизиатрии по обеспечению здоровья среди лиц пожилого и старческого возраста, учитывая достаточно высокую встречаемость и трудности диагностики. Важнейшим аспектом раннего выявления рецидива туберкулеза ВГЛУ остается регулярное прохождение флюорографического обследования, особенно при наличии кальцинатов в легких и ВГЛУ, жалоб на длительный кашель. При этом бронхоскопическое исследование является обязательным, так как уже при визуальном осмотре могут быть выявлены диагностически значимые изменения, которые подтверждаются материалами бронхобиопсий.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кольникова О.В., Гудова С.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=30224 [Дата обращения 23.11.2024].
2. Омельчук Д.Е., Большакова И.А., Дюрлюкова А.А. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у лиц 60 лет и старше // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 5. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=33003 [Дата обращения 23.11.2024].
3. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2017 г. n 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
4. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Асанов Р.Б., Мидленко О.В., Асанов Б.М., Анисимова С.В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 22-27. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27
5. Стаханов В.А., Каторгин Н.А., Цыганков Е.В. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого и старческого возраста // Лечебное дело. – 2008. – № 3. – С. 48-54.
6. Хоменко А. Г. (ред.) Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: Медицина, 1988. Гл. 3.
7. Чистякова Н. И. Клинические проявления и особенности течения аденогенного туберкулеза легких нижнедолевой локализации: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Чистякова Наталья Ивановна; [Место защиты: Государственное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН"]. – Москва, 2004.
8. Шиповалова М.А., Свистунова В.П., Малкова М. В. Туберкулез легких у лиц пожилого и старческого возраста на этапе стационарного ведения больных // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 19-22.
9. Шпрыков А.С., Сутягина Д.А., Долгова М.А. Туберкулез органов дыхания у лиц старше 70 лет: особенности течения и трудности диагностики // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 39-42. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42
10. Штейнер М. Л. Выявляемость и этиологическая принадлежность субэпителиальных пигментных пятен трахеобронхиального дерева, по данным бронхоскопии // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 52-55.

REFERENCES

1. Kolnikova O.V., Gudova S.V. Features of detecting bronch tuberculosis as a complication of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in an elderly patient. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2020, no. 5. (In Russ.) Available: http://science-education.ru/ru/article/view?id=30224 Accessed November 23, 2024
2. Omelchuk D.E., Bolshakova I.A., Dyurlyukova A.A. Specific course of respiratory tuberculosis in persons aged 60 years and older. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2023, no. 5. (In Russ.) Available: https://pih-rf.ru/sity-without-tubercules Accessed November 23, 2024
3. Edict no. 124n as of March 21, 2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
4. Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Asanov R.B., Midlenko O.V., Asanov B.M., Anisimova S.V. Specific course of tuberculosis in elderly and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 22-27. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27
5. Stakhanov V.A., Katorgin N.A., Tsygankov E.V. Tuberculosis of chest lymph nodes in elderly and senile people. *Lechebnoye Delo*, 2008, no. 3, pp. 48-54. (In Russ.)
6. Khomenko A.G. (eds.) *Tuberkulez organov dykhaniya: rukovodstvo dlya vrachey*. [Respiratory tuberculosis. Doctors' guidelines]. 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, Meditsina Publ., 1988.
7. Chistyakova N.I. *Klinicheskiye proyavleniya i osobennosti techeniya adenogennogo tuberkuleza legkikh nizhnedolevoy lokalizatsii. Diss. kand. med. nauk.* [Clinical manifestations and features of adenogenic pulmonary tuberculosis of the lower lobe. Cand. Diss.]. Moscow, 2004.
8. Shipovalova M.A., Svistunova V.P., Malkova M.V. Pulmonary tuberculosis in elderly and senile people managed in the out-patient settings. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Journal*, 2013, no. 2, pp. 19-22. (In Russ.)
9. Shprykov A.S., Sutyagina D.A., Dolgova M.A. Respiratory tuberculosis in those over 70 years of age: specific course of the disease and diagnostic difficulties. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 6, pp. 39-42. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-39-42
10. Shteyner M.L. The subepithelial pigment spots of tracheobronchial tree: detection rate and etiology according to bronchoscopy findings. *Almanac of Clinical Medicine*, 2014, no. 31, pp. 52-55. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел. +7 (495) 434-14-22

Ершова Наталья Германовна
К. м. н., доцент кафедры
фтизиатрии ИКМ
E-mail: natalygerman@mail.ru

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

Наумова Татьяна Александровна
Врач-эндоскопист
E-mail: tatyana.pasynkova22@yandex.ru

Куклина Галина Михайловна
К. м. н., врач-пульмонолог

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513
Phone: +7 (495) 434-14-22

Natalya G. Ershova
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology Department, Institute of Clinical Medicine
Email: natalygerman@mail.ru

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

Tatiana A. Naumova
Endoscopist
Email: tatyana.pasynkova22@yandex.ru

Galina M. Kuklina
Candidate of Medical Sciences, Pulmonologist

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

Поступила 07.12.2024

Submitted as of 07.12.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-002.5
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-90-93

Случай генерализованного туберкулеза с поражением легких и кожи

Л.Т. НИКОЛАЯН[1], Н.А. АВЕТИСЯН[2], Л.М. ЕГИАЗАРЯН[1]

[1] **ЗАО «Национальный центр пульмонологии» МЗ РА, г. Абовян, Республика Армения**

[2] **Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, г. Ереван, Республика Армения**

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай генерализованного туберкулеза с поражением легких и кожи у иммунокомпетентного пациента. Диагностика основана на обнаружении в мокроте и раневом отделяемом МБТ: методами бактериоскопии, молекулярно-генетическими и культуральными. Также установлено наличие в ДНК МБТ генов, характерных для лекарственной устойчивости к рифампицину. Проведено успешное лечение противотуберкулезными препаратами: Бедаквилин 400 мг, Циклосерин 750 мг, Линезолид 600 мг, Клофазимин 100 мг, Левофлоксацин 1000 мг. На 9-ом месяце лечения у пациента констатирован благоприятный исход лечения: прекращение бактериовыделения методом посева из мокроты и из раневой поверхности. Раны на коже тела и конечностей зарубцевались.

Ключевые слова: туберкулез, легкие, кожа, лекарственная устойчивость МБТ.

Для цитирования: Николаян Л.Т., Аветисян Н.А., Егиазарян Л.М. Случай генерализованного туберкулеза с поражением легких и кожи // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 90–93. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-90-93

A Clinical Case of Generalized Tuberculosis with Lung and Skin Lesions

L.T. NIKOLAYAN[1], N.A. AVETISYAN[2], L.M. EGIAZARYAN[1]

[1] **National Pulmonology Center, the Ministry of Health of the Republic Armenia, Abovyan, the Republic of Armenia**

[2] **Yerevan State University Named after Mkhitar Heratsi, Yerevan, the Republic of Armenia**

ABSTRACT

The article describes a clinical case of generalized tuberculosis with lung and skin lesion in an immunocompetent patient. It was diagnosed based on detection of *M. tuberculosis* in sputum and wound discharge by microscopy, molecular genetic tests and culture. Genes typical of rifampicin resistance were also found in *M. tuberculosis* DNA. The following anti-tuberculosis drugs had been used for treatment which was success: Bedaquiline 400 mg, Cycloserine 750 mg, Linezolid 600 mg, Clofazimine 100 mg, and Levofloxacin 1000 mg. In the 9th month of treatment, the patient demonstrated a favorable treatment outcome: conversion was confirmed by sputum and would discharge microscopy. The wounds on the skin of the body and extremities healed.

Key words: tuberculosis, lungs, skin, drug resistance of *M. tuberculosis*.

For citation: Nikolayan L.T., Avetisyan N.A., Egiazaryan L.M. A clinical case of generalized tuberculosis with lung and skin lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 1, pp. 90–93. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-90-93

Для корреспонденции:
Николаян Любовь Татуловна
E-mail: lnikolayan@mail.ru

Correspondence:
Lyubov T. Nikolayan
Email: lnikolayan@mail.ru

Введение

Туберкулез кожи встречается редко, даже в странах с высоким распространением эта локализация составляет менее 1-1,5% всех форм туберкулеза [2, 4, 7]. Туберкулез кожи – форма вторичного туберкулеза, и возникает он вследствие гематогенного распространения возбудителя у детей и взрослых с ослабленным иммунитетом [3, 5, 7]. Поражение кожи имеет разное проявление, одно из них – образование подкожного узла на конечностях. Затем кожа разрушается, образуя язву со свищевыми ходами [6, 7]. Достаточно часто эту патологию выявляют поздно, и она плохо поддается противотуберкулезной химиотерапии. Связано это с отсутствием строго специфичных симптомов поражения кожных покровов [5, 6]. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* на плотных и жидких средах остается «золотым стандартом» идентификации и определения их лекарственной чувствительности. Способствует диагностическому процессу выявление у пациента туберкулезного процесса других локализаций.

Клинический случай

Представляем клинический случай туберкулезного поражения кожи у пациента с инфильтративным туберкулезом легких.

Пациент А.П., мужского пола, 35 лет, поступил в Национальный центр пульмонологии МЗ РА (НЦП) 14.06.2021 г. Считает себя больным около месяца, впервые появились слабость и продуктивный кашель. Обратился в медицинское учреждение и был госпитализирован в стационар общего профиля. Получил противотуберкулезное лечение, которое оказалось неэффективным. Пациент обратился в поликлинику, где при рентгенографии органов грудной клетки (16.06.2021 г.) была обнаружена инфильтрация в верхней доли правого легкого; в мокроте методом микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). По результатам молекулярно-генетического исследования мокроты получена ДНК МБТ с наличием генов, характерных для лекарственной устойчивости к рифампицину. Пациент был направлен в НЦП с клиническим диагнозом: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в стадии распада и обсеменения.

Анамнез жизни: рос и развивался нормально. Курит до 15 сигарет в день. Сопутствующих заболеваний не указывает. Проживает с матерью. Контакт с больным туберкулезом отрицает. На момент поступления пациент жаловался на повышение температуры (до 38°С), отсутствие аппетита, общую слабость, потерю массы тела, боль и наличие ран в разных частях тела (над ключицами, в области левого колена, под левой лопаткой). Сознание пациента ясное, на вопросы отвечает адекватно. При осмотре кожных покровов были найдены раневые поверхности, особенно выраженные в области яремной вырезки (рис.1) и левой лопатки.

Кожа вокруг нагноившихся ран была темно-красного цвета с наличием язв, края раневых поверхностей неровные, пальпация болезненная. В левой подключичной области имеется послеоперационная рана, заживающая вторичным натяжением, следствие недавно проведенной биопсии. На коже спины были видны несколько келоидных рубцов, а также пятна светло-коричневого цвета. При осмотре нижних конечностей была выявлена рана в области левого колена (рис. 2), само колено было опухшим, кожа вокруг раны гиперемирована, края неровные, сухие, пальпация болезненна.

Со слов пациента первая язва появилась на коже левого колена год назад, потом такие же изъязвления появились и в других частях тела. Оперативное вмешательство по иссечению образования и последующее местное лечение (асептические повязки, различные мази) не привели к заживлению раны в подключичной области. Периферические отеки у пациента не наблюдались. Язык был обложен белым налетом. При аускультации легких выслушивались хрипы в правых верхних отделах, в остальных частях выслушивалось везикулярное дыхание. При аускультации сердца тоны сердца чистые, ритм несколько учащенный – 120 уд/мин. Стул нормальный, стабильный. Мочеиспускание самостоятельное, без-

Рис. 1. *Рана в области яремной вырезки пациента П.А. от 16.06.2021г. Кожа вокруг нагноившейся раны темно-красного цвета с наличием множественных мелких ран, напоминающих трофические язвы, края раневых поверхностей неровные*

Fig. 1. *Wound in the area of the jugular notch of Patient P.A. as of June 16, 2021. The skin around the festering wound is dark red with multiple small wounds resembling trophic ulcers, the edges of the wound surfaces are uneven*

Рис. 2. *Рана в области левого колена пациента П.А. от 16.06.2021 г. Колено опухшее, кожа вокруг раны гиперемированная, края неровные, сухие*

Fig. 2. *Wound in the area of the left knee of Patient P.A. as of June 16, 2021. The knee is swollen, the skin around the wound is hyperemic, the edges are uneven and dry*

болезненное. При рентгенографии грудной клетки от 14.06.2021 г. (рис. 3) выявлена инфильтрация верхней доли правого легкого с полостями деструкции разных диаметров. В верхней доле левого легкого видны единичные очаговые тени. Синусы свободны.

При электрокардиографии (14.06.2021 г.) отмечен синусовый ритм с ЧСС 118 в мин. Общий анализ крови (15.06.2021 г.): эритроциты 4.73×10^{12}/л, гемоглобин 124г/л, лейкоциты 7.82×10^{9}/л, тромбоциты 419×10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов 61мм/ч. Гепатит В, гепатит С, ВИЧ – не выявлены. Исследования мокроты: (10.06.2021 г.) бактериоскопически выявлены КУМ, методом GeneXpert выявлена ДНК МБТ с генами устойчивости к ри-

Рис. 3. *Рентгенограмма ОГК пациента П.А. от 14.06.2021 г. Инфильтрация в верхней доли правого легкого с деструктивными полостями разных диаметров. В верхней доле левого легкого видны единичные очаговые тени. Синусы свободны*

Fig. 3. *Chest X-ray of Patient P.A. as of June 14, 2021. Infiltration in the upper lobe of the right lung with cavities of different sizes. In the upper lobe of the left lung, single focal shadows are visible. The sinuses are not affected*

Рис. 4. *Рана в области яремной вырезки пациента П.А. от 02.08.2021г. Рана значительно уменьшилась в размерах. Кожа вокруг раны обыкновенной окраски, края раны ровные сухие*

Fig. 4. *Wound in the area of the jugular notch of Patient P.A. as of August 02, 2021. The wound significantly decreased. The skin around the wound is of normal color, the edges of the wound are smooth and dry*

фампицину, в дальнейшем получен рост МБТ из мокроты на жидких (MGIT 17.06.2021 г.) и плотных (Левенштейн-Йенсен-23.07.2021 г.) питательных средах. Был взят образец из раневой поверхности на левом колене для исследования на МБТ. В результате исследования образца бактериоскопически МБТ не выявлены (16.06.2021 г.), методом GeneXpert выявлены ДНК МБТ с генами устойчивости к рифампицину, при посеве образца (16.06.2021 г.) получен рост туберкулезных микробактерий (MGIT 18.07.2021 г. г., Левенштейн-Йенсена 22.07.2021 г.), подтверждена устойчивость к рифампицину МБТ. На врачебной комиссии 17.06.2021 г. диагностирован «Генерализованный туберкулез: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в стадии распада и обсеменения, МБТ (+), устойчивость к рифампицину (R). Туберкулез кожи множественных локализаций МБТ (+), устойчивость к рифампицину (R)». Схема химиотерапии по режиму лекарственно-устойчивого туберкулеза была начата 17.06.2021 г., пациент получал в сутки: бедаквилин 400 мг (с 15-го дня 200 мг 3 раза в неделю), циклосерин 750 мг, линезолид 600 мг, клофазимин 100 мг, левофлоксацин 1000 мг (масса тела пациента 46 кг). Помимо противотуберкулезного лечения проводились также местные обработки раневых поверхностей, наложение асептических повязок и антибактериальных мазей.

Объективные данные пациента во время выписки (02.08.2021 г.) были следующие: общее состояние удовлетворительное. Тоны сердца ясные, ритмичные. При аускультации легких – везикулярное дыхание, ослабленное над верхней долей правого легкого. Живот мягкий, безболезненный. Стул нормальный. Мочеиспускание самостоятельное. Через месяц от начала лечения перечисленными выше противотуберкулезными препаратами у пациента была отмечена положительная динамика (рис. 4).

По данным посевов мокроты рост МБТ не выявлен (начиная с 17.07.2021 г.). Пациент выписан из НЦП 02.08.2021 г. в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано продолжить лечение по режиму лекарственно-устойчивого туберкулеза под наблюдением фтизиатра по месту жительства. При контроле через 9 месяцев химиотерапии туберкулеза наблюдалась положительная динамика: рассасывание инфильтрации в легких, в мокроте и с поверхности кожных дефектов, рост МБТ не выявлен. Состояние кожи значительно улучшилось: раны в области яремной вырезки, левой лопатки, в области левого колена заживают, выделений нет, кожа вокруг ран приобрела обычную окраску, пальпация вокруг раневых поверхностей безболезненная. Еще через 2 месяца раны на коже тела и конечностей зарубцевались.

Заключение

Данный случай демонстрирует полиорганное проявление туберкулеза с вовлечением в процесс легких и кожи (множественные локализации) у иммунокомпетентного пациента (лабораторные показатели и анамнез). В результате лечения туберкулеза с учетом устойчивости МБТ к рифампицину (в мокроте и раневом отделяемом) наблюдалась положительная динамика.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Чупров И.Н., Оловянишников И.О., Гурковская Я.Ю., Сыдиков А.А., Чужов А.Л. Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А. Диссеминированный туберкулез кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 2. – С. 69-77.
2. Achraf Machan, Tarik Hanafi, Naoufal Hjira, Mohammed Boui. Tuberculous gummas: Epidemiological, clinical, bacteriological, immunological, and therapeutic features // Int. J. Mycobacteriol. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 203-211 https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_83_18
3. Li-Jia Deng, Qian Ye, Si-Yu Luo, Qin-Xiao Wang, Sheng Fang. Case Report: Clinical and Pathological Findings of Tuberculous Gumma: A Case Report and Literature Review // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2024. – Vol. 110, № 4. – P. 805-808. https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0510
4. Mohta S., Kumar A., Singh N., Wig N. A case of tuberculous gumma: there is more to it than meets the eye // BMJ-Case Rep. – 2017. – № 19. – P. bcr2017221701. https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221701
5. Priyatam Khadka, Soniya Koirala, Januka Thapaliya. Cutaneous Tuberculosis: Clinicopathologic Arrays and Diagnostic Challenges // Journal List Dermatol. Res Pract. –2018. – № 9. – P. 7201973.
6. Shaofang Wu, Wu Wang, Huan Chen, Wen Xiong, Xin Song, Xinmin Yu. Perianal ulcerative skin tuberculosis // Journal List Medicine (Baltimore). – 2018 – Vol. 97, № 2. – P. e10836.
7. Vanessa Ngan, Staff Writer (2003). Updated by Hon A/Prof Amanda Oakley (2015). Derm Net Update (2023). Available at: Cutaneous tuberculosis https://dermnetnz.org/topics/cutaneous-tuberculosis [Accessed Sep 10, 2024].

REFERENCES

1. Zaslavskij D.V., Egorova Y.S., Chuprov I.N., Olovyanishnikov I.O., Gurkovskaya Y.Y., Sydikov A.A., Chuzhov A.L., Ovchinnikova Y.E., Dovgalyuk I.F., Starshinova A.A. Disseminated cutaneous tuberculosis. *Vestnik Dermatologii I Venerologii,* 2018, vol. 94, no. 2, pp. 69-77. (In Russ.)
2. Achraf Machan, Tarik Hanafi, Naoufal Hjira, Mohammed Boui. Tuberculous gummas: Epidemiological, clinical, bacteriological, immunological, and therapeutic features. *Int. J. Mycobacteriol.,* 2018, vol. 7, no. 3, pp. 203-211 https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_83_18
3. Li-Jia Deng, Qian Ye, Si-Yu Luo, Qin-Xiao Wang, Sheng Fang. Case report: clinical and pathological findings of tuberculous gumma: a case report and literature review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 2024, vol. 110, no. 4, pp. 805-808. https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0510
4. Mohta S., Kumar A., Singh N., Wig N. A case of tuberculous gumma: there is more to it than meets the eye. *BMJ – Case Rep.,* 2017, no. 19, pp. bcr2017221701. https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221701
5. Priyatam Khadka, Soniya Koirala, Januka Thapaliya. Cutaneous tuberculosis: clinicopathologic arrays and diagnostic challenges. *Journal List Dermatol. Res. Pract.*, 2018, no. 9, pp. 7201973.
6. Shaofang Wu, Wu Wang, Huan Chen, Wen Xiong, Xin Song, Xinmin Yu. Perianal ulcerative skin tuberculosis. *Journal List Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 2, pp. e10836.
7. Vanessa Ngan, Staff Writer (2003). Updated by Hon A/Prof Amanda Oakley (2015). Derm Net Update (2023). Available: Cutaneous tuberculosis https://dermnetnz.org/ topics/cutaneous-tuberculosis Accessed September 10, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ЗАО «Национальный центр пульмонологии» МЗ РА
2200, Республика Армения, г. Абовян, Арзнийское шоссе, 10
Тел.: +374 (0222) 2-00-11

Николаян Любовь Татуловна
К. м. н., доцент, эксперт по постдипломным учебно-образовательным программам, старший клинический специалист
E-mail: lnikolayan@mail.ru

Егиазарян Лусине Михайловна
К. м. н., заместитель директора по научной части, советник министерства здравоохранения МЗ РА по части туберкулеза и пульмонологии
E-mail: egiazaryan.l@yandex.com

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци
0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2
Тел.: +374 (10) 58-25-32

Аветисян Наира Арамовна
Преподаватель
E-mail: nairaavetisyan95@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Pulmonology Center,
the Ministry of Health of Armenia
10 Arzniyskoye Highway, Abovyan, Armenia 2200
Phone: +374 (0222) 2-00-11

Lyubov T. Nikolayan
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Expert of Post-Graduate Education Programs, Senior Clinician
Email: lnikolayan@mail.ru

Lusine M. Egiazaryan
Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Advisor to the Ministry of Health of Armenia on Tuberculosis and Pulmonology
Email: egiazaryan.l@yandex.com

Yerevan State Medical University
Named after Mkhitar Heratsi
2 Koryuna St., Yerevan, Armenia, 0025
Phone: +374 (10) 58-25-32

Naira A. Avetisyan
Teacher
Email: nairaavetisyan95@gmail.com

Поступила 17.12.2024

Submitted as of 17.12.2024

Туберкулёз и болезни лёгких
Том 103, № 1, 2025

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24:579.873.21:575.21
HTTP://DOI.ORG/10.58838/2075-1230-2025-103-1-94-101

Иммунологические и генетические особенности человеческого организма, связанные с микобактериозом органов дыхания (обзор литературы)

А.Д. ЕГОРОВА, Н.Л. КАРПИНА, В.В. ЕРЕМЕЕВ

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены литературные источники, посвященные изучению иммунопатогенеза нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Материал отобран согласно дизайну PRISMA из международных и российских баз данных (PubMed, elibrary) по ключевым словам «нетуберкулезный микобактериоз», «иммунология», «генетика», «диагностика» в соответствии с классификатором MeSH. Всего найдено и проанализировано 50 источников литературы. Выявлены ключевые направления в изучении патогенеза микобактериальных инфекций, факторов риска заболевания среди иммунокомпетентных лиц, генетические особенности предрасположенности к микобактериозу.

Ключевые слова: инфекции, нетуберкулезный микобактериоз, нарушение иммунного ответа, ось IL-12/IFN-γ, Toll-подобные рецепторы.

Для цитирования: Егорова А.Д., Карпина Н.Л., Еремеев В.В. Иммунологические и генетические особенности человеческого организма, связанные с микобактериозом органов дыхания (обзор литературы) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 1. – С. 94–101. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-94-101

Immunological and Genetic Features of the Human Body Associated with Respiratory Mycobacteriosis (Literature Review)

A.D. EGOROVA, N.L. KARPINA, V.V. YEREMEEV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review presents publications on the immunopathogenesis of nontuberculous mycobacteria (NTMB). The publications were selected according to the PRISMA design from international and Russian databases (PubMed, elibrary) using the keywords “non-tuberculous mycobacteriosis”, “immunology”, “genetics”, “diagnostics” in accordance with the MeSH classifier. A total of 50 literature sources were found and analyzed. We identidied main directions in the study of mycobacterial infection pathogenesis, risk factors among immunocompetent individuals, and genetic features of predisposition to mycobacteriosis.

Key words: infections, non-tuberculous mycobacteriosis, impaired immune response, IL-12/IFN-γ axis, Toll-like receptors.

For citation: Egorova A.D., Karpina N.L., Yeremeev V.V. Immunological and genetic features of the human body associated with respiratory mycobacteriosis (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2025, vol. 103, no. 1, pp. 94–101. (In Russ.) http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-1-94-101

Для корреспонденции:
Егорова Анна Дмитриевна
E-mail: ade2020@internet.ru

Correspondence:
Anna D. Egorova
Email: ade2020@internet.ru

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – это кислотоустойчивые организмы, некоторые из которых могут вызывать заболевания легких и других органов у людей и животных. В настоящее время имеются данные о более 190 видах НТМБ, которые обладают неодинаковой патогенностью. Наиболее патогенные виды НТМБ – это представители *Mycobacterium avium complex – MAC (M. avium, M. intracellulare, M. chimaera), M. abscessus, M. chelonae и M. kansasii* [7, 16, 41, 45]. Распространенность микобактериозов – заболеваний, вызванных НТМБ, растет во всем мире [11, 37, 38, 41, 43, 45]. Проблема приобрела значительную актуальность с распространением ВИЧ-инфекции, так как у этой группы больных часто развиваются микобактериозы, и их появление рассматривается как критерий глубокого иммунодефицита [3, 15]. Необходимо отметить, что рост заболеваемости микобактериозом легких отмечается и у иммунокомпетентных пациентов [1, 20, 38, 42].

НТМБ широко распространены в окружающей среде, но заболевания легких у людей в целом возникают относительно редко [26].

Восприимчивые контингенты

Известно, что микобактериоз чаще развивается у пациентов с хроническими заболеваниями легких, такими как ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, у людей пожилого возраста, лиц, работающих в условиях вредного производства и в сельском хозяйстве [9, 25].

С 1990 г. в разных странах сообщается о выявлении НТМБ у пациентов с муковисцидозом в дыхательных путях, их распространенность, по разным источникам, достигала 28% [2, 5]. Имеются сведения о возможном контактном инфицирования НТМБ среди этой группы пациентов [6, 45].

Исследована взаимосвязь инфицирования НТМБ больных с бронхоэктазами, не вызванными муковисцидозом. Метаанализ показал, что общая распространенность микобактериоза у больных с бронхоэктазами составила 9,3%, среди этих пациентов женщины с низким индексом массы тела (ИМТ) составили группу высокого риска [31, 44]. В ретроспективном исследовании Holt M.R. и др. (2019 г.) показано, что среди пациентов с микобактериозом легких при отсутствии факторов риска (хронические и структурные заболеваний легких, иммунодефицит) у мужчин, по сравнению с женщинами, наблюдалась меньшая тяжесть заболевания [22]. Также установлено, что более низкий ИМТ может способствовать восприимчивости к НТМБ у пациентов с бронхоэктатической болезнью независимо от возраста или ее тяжести [31].

Подавление иммунного ответа в результате применения имунносупрессивной терапии повышает риск микобактериоза [50] также, как и применение препаратов, блокирующих TNF-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт). Применение лефлуномида и других цитостатических препаратов с высоким иммунодепрессивным потенциалом было ассоциировано как с туберкулезом, так и с микобактериозом, в то время как в группе приема системных глюкокортикостероидов и гидроксихлорохина чаще встречался микобактериоз [12]. В масштабных исследованиях типа случай-контроль установлена роль ингаляционных кортикостероидов в повышенном риске развитии микобактериозов [32].

При изучении концентраций витаминов А и Е в сыворотках больных микобактериозом было установлено их более низкое значение, чем у здоровых людей. Дефицит витамина А был связан с 11-кратным увеличением риска заболевания НТМ [36]. С 1980-х годов появились сообщения о восприимчивых к НТМБ женщин среднего возраста, некурящих, без заболеваний органов дыхания в анамнезе, этот комплекс признаков был назван синдромом Леди Уиндермир. У этих женщин часто выявлялось астеническое телосложение, кифосколиоз, случаи воронкообразной деформации грудной клетки и пролапс митрального клапана. Один из главных патогенетических факторов развития патологии бронхов – добровольное сдерживание кашля. Локализация патологических изменений по рентгенологическим данным была преимущественно в средней доле и язычковых сегментах легких, которые характеризуются относительным отсутствием коллатеральной вентиляции [4, 28]. Представляет интерес также предрасположенность к микобактериозам, связанная с физиологическими эндокринными изменениями, возникающими в результате старения, менопаузы или худощавого телосложения. Эти изменения включают снижение уровня эстрогена, лептина и дегидроэпиандростерона и повышение уровня адипонектина и кортизола. В работе Holt M.R., Miles J.J., Inder W.J., Thomson R.M. отмечено, что снижение уровня пролактина, относительный дефицит гормона роста и дисфункция щитовидной железы могут быть дополнительными факторами, влияющими на увеличение риска развития микобактериоза [23]. Имеются сообщения о случаях поражения микобактериозом сердца, легких, печени и почек. Заболеваемость в этой группе колеблется от 0,4% до 4,9%, а наиболее частые проявления – кожные и легочные [33].

Исследования последнего десятилетия выявили влияние микробиома на иммунитет человека, метаболизм и межклеточные коммуникации. Выдвинута гипотеза, что микробиом может изменить баланс между инфицированностью НТМБ и развитием заболевания [47].

Патология иммунной системы при микобактериозе

Восприимчивость людей к НТМБ может быть обусловлена рядом врожденных или приобретенных дефектов иммунной системы. Врожденные дефекты иммунной системы представлены генетическими заболеваниями, вызванными мутациями в генах, кодирующих цитокины, хемокины, ферменты, рецепторы и сигнальные белки, задействованные в иммунологических реакциях. Примером такого синдрома могут служить генетические дефекты пути ответа, завершающегося продукцией интерферона-гамма (IFN-γ) и интерлейкина-12 (IL-12), которые обуславливают чувствительность организма к внутриклеточным патогенам и к микобактериям. Данное нарушение встречается при наличии мутаций в любом из пяти генов, кодирующих основные белки каскада цитокинов 1 типа: IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12RB1 и IL12B. Пациенты с наследуемой восприимчивостью к микобактериальным заболеваниям уязвимы для слабовирулентных микобактерий штамма БЦЖ и НТМБ [13, 30, 46].

Дефекты ресничек респираторного эпителия способны оказывать влияние на восприимчивость к инфицированию НТМБ. В работе Matsuyama и соавт. методом секвенирования было показано, что инфицирование клеток бронхиального эпите-

лия НТМБ ведет к подавлению экспрессии генов, связанных с функционированием эпителиальных ресничек, и усилению экспрессии генов, связанных с передачей сигналов от Toll-подобных рецепторов (TLR), гена IL -17 и генов биосинтеза холестерина. При этом заражение *M. abscessus* производило более выраженный эффект по сравнению с инфицированием комплексом MAC [34].

Генетическая детерминированность чувствительности к НТМБ нашла подтверждение в работе консорциума японских исследователей (2021 г.), которые методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) продемонстрировали связь микобактериоза и ряда генов в хромосоме 16p21 [35]. Основными типами клеток врожденной иммунной системы являются макрофаги и дендритные клетки, продуцирующие воспалительные и противовоспалительные цитокины посредством активации множественных сигнальных путей, запускаемых рецепторами распознавания образов. Одними из наиболее хорошо изученных рецепторов, задействованных в ответе хозяина на микобактериальную инфекцию, являются TLR, которые подразделяются на несколько типов. Известны ряд полиморфизмов TLR 2 типа, включающие гены R753Q, R677W, и P631H, ассоциированные с повышенным риском заражения *M. tuberculosis, M. avium* или *M. abscessus* [24]. В частности, группой американских исследователей, возглавляемой G. Pattabiraman, было показано, что полиморфизм R753Q изменяет сигнальную способность TLR2, что приводит к нарушению сборки генов цитозольного адаптерного белка, содержащего домен MyD88-TLR2, участвующего в передаче сигнала от TLR, снижению фосфорилирования цитозольной киназы JRAK-1, участвующей в передаче сигнала от рецептора IL-1 и TLR, снижению активации мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей MAPK, транскрипционного фактора NF-kB и недостаточной индукции цитокинов в макрофагах [39].

Макрофаги представлены двумя фенотипами M1 и M2, относительное содержание которых ассоциировано со степенью бактериальной нагрузки. Повышенный уровень M2, пенистых клеток и низкий уровень гигантских многоядерных клеток, по мнению Ge G. и соавторов, могут быть связаны с активным размножением микобактерий и нарушением функций врожденного иммунитета [18]. Макрофаги не только играют важную роль в иммунном ответе на микобактерии, но и являются мишенями для микобактерий. В легких сосуществуют две основные популяции макрофагов: альвеолярные и интерстициальные, различающиеся по происхождению, фенотипу, особенностям метаболизма и функционалу. Альвеолярные макрофаги обеспечивают первую линию защиты от микроорганизмов, достигающих нижних дыхательных путей, и участвуют в формировании гранулемы. Было показано, что дефект рецептора к фактору некроза опухоли (TNF) на альвеолярных макрофагах ведет к увеличению количества морфологически измененных гранулем при микобактериальной инфекции [41].

При изучении клинических групп микобактериоза, вызванного *M. abscessus*, отмечалась индукция поляризации макрофагов в M1, сопровождаемая продукцией оксида азота (NO) и экспрессией маркерных генов iNOS, IFNγ, TNF-α, IL1-β и IL-6. Функциональные исследования показали, что дефицит негистонового ядерного белка (HMGN2) в макрофагах, инфицированных НТМБ, способствует экспрессии маркеров M1 и продукции NO посредством усиленной активации передачи сигналов NF-κB и MAPK. Снижение HMGN2 также усиливало поляризацию макрофагов в M1, индуцированную IFNγ, а при экспериментальном подавлении HMGN2 отмечали индуцирование выработки NO в макрофагах. Таким образом, был продемонстрирован новый механизм регуляции врожденного иммунитета макрофагов против НТМБ на уровне генома [48].

Натуральные киллеры (NK) составляют 10-20% от общей популяции лимфоцитов и играют ключевую роль в эффекторном звене врожденной иммунной системы. NK продуцируют значительное количество IFN-γ, который впоследствии активирует макрофаги и дендритные клетки и усиливает бактерицидную активность этих клеток. Известно, что NK могут напрямую уничтожать *M. tuberculosis* и *M. kansasii*, высвобождая из азурофильных гранул цитоплазмы цитолитические белки перфорин и гранулизин. Экспериментально установлено, что истощение NK снижало продукцию IFN-γ в тканях легких уже через 1 день после заражения микобактериями, это позволило сделать вывод о том, что генетические факторы человека, нарушающие раннюю продукцию IFN-γ, могут препятствовать эффективному взаимодействию между NK, дендритными клетками и макрофагами, что приводит к развитию тяжелой инфекции, в том числе микобактериальной [29].

Факторы врожденного иммунитета подавляют развитие микобактериальной инфекции с помощью механизмов, опосредованных системами распознавания и эффекторами, включая систему комплемента. В частности, фиколины представляют собой рецепторы распознавания микробных паттернов, которые связываются с ацетильными группами, присутствующими в полисахаридах бактериальной стенки, и опосредуют активацию лектинового пути каскада комплемента. Группе японских исследователей во главе с Hiroki Takahashi удалось показать, что недостаточное количество L-фиколина в сыворотке крови связано с прогрессированием заболевания при микобактериозе легких, и уровень L-фиколина в сыворотке крови является возможным биомаркером микобактериоза [26].

Роль альфа-1-антитрипсина (AAT) в регуляции развития микобактериоза была продемонстрирова-

на группой американских исследователей во главе с Edward Chan, которые показали, что ААТ может не только защищать от НТМБ, предотвращая развитие эмфиземы и бронхоэктатической болезни, оказывая влияние на цитокиновый профиль, миграцию лейкоцитов, активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, но и усиливает антимикобактериальный ответ макрофагов на НТМБ *in vitro*. В частности, ААТ индуцирует слияние фагосом и лизосом, аутофагию и продукцию цитокинов макрофагами [10].

Продуцируемый некоторыми типами клеток врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа IFN-γ, а также его рецептор, играют важную роль в иммунном ответе против МБТ и НТМБ. В частности, IFN-γ является одним из основных регуляторов аутофагии и последующего внутриклеточного клиренса микобактерий [19].

Группа японских ученых во главе с Toshiaki Kikuchi в ретроспективном обсервационном исследовании показала, что антитела к IFN-γ обнаруживаются у большинства пациентов с генерализованной формой микобактериоза без признаков иммунодефицита и могут рассматриваться как фактор риска развития инфекции [8]. В исследованиях, проведенных в Тайланде, было показано, что пациенты с микобактериозом, ассоциированным с наличием антител против IFN-γ, ранее были здоровы и ВИЧ-негативны. У большинства этих пациентов диагностирована генерализованная форма микобактериоза с генерализованным лимфаденитом и часто – с реактивными поражениями кожи. Факторами, связанными с выявляемыми аутоантителами к IFN-γ, являются генетическая предрасположенность (аллели HLA-DRB1 и DQB1), а также предшествующие оппортунистические инфекции у пациентов без сопутствующей патологии, приводящие к иммуносупрессии [40].

МикроРНК (miRNAs) – это небольшие стабильные некодирующие РНК, участвующие в посттрансляционной модификации белков. Экспрессия ряда miRNAs изменяется при различных патологических состояниях, таких как инфекции, и их уровни в сыворотке крови могут изменятся. Учитывая, что отдельные miRNAs связаны с микобактериозом легких, например, hsa- miR-346 при инфекции МАС, была выдвинута гипотеза, что уровни циркулирующих miRNAs могут быть пропорциональны тяжести течения заболевания и могут служить инструментом для мониторинга ответа на лечение [21]. Методом секвенирования РНК было обнаружено, что bta-miR-196b и bta-miR-146b играют важнейшую роль в пролиферации эндотелиальных клеток, распознавании бактерий и регуляции воспалительной реакции. Была установлена превалирующая роль miR-144, оказывающая действие на IFN-γ и влияющая на пролиферацию Т-клеток. Исследуется роль регуляции экспрессии miR-206 в экспериментах на модели инфекции *M. marinum* у рыбок данио, в результате чего была выявлена связь *in vivo* между индуцированной инфекцией экспрессией miR-206 и сигнальной осью Cxcl12/Cxcr4 при контроле микобактериальной инфекции [48]. Снижение miR-206 приводило к уменьшению бактериальной нагрузки и улучшению исходов инфекции посредством повышенного раннего ответа нейтрофилов из-за увеличения количества транскриптов cxcr4b и cxcl12a. MiR-206 хозяина увеличивался под действием патогенных *M. marinum*, что препятствовало передаче сигналов Cxcl12/Cxcr4, тем самым способствуя созданию пермиссивной ниши для микобактериальной инфекции.

Различные виды микобактерий характеризуются разными механизмами, позволяющими им выживать внутри иммунных клеток. Аутофагия в настоящее время признана важнейшей системой защиты хозяина от микобактериальной инфекции, реализуемой путем усиления реакций иммунного ответа и контролем воспаления. Инфекция *M. avium* приводит к увеличению количества miRNAs, включая miR-125a-5p, необходимую для активации аутофагии и снижения возможности выживания *M. avium* в макрофагах. Опосредованная MiR-125a-5p активация аутофагии индуцируется путем влияния на передачу сигналов и активаторов транскрипции STAT3 в макрофагах [49]. Посредством анализа экспрессии генов методом miRNA PCR Array в цельной крови у 25 пациентов с микобактериозом и у 27 неинфицированных НТМБ пациентов с респираторными заболеваниями была продемонстрирована связь микобактериоза с дифференциальной экспрессией более чем 200 генов, связанных в том числе с опосредованной IFN-γ передачей сигналов Т-клетками [14].

Заключение

Анализ научных исследований позволяет сделать вывод о наличии подавления иммунного ответа у больных микобактериозом. В то же время остается без ответа вопрос – это реакция на развивающееся заболевание или предрасполагающий фактор развития заболевания?

Наиболее вероятным представляется тот факт, что реакции иммунитета при микобактериозе различаются в зависимости от вида НТМБ, состояния макроорганизма, наличия коморбидного фона, иных факторов риска.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова О.В., Мордык А.В. Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы) // Медицинский альянс. – 2019. – № 2. – С. 35-45.

2. Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н. Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при фиброзном кистозе (муковисцидозе) // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 – С. 163. https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.54

3. Рекомендации EACS, версия 11.0, октябрь 2021 URL: http://hivlife.info/files/HAART/GUIDELINES/EACS_Guidelines_v11.0_RUS.pdf [Дата обращения 01.12.2024]

4. Ушков А.Д., Азаров А.А., Арчакова Л.И., Диссеминированное поражение легких при нетуберкулезном микобактериозе (синдром леди Уиндермир) // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 75-79. https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-75-79

5. Abidin N.Z., Gardner A.I., Robinson H.L., Haq I.J., Thomas M.F., Brodlie M. Trends in nontuberculous mycobacteria infection in children and young people with cystic fibrosis // J Cyst Fibros. – 2021. – Vol. 20, № 5. – P. 737-741. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.09.007

6. Abubakar I., Gupta R.K., Rangaka M.X., Lipman M. Update in Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria 2017 // Am J Respir Crit Care Med. – 2018. – Vol. 197, № 10. – P. 1248-1253. https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0106UP

7. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Ricotta E., Prevots D.R. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. – Semin Respir Crit Care Med. – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 325-335. https://doi.org/10.1055/s-0038-1651491

8. Aoki A., Sakagami T., Yoshizawa K., Shima K., Toyama M., Tanabe Y., Moro H., Aoki N., Watanabe S., Koya T., Hasegawa T., Morimoto K., Kurashima A., Hoshino Y., Trapnell B.C., Kikuchi T. Clinical Significance of Interferon-γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease // Clin Infect Dis. – 2018. – Vol. 66, № 8. – P. 1239-1245. https://doi.org/10.1093/cid/cix996

9. Axson E.L., Bual N., Bloom C.I., Quint J.K. Risk factors and secondary care utilisation in a primary care population with non-tuberculous mycobacterial disease in the UK // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 117-124. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3402-8

10. Bai X., Bai A., Honda J.R., Eichstaedt C., Musheyev A., Feng Z., Huitt G., Harbeck R., Kosmider B., Sandhaus R.A., Chan E.D. Alpha-1-Antitrypsin Enhances Primary Human Macrophage Immunity Against Non-tuberculous Mycobacteria // Front Immunol. – 2019. – № 10. – P. 1417. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01417

11. Bruno Ali, Lopez-Luis B.A., Sifuentes-Osornio J., Pérez-Gutiérrez M.T., Chávez-Mazari B., Bobadilla-Del-Valle M., Ponce-de-León A. Nontuberculous mycobacterial infection in a tertiary care center in Mexico, 2001-2017 // Braz J Infect Dis. – 2020. – Vol. 24, № 3. – P. 213-220. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.012

12. Carneiro MD.S., Nunes L.S., David SM.M., Dias C.F., Barth A.L., Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil // J Bras Pneumol. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 106-111. https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000213

13. Cornelissen H.M., Glanzmann B., Van Coller A., Engelbrecht C., Abraham D.R., Reddy K., Möller M., Kinnear C., Glashoff R.H., Esser M. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in tuberculosis-hyperendemic South Africa // S Afr Med J. – 2021. – Vol. 111, № 10. – P. 998-1005. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2021.v111i10.15341

14. Cowman S.A., Jacob J., Hansell D.M., Kelleher P., Wilson R., Cookson W.O.C., Moffatt M.F., Loebinger M.R. Whole-Blood Gene Expression in Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2018. – Vol. 58, № 4. – P. 510-518. https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0230OC

15. Cowman S., van Ingen J., Griffith D.E., Loebinger M.R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 1900250. https://doi.org/10.1183/13993003.00250-2019

16. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J., Andrejak C., Böttger E.C., Brozek J., Griffith D.E., Guglielmetti L., Huitt G.A., Knight S.L., Leitman P., Marras T.K., Olivier K.N., Santin M., Stout J.E., Tortoli E., van Ingen J., Wagner D., Winthrop K.L. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. 905-913. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1125

REFERENCES

1. Borisova O.V., Mordyk A.V. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mycobacteriosis (literature review). *Meditsinsky Alyans*, 2019, no. 2, pp. 35-45. (In Russ.)

2. Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N. Microbiological diagnosis of coincident mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2018, no. 8, pp. 163. (In Russ.) https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.54

3. EACS Guidelines, Version 11.00. (In Russ.) October 2021. Available: http://hivlife.info/files/HAART/GUIDELINES/EACS_Guidelines_v11.0_RUS.pdf Accessed December 01, 2024.

4. Ushkov A.D., Azarov A.A., Archakova L.I. Disseminated lung damage with non-tuberculous mycobacteriosis (Lady Windermere syndrome). *Meditsinsky Alyans*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 75-79. (In Russ.) https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-75-79

5. Abidin N.Z., Gardner A.I., Robinson H.L., Haq I.J., Thomas M.F., Brodlie M. Trends in nontuberculous mycobacteria infection in children and young people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.*, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 737-741. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.09.007

6. Abubakar I., Gupta R.K., Rangaka M.X., Lipman M. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria 2017. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 197, no. 10, pp. 1248-1253. https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0106UP

7. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Ricotta E., Prevots D.R. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 39, no. 3, pp. 325-335. https://doi.org/10.1055/s-0038-1651491

8. Aoki A., Sakagami T., Yoshizawa K., Shima K., Toyama M., Tanabe Y., Moro H., Aoki N., Watanabe S., Koya T., Hasegawa T., Morimoto K., Kurashima A., Hoshino Y., Trapnell B.C., Kikuchi T. Clinical significance of interferon-γ neutralizing autoantibodies against disseminated nontuberculous mycobacterial disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 66, no. 8, pp. 1239-1245. https://doi.org/10.1093/cid/cix996

9. Axson E.L., Bual N., Bloom C.I., Quint J.K. Risk factors and secondary care utilisation in a primary care population with non-tuberculous mycobacterial disease in the UK. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, vol. 38, no. 1, pp. 117-124. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3402-8

10. Bai X., Bai A., Honda J.R., Eichstaedt C., Musheyev A., Feng Z., Huitt G., Harbeck R., Kosmider B., Sandhaus R.A., Chan E.D. Alpha-1-antitrypsin enhances primary human macrophage immunity against non-tuberculous mycobacteria. *Front Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 1417. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01417

11. Bruno Ali, Lopez-Luis B.A., Sifuentes-Osornio J., Pérez-Gutiérrez M.T., Chávez-Mazari B., Bobadilla-Del-Valle M., Ponce-de-León A. Nontuberculous mycobacterial infection in a tertiary care center in Mexico, 2001-2017. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 24, no. 3, pp. 213-220. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.012

12. Carneiro MD.S., Nunes L.S., David SM.M., Dias C.F., Barth A.L., Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J. Bras. Pneumol.*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 106-111. https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000213

13. Cornelissen H.M., Glanzmann B., Van Coller A., Engelbrecht C., Abraham D.R., Reddy K., Möller M., Kinnear C., Glashoff R.H., Esser M. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in tuberculosis-hyperendemic South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 2021, vol. 111, no. 10, pp. 998-1005. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2021.v111i10.15341

14. Cowman S.A., Jacob J., Hansell D.M., Kelleher P., Wilson R., Cookson W.O.C., Moffatt M.F., Loebinger M.R. Whole-blood gene expression in pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2018, vol. 58, no. 4, pp. 510-518. https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0230OC

15. Cowman S., van Ingen J., Griffith D.E., Loebinger M.R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 1900250. https://doi.org/10.1183/13993003.00250-2019

16. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C., Cambau E., Wallace R.J., Andrejak C., Böttger E.C., Brozek J., Griffith D.E., Guglielmetti L., Huitt G.A., Knight S.L., Leitman P., Marras T.K., Olivier K.N., Santin M., Stout J.E., Tortoli E., van Ingen J., Wagner D., Winthrop K.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 4, pp. 905-913. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1125

17. Feng Z., Bai X., Wang T., Garcia C., Bai A., Li L., Honda J.R., Nie X., Chan E.D. Differential Responses by Human Macrophages to Infection With *Mycobacterium tuberculosis* and Non-tuberculous Mycobacteria // Front Microbiol. – 2020. – № 11. – P. 116. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00116

18. Ge G., Jiang H., Xiong J., Zhang W., Shi Y., Tao C., Wang H. Progress of the Art of Macrophage Polarization and Different Subtypes in Mycobacterial Infection // Front Immunol. – 2021. – № 12. – P. 752657. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752657

19. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // Int J Mycobacteriol. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 349-357. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_186_21

20. Gopalaswamy R., Shanmugam S., Mondal R., Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment // J Biomed Sci. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 74. https://doi.org/10.1186/s12929-020-00667-6

21. Han S.A., Jhun B.W., Kim S.Y., Moon S.M., Yang B., Kwon O.J., Daley C.L., Shin S.J., Koh W.J. miRNA Expression Profiles and Potential as Biomarkers in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 3178. https://doi.org/10.1038/s41598-020-60132-0

22. Holt M.R., Kasperbauer S.H., Koelsch T.L., Daley C.L. Similar characteristics of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in men and women // Eur Respir J. – 2019. – Vol. 54, № 1. – P. 1900252. https://doi.org/10.1183/13993003.00252-2019

23. Holt M.R., Miles J.J., Inder W.J., Thomson R.M. Exploring immunomodulation by endocrine changes in Lady Windermere syndrome // Clin Exp Immunol. – 2019. – Vol. 196, № 1. – P. 28-38. https://doi.org/10.1111/cei.13265

24. Hu W., Spaink H.P. The Role of TLR2 in Infectious Diseases Caused by Mycobacteria: From Cell Biology to Therapeutic Target // Biology (Basel). – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 246. https://doi.org/10.3390/biology11020246

25. Jones M.M., Winthrop K.L., Nelson S.D., Duvall S.L., Patterson O.V., Nechodom K.E., Findley K.E., Radonovich L.J.Jr., Samore M.H., Fennelly K.P. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0197976. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197976

26. Kobayashi T., Kuronuma K., Saito A., Ikeda K., Ariki S., Saitou A., Otsuka M., Chiba H., Takahashi S., Takahashi M., Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is associated with disease presence and extent of pulmonary Mycobacterium avium complex disease // Respir Res. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 224. https://doi.org/10.1186/s12931-019-1185-9

27. Koh W.J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview // Microbiol Spectr. – 2017. – Vol. 5, № 1. https://doi.org/10.1128/microbiolspec

28. Kumfer A.M., Edriss H. Lady Windermere syndrome // The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles. – 2017. – Vol. 5, № 20. – P. 22-32. https://doi.org/10.12746/swrccc.v5i20.402

29. Lai H.C., Chang C.J., Lin C.S., Wu T.R., Hsu Y.J., Wu T.S., Lu J.J., Martel J., Ojcius D.M., Ku C.L., Young J.D., Lu C.C. // NK Cell-Derived IFN-γ Protects against Nontuberculous Mycobacterial Lung Infection. – J Immunol. – 2018. – Vol. 201, № 5. – P. 1478-1490. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800123

30. Le Voyer T., Neehus A.L., Yang R., Ogishi M., Rosain J., Alroqi F., Alshalan M., Blumental S., Al Ali F., Khan T., Ata M., Rozen L., Demulder A., Bastard P., Gruber C., Roynard M., Seeleuthener Y., Rapaport F., Bigio B., Chrabieh M., Sng D., Berteloot L., Boddaert N., Rozenberg F., Al-Muhsen S., Bertoli-Avella A., Abel L., Bogunovic D., Marr N., Mansouri D., Al Mutairi F., Béziat V., Weil D., Mahdaviani S.A., Ferster A., Zhang S.Y., Reversade B., Boisson-Dupuis S., Casanova J.L., Bustamante J. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2021. – Vol. 118, № 15. – P. e2102804118. https://doi.org/10.1073/pnas.2102804118

31. Lim S.Y., Lee Y.J., Park J.S., Cho Y.J., Yoon H.I., Lee C.T., Lee J.H. Association of lowfat mass with nontuberculous mycobacterial infection in patients with bronchiectasis // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, № 14. – P. e25193. https://doi.org/ 10.1097/MD.0000000000025193

32. Liu V.X., Winthrop K.L., Lu Y., Sharifi H., Nasiri H.U., Ruoss S.J. Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection // Ann Am Thorac Soc. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 1169-1176. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201804-245OC

33. Longworth S.A., Daly J.S. AST Infectious Diseases Community of Practice. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice // Clin Transplant. – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. e13588. https://doi.org/10.1111/ctr.13588

17. Feng Z., Bai X., Wang T., Garcia C., Bai A., Li L., Honda J.R., Nie X., Chan E.D. Differential responses by human macrophages to infection with *Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria. *Front Microbiol.*, 2020, no. 11, pp. 116. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00116

18. Ge G., Jiang H., Xiong J., Zhang W., Shi Y., Tao C., Wang H. Progress of the art of macrophage polarization and different subtypes in mycobacterial infection. *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 752657. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752657

19. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 349-357. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_186_21

20. Gopalaswamy R., Shanmugam S., Mondal R., Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J. Biomed. Sci.*, 2020, vol. 27, no. 1, pp. 74. https://doi.org/10.1186/s12929-020-00667-6

21. Han S.A., Jhun B.W., Kim S.Y., Moon S.M., Yang B., Kwon O.J., Daley C.L., Shin S.J., Koh W.J. miRNA Expression profiles and potential as biomarkers in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 3178. https://doi.org/10.1038/s41598-020-60132-0

22. Holt M.R., Kasperbauer S.H., Koelsch T.L., Daley C.L. Similar characteristics of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in men and women. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 1, pp. 1900252. https://doi.org/10.1183/13993003.00252-2019

23. Holt M.R., Miles J.J., Inder W.J., Thomson R.M. Exploring immunomodulation by endocrine changes in Lady Windermere syndrome. *Clin Exp Immunol.*, 2019, vol. 196, no. 1, pp. 28-38. https://doi.org/10.1111/cei.13265

24. Hu W., Spaink H.P. The Role of TLR2 in Infectious Diseases caused by mycobacteria: from cell biology to therapeutic target. *Biology (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 246. https://doi.org/10.3390/biology11020246

25. Jones M.M., Winthrop K.L., Nelson S.D., Duvall S.L., Patterson O.V., Nechodom K.E., Findley K.E., Radonovich L.J.Jr., Samore M.H., Fennelly K.P. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections in the U.S. Veterans Health Administration. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 6, pp. e0197976. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197976

26. Kobayashi T., Kuronuma K., Saito A., Ikeda K., Ariki S., Saitou A., Otsuka M., Chiba H., Takahashi S., Takahashi M., Takahashi H. Insufficient serum L-ficolin is associated with disease presence and extent of pulmonary *Mycobacterium avium complex disease. Respir. Res.*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 224. https://doi.org/10.1186/s12931-019-1185-9

27. Koh W.J. Nontuberculous mycobacteria-overview. *Microbiol. Spectr.*, 2017, vol. 5, no. 1.https://doi.org/10.1128/microbiolspec

28. Kumfer A.M., Edriss H. Lady Windermere syndrome. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*, 2017, vol. 5, no. 20, pp. 22-32. https://doi.org/10.12746/swrccc.v5i20.402

29. Lai H.C., Chang C.J., Lin C.S., Wu T.R., Hsu Y.J., Wu T.S., Lu J.J., Martel J., Ojcius D.M., Ku C.L., Young J.D., Lu C.C.. NK Cell-Derived IFN-γ Protects against nontuberculous mycobacterial lung infection. *J. Immunol.*, 2018, vol. 201, no. 5, pp. 1478-1490. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800123

30. Le Voyer T., Neehus A.L., Yang R., Ogishi M., Rosain J., Alroqi F., Alshalan M., Blumental S., Al Ali F., Khan T., Ata M., Rozen L., Demulder A., Bastard P., Gruber C., Roynard M., Seeleuthener Y., Rapaport F., Bigio B., Chrabieh M., Sng D., Berteloot L., Boddaert N., Rozenberg F., Al-Muhsen S., Bertoli-Avella A., Abel L., Bogunovic D., Marr N., Mansouri D., Al Mutairi F., Béziat V., Weil D., Mahdaviani S.A., Ferster A., Zhang S.Y., Reversade B., Boisson-Dupuis S., Casanova J.L., Bustamante J. Inherited deficiency of stress granule ZNFX1 in patients with monocytosis and mycobacterial disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2021, vol. 118, no. 15, pp. e2102804118. https://doi.org/10.1073/pnas.2102804118

31. Lim S.Y., Lee Y.J., Park J.S., Cho Y.J., Yoon H.I., Lee C.T., Lee J.H. Association of low fat mass with nontuberculous mycobacterial infection in patients with bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, vol. 100, no. 14, pp. e25193. https://doi.org/ 10.1097/MD.0000000000025193

32. Liu V.X., Winthrop K.L., Lu Y., Sharifi H., Nasiri H.U., Ruoss S.J. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2018, vol. 15, no. 10, pp. 1169-1176. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201804-245OC

33. Longworth S.A., Daly J.S. AST Infectious Diseases Community of Practice. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.*, 2019, vol. 33, no. 9, pp. e13588. https://doi.org/10.1111/ctr.13588

34. Matsuyama M., Martins A.J., Shallom S., Kamenyeva O., Kashyap A., Sampaio E.P., Kabat J., Olivier K.N., Zelazny A.M., Tsang J.S., Holland S.M. Transcriptional Response of Respiratory Epithelium to Nontuberculous Mycobacteria // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2018. – Vol. 58, № 2. – P. 241-252. https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0218OC

35. Namkoong H., Omae Y., Asakura T., Ishii M., Suzuki S., Morimoto K., Kawai Y., Emoto K., Oler A.J., Szymanski E.P., Yoshida M., Matsuda S., Yagi K., Hase I., Nishimura T., Sasaki Y., Asami T., Shiomi T., Matsubara H., Shimada H., Hamamoto J., Jhun B.W., Kim S.Y., Huh H.J., Won H.H., Ato M., Kosaki K., Betsuyaku T., Fukunaga K., Kurashima A., Tettelin H., Yanai H., Mahasirimongkol S., Olivier K.N., Hoshino Y., Koh W.J., Holland S.M., Tokunaga K., Hasegawa N. Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis – Japan Research Consortium (NTM-JRC). Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease // Eur Respir J. – 2021. – Vol. 58, № 2. – P. 1902269. https://doi.org/10.1183/13993003.02269-2019

36. Oh J., Park H.D., Kim S.Y., Koh W.J., Lee S.Y. Assessment of Vitamin Status in Patients with Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Potential Role of Vitamin A as a Risk Factor // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 343. https://doi.org/10.3390/nu11020343

37. Okoi C., Anderson S.T.B., Antonio M., Mulwa S.N., Gehre F., Adetifa I.M.O. Non-tuberculous Mycobacteria isolated from Pulmonary samples in sub-Saharan Africa - A Systematic Review and Meta Analyses // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 12002. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12175-z

38. Park S.C., Kang M.J., Han C.H., Lee S.M., Kim C.J., Lee J.M., Kang Y.A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study // BMC Pulm Med. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 140. https://doi.org/10.1186/s12890-019-0901-z

39. Pattabiraman G., Panchal R., Medvedev A.E. The R753Q polymorphism in Toll-like receptor 2 (TLR2) attenuates innate immune responses to mycobacteria and impairs MyD88 adapter recruitment to TLR2 // J Biol Chem. – 2017. – Vol. 292, № 25. – P. 10685-10695. https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784470

40. Phoompoung P., Ankasekwinai N., Pithukpakorn M., Foongladda S., Umrod P., Suktitipat B., Mahasirimongkol S., Kiertiburanakul S., Suputtamongkol Y. Factors associated with acquired Anti IFN- γ autoantibody in patients with nontuberculous mycobacterial infection // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0176342. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176342

41. Prasla Z., Sutliff R.L., Sadikot R.T. Macrophage Signaling Pathways in Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2020. – Vol. 63, № 2. – P. 144-151. P. 10.1165/rcmb.2019-0241TR

42. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A., Doolan D.L., Reid D.W., Field M., Bell S.C., Thomson R.M., Miles J.J. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease // Front Immunol. – 2020. – № 11. – P. 303. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00303

43. Sharma S.K., Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases // Indian J Med Res. – 2020. – Vol. 152, № 3. – P. 185-226. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_902_20

44. Shteinberg M., Stein N., Adir Y., Ken-Dror S., Shitrit D., Bendayan D., Fuks L., Saliba W. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey // Eur Respir J. – 2018. – Vol. 51, № 5. –P. 1702469. https://doi.org/10.1183/13993003.02469-2017

45. Shu C.C., Wu M.F., Pan S.W., Wu T.S., Lai H.C., Lin M.C. Host immune response against environmental nontuberculous mycobacteria and the risk populations of nontuberculous mycobacterial lung disease // J Formos Med Assoc. – 2020. – Vol. 119, Suppl 1. – P. S13-S22. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.05.001

46. Taur P.D., Gowri V., Pandrowala A.A., Iyengar V.V., Chougule A., Golwala Z., Chandak S., Agarwal R., Keni P., Dighe N., Bodhanwala M., Prabhu S., George B., Fouzia N.A., Edison E.S., Arunachalam A.K., Madkaikar M.R., Dalvi A.D., Yadav R.M., Bargir U.A., Kambli P.M., Rawat A., Das J., Joshi V., Pilania R.K., Jindal A.K., Bhat S., Bhattad S., Unni J., Radhakrishnan N., Raj R., Uppuluri R., Patel S., Lashkari H.P., Aggarwal A., Kalra M., Udwadia Z., Bafna V.S., Kanade T., Puel A., Bustamante J., Casanova J.L., Desai M.M. Clinical and Molecular Findings in Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases: Experience From India // Front Immunol. – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 631298. https://doi.org/ 10.3389/fimmu.2021.631298

47. Thornton C.S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S.K., Fisher D.A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health // Eur Respir Rev. – 2021. – Vol. 30, № 160. – P. 200299. https://doi.org/10.1183/16000617.0299-2020

34. Matsuyama M., Martins A.J., Shallom S., Kamenyeva O., Kashyap A., Sampaio E.P., Kabat J., Olivier K.N., Zelazny A.M., Tsang J.S., Holland S.M. Transcriptional response of respiratory epithelium to nontuberculous mycobacteria. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2018, vol. 58, no. 2, pp. 241-252. https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0218OC

35. Namkoong H., Omae Y., Asakura T., Ishii M., Suzuki S., Morimoto K., Kawai Y., Emoto K., Oler A.J., Szymanski E.P., Yoshida M., Matsuda S., Yagi K., Hase I., Nishimura T., Sasaki Y., Asami T., Shiomi T., Matsubara H., Shimada H., Hamamoto J., Jhun B.W., Kim S.Y., Huh H.J., Won H.H., Ato M., Kosaki K., Betsuyaku T., Fukunaga K., Kurashima A., Tettelin H., Yanai H., Mahasirimongkol S., Olivier K.N., Hoshino Y., Koh W.J., Holland S.M., Tokunaga K., Hasegawa N. Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis – Japan Research Consortium (NTM-JRC). Genome-wide association study in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 2, pp. 1902269. https://doi.org/10.1183/13993003.02269-2019

36. Oh J., Park H.D., Kim S.Y., Koh W.J., Lee S.Y. Assessment of vitamin status in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: potential role of Vitamin A as a risk factor. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 343. https://doi.org/10.3390/nu11020343

37. Okoi C., Anderson S.T.B., Antonio M., Mulwa S.N., Gehre F., Adetifa I.M.O. Non-tuberculous Mycobacteria isolated from pulmonary samples in sub-Saharan Africa - a systematic review and meta analyses. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 12002. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12175-z

38. Park S.C., Kang M.J., Han C.H., Lee S.M., Kim C.J., Lee J.M., Kang Y.A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Pulm. Med.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 140. https://doi.org/10.1186/s12890-019-0901-z

39. Pattabiraman G., Panchal R., Medvedev A.E. The R753Q polymorphism in Toll-like receptor 2 (TLR2) attenuates innate immune responses to mycobacteria and impairs MyD88 adapter recruitment to TLR2. *J. Biol. Chem.*, 2017, vol. 292, no. 25, pp. 10685-10695. https://doi.org/10.1074/jbc.M117.784470

40. Phoompoung P., Ankasekwinai N., Pithukpakorn M., Foongladda S., Umrod P., Suktitipat B., Mahasirimongkol S., Kiertiburanakul S., Suputtamongkol Y. Factors associated with acquired Anti IFN- γ autoantibody in patients with nontuberculous mycobacterial infection. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. e0176342. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176342

41. Prasla Z., Sutliff R.L., Sadikot R.T. Macrophage signaling pathways in pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2020, vol. 63, no. 2, pp. 144-151. pp. 10.1165/rcmb.2019-0241TR

42. Ratnatunga C.N., Lutzky V.P., Kupz A., Doolan D.L., Reid D.W., Field M., Bell S.C., Thomson R.M., Miles J.J. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol.*, 2020, no. 11, pp. 303. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00303

43. Sharma S.K., Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J. Med. Res.*, 2020, vol. 152, no. 3, pp. 185-226. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_902_20

44. Shteinberg M., Stein N., Adir Y., Ken-Dror S., Shitrit D., Bendayan D., Fuks L., Saliba W. Prevalence, risk factors and prognosis of nontuberculous mycobacterial infection among people with bronchiectasis: a population survey. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 5, pp. 1702469. https://doi.org/10.1183/13993003.02469-2017

45. Shu C.C., Wu M.F., Pan S.W., Wu T.S., Lai H.C., Lin M.C. Host immune response against environmental nontuberculous mycobacteria and the risk populations of nontuberculous mycobacterial lung disease. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2020, vol. 119, suppl. 1, pp. S13-S22. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.05.001

46. Taur P.D., Gowri V., Pandrowala A.A., Iyengar V.V., Chougule A., Golwala Z., Chandak S., Agarwal R., Keni P., Dighe N., Bodhanwala M., Prabhu S., George B., Fouzia N.A., Edison E.S., Arunachalam A.K., Madkaikar M.R., Dalvi A.D., Yadav R.M., Bargir U.A., Kambli P.M., Rawat A., Das J., Joshi V., Pilania R.K., Jindal A.K., Bhat S., Bhattad S., Unni J., Radhakrishnan N., Raj R., Uppuluri R., Patel S., Lashkari H.P., Aggarwal A., Kalra M., Udwadia Z., Bafna V.S., Kanade T., Puel A., Bustamante J., Casanova J.L., Desai M.M. Clinical and molecular findings in mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: experience from India. *Front Immunol.*, 2021, vol. 25, no. 12, pp. 631298. https://doi.org/ 10.3389/fimmu.2021.631298

47. Thornton C.S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S.K., Fisher D.A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health. *Eur. Respir. Rev.*, 2021, vol. 30, no. 160, pp. 200299. https://doi.org/10.1183/16000617.0299-2020

48. Wang X., Chen S., Ren H., Chen J., Li J., Wang Y., Hua Y., Wang X., Huang N. HMGN2 regulates non-tuberculous mycobacteria survival via modulation of M1 macrophage polarization // J Cell Mol Med. – 2019. – Vol. 23, № 12. – P. 7985-7998. https://doi.org/10.1111/jcmm.14599

49. Wright K., de Silva K., Plain K.M., Purdie A.C., Blair T.A., Duggin I.G., Britton W.J., Oehlers S.H. Mycobacterial infection-induced miR-206 inhibits protective neutrophil recruitment via the CXCL12/CXCR4 signalling axis // PLoS Pathog. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. e1009186. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009186

50. Xie Y., Xie J., Meijer A.H., Schaaf M.J.M. Glucocorticoid-Induced Exacerbation of Mycobacterial Infection Is Associated With a Reduced Phagocytic Capacity of Macrophages // Front Immunol. – 2021. – № 12. – P. 618569. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618569

48. Wang X., Chen S., Ren H., Chen J., Li J., Wang Y., Hua Y., Wang X., Huang N. HMGN2 regulates non-tuberculous mycobacteria survival via modulation of M1 macrophage polarization. *J. Cell. Mol. Med.*, 2019, vol. 23, no. 12, pp. 7985-7998. https://doi.org/10.1111/jcmm.14599

49. Wright K., de Silva K., Plain K.M., Purdie A.C., Blair T.A., Duggin I.G., Britton W.J., Oehlers S.H. Mycobacterial infection-induced miR-206 inhibits protective neutrophil recruitment via the CXCL12/CXCR4 signalling axis. *PLoS Pathog.*, 2021, vol. 17, no. 4, pp. e1009186. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009186

50. Xie Y., Xie J., Meijer A.H., Schaaf M.J.M. Glucocorticoid-induced exacerbation of mycobacterial infection is associated with a reduced phagocytic capacity of macrophages. *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 618569. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618569

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-05

Егорова Анна Дмитриевна
Младший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания
E-mail: ade2020@internet.ru

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

Еремеев Владимир Витальевич
Д. м. н., руководитель отдела иммунологии
E-mail: yeremeev56@mail.ru

Поступила 15.03.2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-05

Anna D. Egorova
Junior Researcher of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation
Email: ade2020@internet.ru

Nataliya L. Karpina
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research,
Head of Center for Respiratory Diseases Diagnosis and Rehabilitation
Email: natalya-karpina@rambler.ru

Vladimir V. Yeremeev
Doctor of Medical Sciences, Head of Immunology Department
Email: yeremeev56@mail.ru

Submitted as of 15.03.2023

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

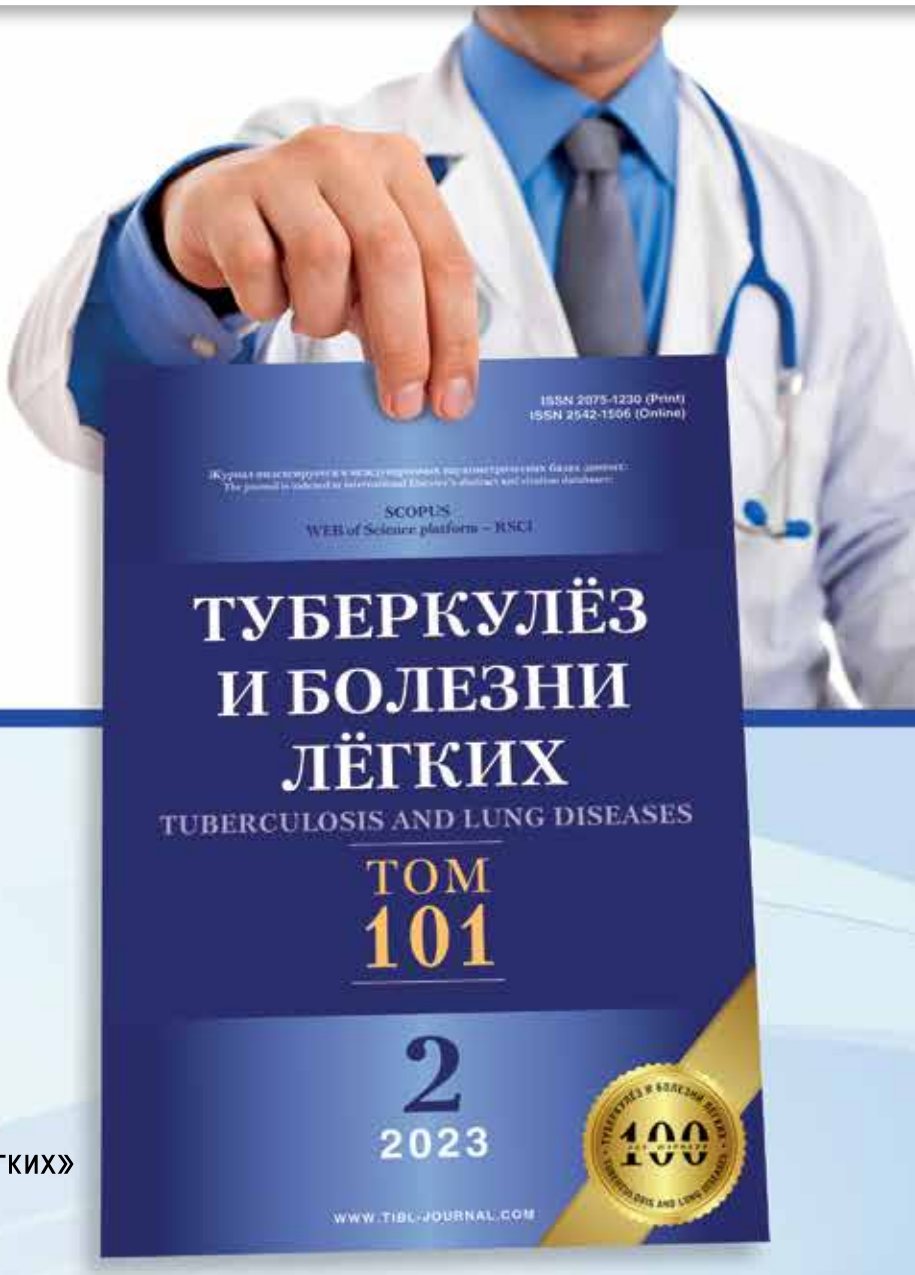
TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

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»

Реклама

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО

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

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